

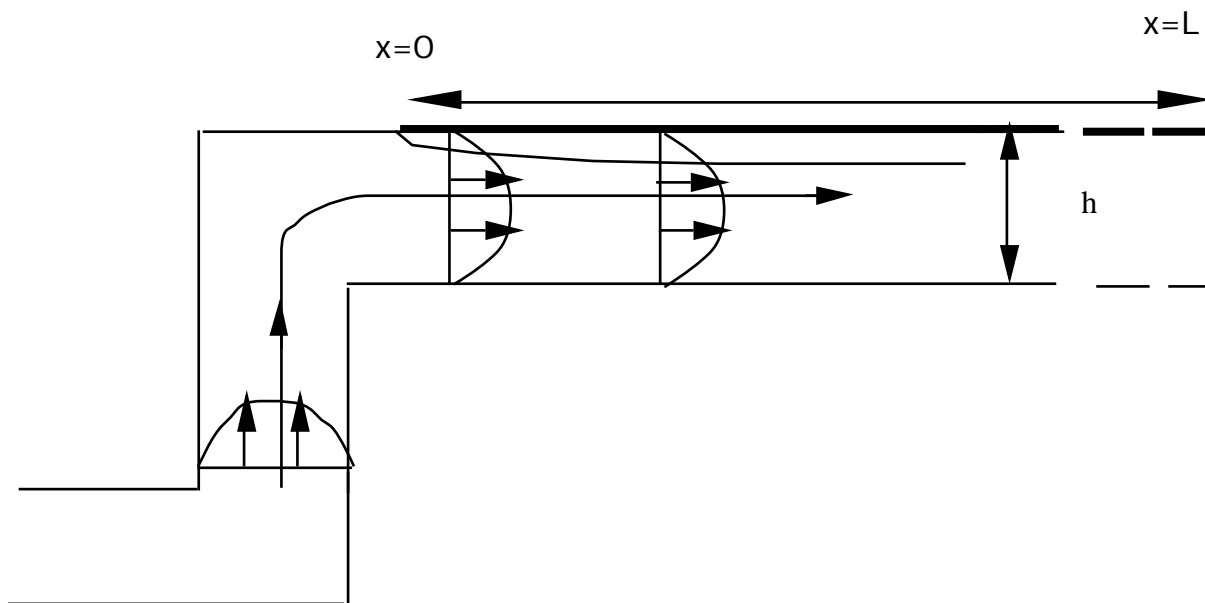
The chemistry in the BIACORE cell, comparison of simplified models.

Lagrée P-Y, Ivan- Fernolendt A.
L.M.M. UMR CNRS 7607
Université PARIS VI, FRANCE

L'écoulement dans le BIACORE

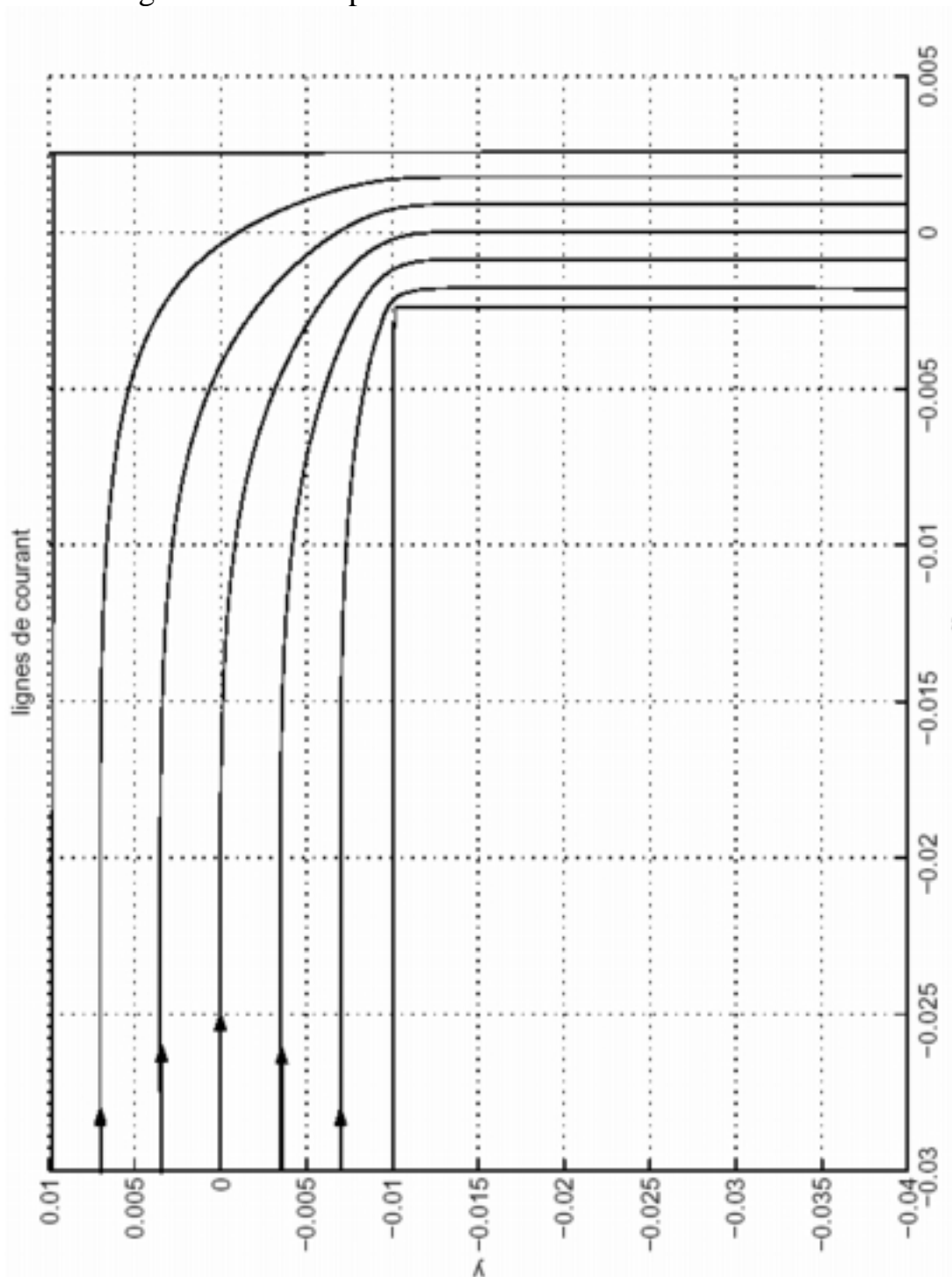
géométrie /dimensions:

hauteur du canal réactif: $h=0,05\text{mm}$, (profondeur 0.5mm),
longueur du canal réactif: $L=1.9\text{mm}$ (ou 2.4 dans le mode d'emploi...)
largeur du premier canal 0.18mm , largeur du canal vertical 0.2mm ,
longueur du canal vertical: inconnue!!!
Débit de 5 à $100 \mu\text{l}/\text{min}$



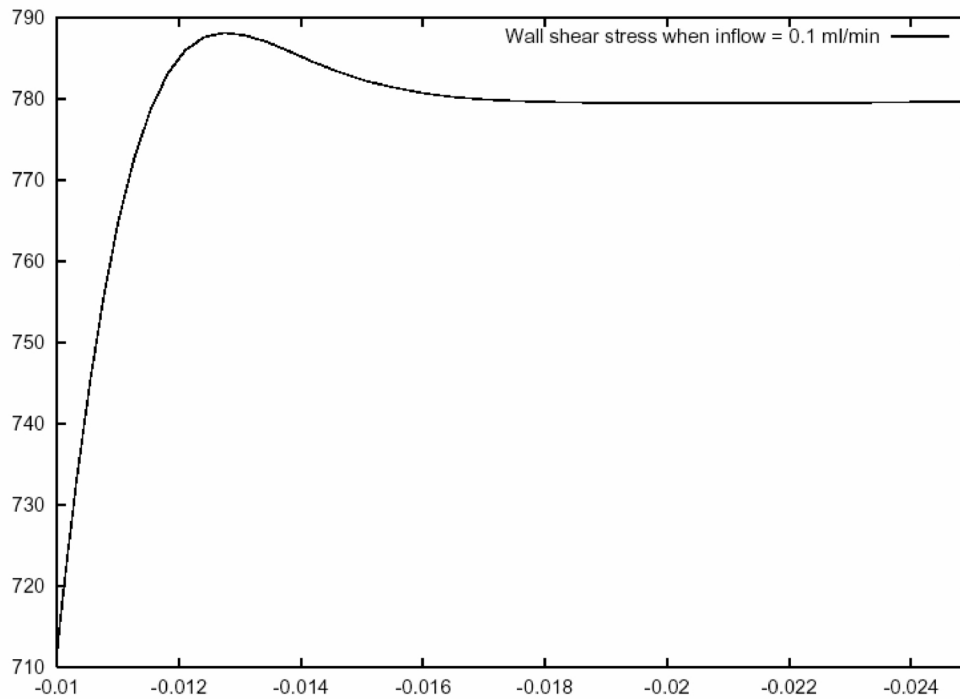
Nombre de Reynolds construit sur l'épaisseur: 0.5 à 15.

Par résolution des équations de Navier Stokes (Bram de Bruin) on constate la faible influence du virage et le retour rapide à l'écoulement de Poiseuille:



Re=1.1; lignes de courant, il n'y a pas de tourbillon de décollement dans le virage (unités en cm).

Le virage modifie peu le frottement



Re=1.1; frottement pariétal, en $x=0.018\text{cm}$ le frottement est constant, la longueur de la cellule est de 0.19cm.

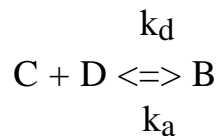
On a donc un écoulement de Poiseuille de frottement pariétal constant sur la majeure partie de la cellule :

adimensionné avec h et $V=4U_{\max}$:

$$\bar{u} = \bar{y}(1 - \bar{y}).$$

La théorie simplifiée classique solution exacte à la main

- l'écoulement est lent, les concentrations sont quasi constantes en x
- C réagit à la paroi avec D pour donner B selon une réaction du premier ordre:



La simplification maximale de notre modèle (qui est le "Rapid Model" de Myska)

$$B'(t) = k_a C_T (R_T - B(t)) - k_b B(t) \quad \text{et} \quad B(0)=0$$

* pour $t < t_c$ ($t_c=60s$, temps de fin d'injection) donne

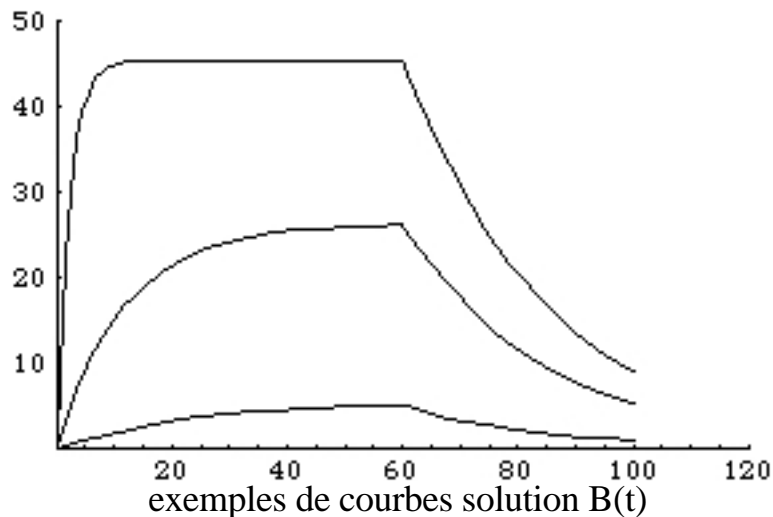
$$B(t) = R_T C_T \frac{1 - \exp(-(C_T k_a + k_d)t)}{C_T k_a + k_d}$$

* puis pour $t > t_c$, on a dissociation

$$B'(t) = -k_b B(t)$$

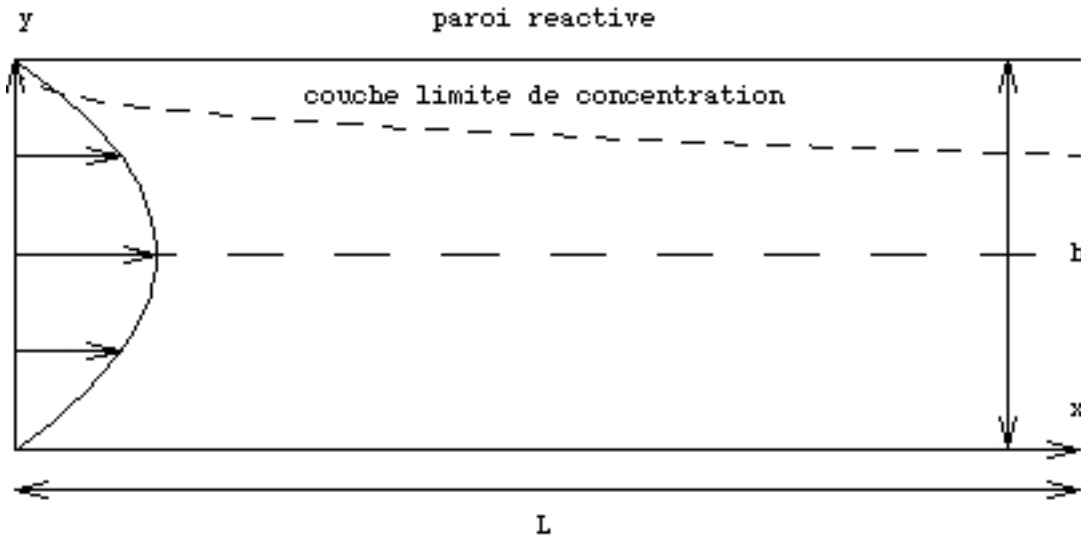
donc

$$B(t) = R_T C_T \frac{1 - \exp(-(C_T k_a + k_d)t_c)}{C_T k_a + k_d} \exp(-k_d(t-t_c))$$



Question que l'on se pose:

influence de l'écoulement sur la chimie?



* équation de transport dans l'écoulement:

x mesuré avec L, y mesuré avec h, le temps associé à l'écoulement est plus rapide que celui de la chimie, ici on définit le Péclet par $Pe = \frac{Uh^2}{DL}$:

$$\bar{y}(1-\bar{y}) \frac{\bar{c}}{\bar{x}} = \frac{1}{Pe} \left(\frac{2}{\bar{y}^2} \bar{c} + \left(\frac{h}{L}\right)^2 \frac{2}{\bar{x}^2} \bar{c} \right)$$

comme h/L est très petit, il ne reste que:

$$\bar{y}(1-\bar{y}) \frac{\bar{c}}{\bar{x}} = \frac{1}{Pe} \left(\frac{2}{\bar{y}^2} \bar{c} \right)$$

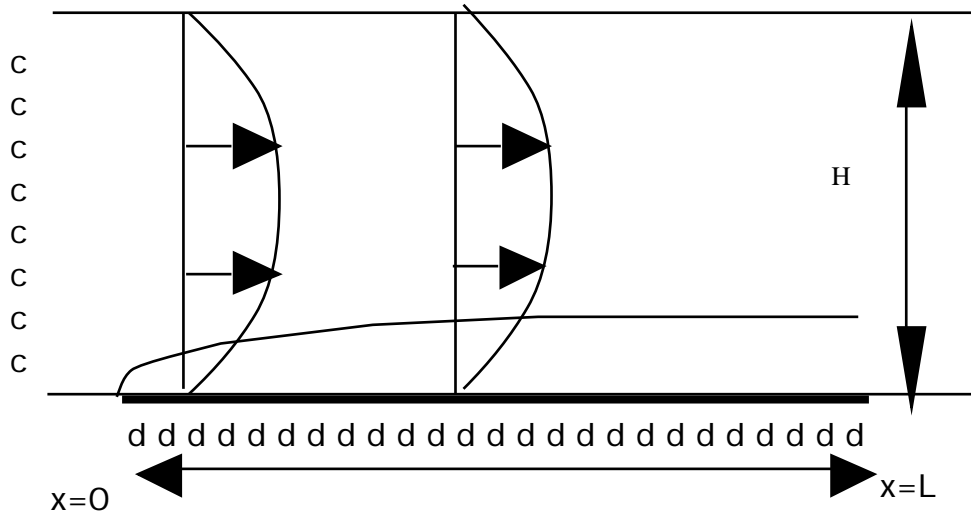
* partie "réactive" à la surface ($K=k_d/(k_a C_T)$):

$$\frac{\bar{b}}{\bar{t}} = \bar{c} (1-\bar{b}) - K \bar{b},$$

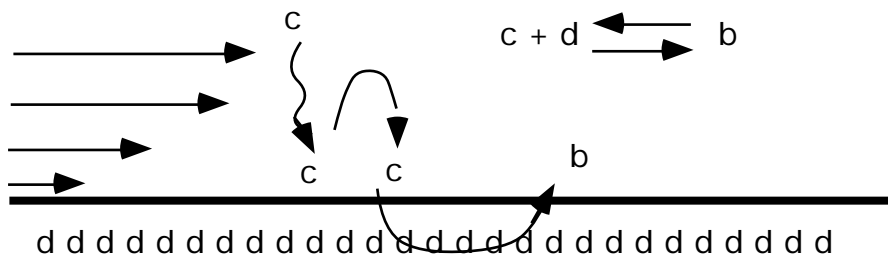
* condition à la surface traduisant l'équilibre entre l'apport de "c" et la disparition de "d" (stoechiométrie) en $\bar{y}=0$:

$$-\frac{\bar{c}(\bar{x},0,t)}{\bar{y}} = Da (\bar{c}(1-\bar{b}) - K \bar{b})$$

Da est le nombre de Damkhöler $Da=kHR_T/D$



réaction réversible de constantes k_{on} et k_{off}



Equations sans dimensions:

- Convection diffusion dans l'écoulement

$$\bar{y}(1-\bar{y}) \frac{\bar{c}}{\bar{x}} = \frac{1}{Pe} \frac{\partial^2 \bar{c}}{\partial \bar{y}^2};$$

- condition de flux

$$-\frac{\partial \bar{c}(\bar{x}, 0, t)}{\partial \bar{y}} = Da \frac{\bar{b}}{t};$$

- réaction à la paroi

$$\frac{\bar{b}}{t} = \bar{c} (1-\bar{b}) - K \bar{b}.$$

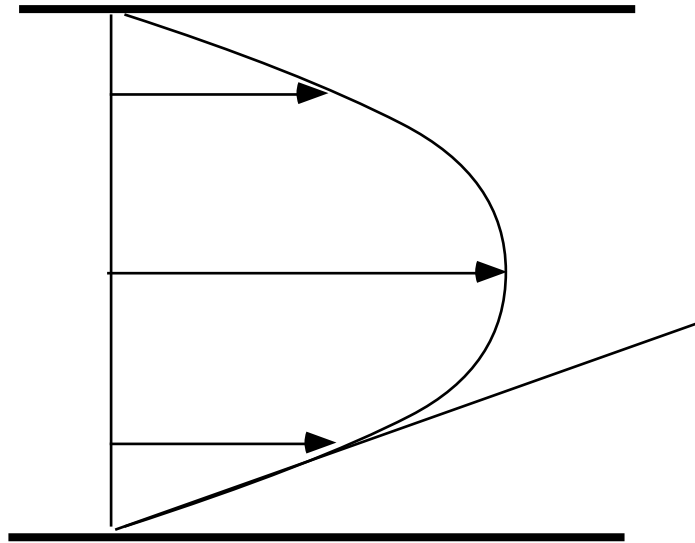
données initiales, et en entrée.

$$Da = \frac{R_T H}{D} \quad Pe = \frac{H^2 V}{DL} \quad K = \frac{k_{off}}{k_{on} C_T}$$

Le résultat est la moyenne **spatiale** du ligand formé à la paroi notée $B(t)$.

Une solution asymptotique exacte: Solution de Lévêque

Edwards DA (1999): *IMA J. Appl. Math* 63:89 -112



Près de la paroi

$$\bar{y}(1-\bar{y}) \frac{\bar{c}}{\bar{x}} = \frac{1}{\text{Pe}} \frac{2}{\bar{y}^2} \bar{c};$$

devient

$$\bar{y} \frac{\bar{c}}{\bar{x}} = \frac{1}{\text{Pe}} \frac{2}{\bar{y}^2} \bar{c};$$

Il existe donc une couche d'épaisseur $\text{Pe}^{-1/3}$:

$$\tilde{y} \frac{\tilde{c}}{\tilde{x}} = \frac{2}{\tilde{y}^2} \tilde{c};$$

Solution explicite de Edwards par développements à faible valeur de $\text{DaPe}^{-1/3}$:

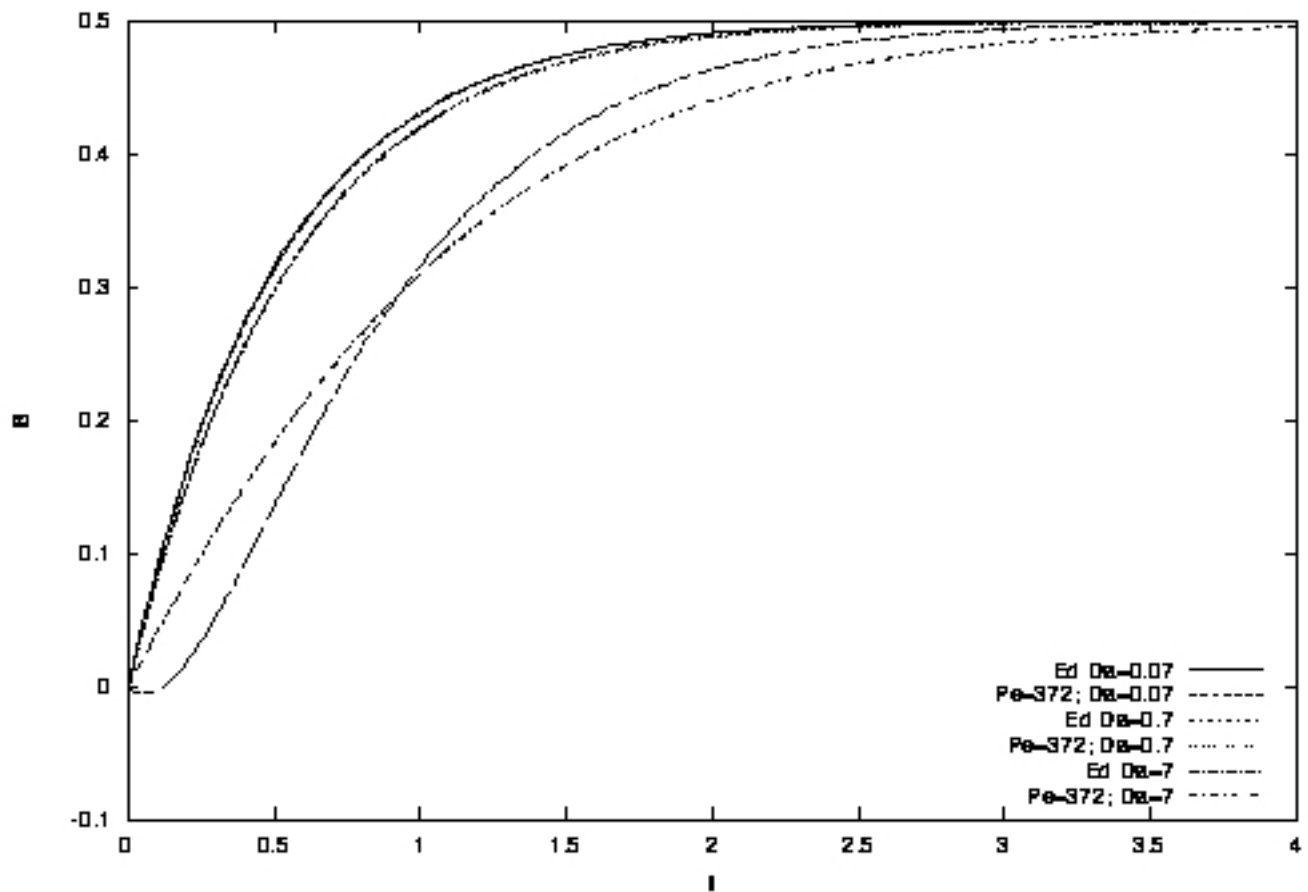
$$B(\tilde{t}) = B_0(\tilde{t}) + (\text{Da} \text{Pe}^{-1/3})B_1(\tilde{t}) + \dots$$

où B_0 et B_1 sont des fonctions explicites en temps:

$$B_0(\tilde{t}) = \frac{1 - \exp(-(1+K)\tilde{t})}{1+K}$$

$$B_1(\tilde{t}) = 1.15 \exp(-(1+K)\tilde{t}) \left(\frac{\exp(-(1+K)\tilde{t}) - 1}{1+K} - K \tilde{t} \right)$$

Exemples de résolution numérique: Vérification de la formule d'Edwards:



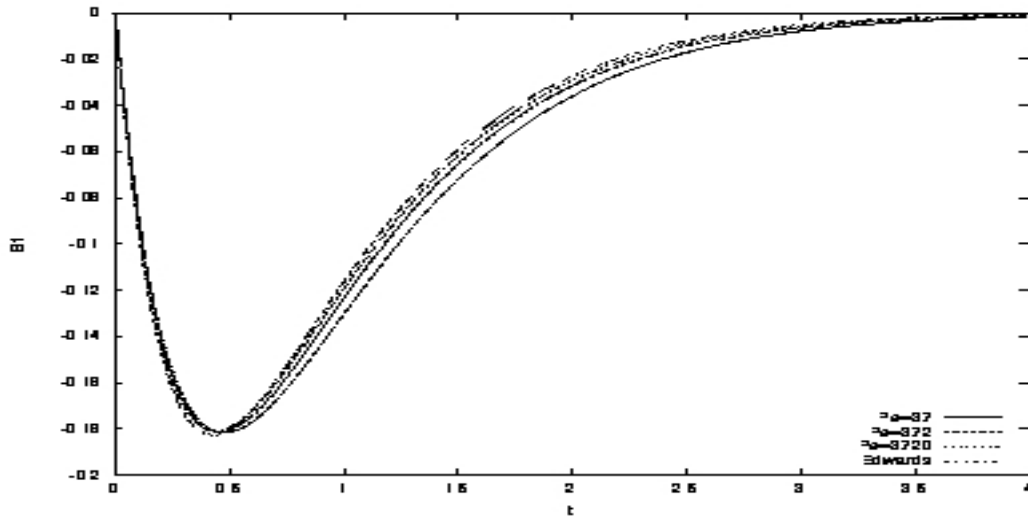
tracé de B fonction du temps pour différentes valeurs de Da et Pe, ainsi que la courbe prédite par Edwards.

Les résultats sont confondus pour $DaPe^{-1/3} < .1$

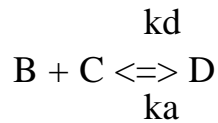
Pour $DaPe^{-1/3} \sim .5$, l'erreur est de 10%

La solution d'Edwards tombe en défaut pour $DaPe^{-1/3} \sim 1$

Pour mémoire, le tracé de la fonction B_1 d'Edwards et son approximation numérique lorsque Pe tend vers ∞ .



Retour vers les solutions simplifiées



l'enjeu consiste à écrire la valeur moyenne du flux à la paroi le long de celle ci avec un coefficient d'échange *ad hoc* noté h qui vaut $(DaPe^{-1/3})^{-1} \frac{DC_T}{h}$ (lorsque $DaPe^{-1/3} \ll 1 \Rightarrow 0.870$ et lorsque $DaPe^{-1/3} \gg 1 \Rightarrow 0.807$)

$$\langle D \frac{c}{y} \rangle = -h (c - C_T)$$

par l'équilibre entre le flux de particules apporté et le taux d'avancement de la réaction:

$$- \langle D \frac{c}{y} \rangle = B'(t) = k_a C_T (R_T - B(t)) - k_b B(t)$$

donc c est relié à B par:

$$c = \frac{K B + (DaPe^{-1/3})^{-1}}{1 - B + (DaPe^{-1/3})^{-1}}$$

Dans l'analyse de Myszka DG, He X, Dembo M, Morton TA, Goldstein B (1998): *Biophysical Journal* 75:8:583-594, ce n'est pas le bon coefficient d'échange qui est choisi (0.807 au lieu de 0.870), il y a donc une erreur systématique!!!

La bonne correction au modèle simple est donc simplement:

$$\frac{B}{t} = (1 - B) \frac{K B + (DaPe^{-1/3})^{-1}}{1 - B + (DaPe^{-1/3})^{-1}} - K B \quad \text{avec} \quad B(0) = 0.$$

$$\text{avec} \quad DaPe^{-1/3} < 0.5 \Rightarrow 0.870 \quad \text{ou} \quad DaPe^{-1/3} > 0.5 \Rightarrow 0.807$$

$DaPe^{-1/3}$ n'a pas besoin d'être petit (s'il est petit on retrouve Edwards...)

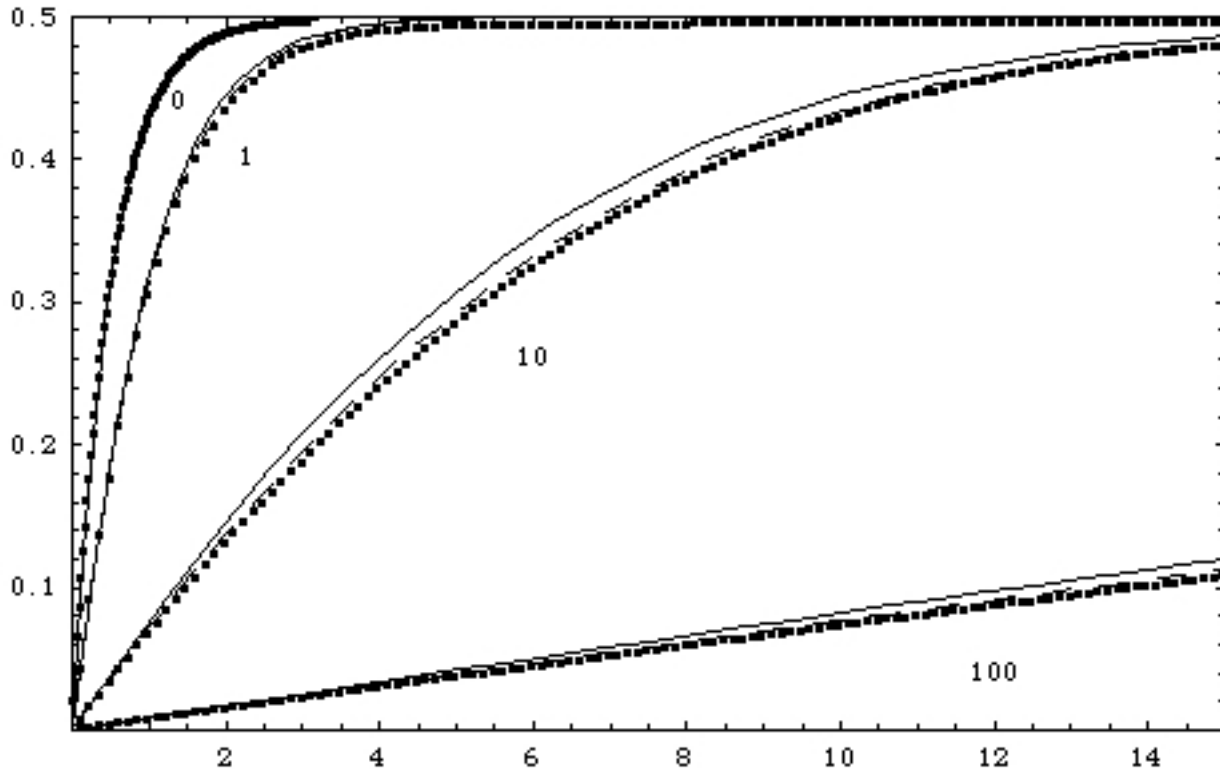


Figure: Réponse de la concentration de ligand formé $B(t)$ en fonction du temps pour $K=1$, $DaPe^{-1/3}=0, 1, 10$ et 100 . Points: résolution numérique du système couplé PDE et ODE, pointillés le bon modèle intégral avec le coefficient 0.87 et traits: le modèle de Myszka avec le coefficient 0.807

Conclusion et perspectives

On a construit un modèle asymptotique et numérique de chambre à flux permettant de résoudre la chimie dans une chambre BIACORE. L'influence de l'écoulement a été précisée. Des modèles simplifiés ont été validés.

-> vérification des modèles précédents:

$$\frac{B}{t} = (1 - B) \frac{K B + (DaPe^{-1/3})^{-1}}{1 - B + (DaPe^{-1/3})^{-1}} - K B \quad \text{avec} \quad B(0) = 0.$$

$$\text{avec} \quad DaPe^{-1/3} < 0.5 \quad = 0.870 \quad \text{ou} \quad DaPe^{-1/3} > 0.5 \quad = 0.807$$

-> mise en place d'une méthode inverse: trouver le jeu de paramètres optimaux pour faire correspondre les expériences au modèle:

$$B(DaPe^{-1/3}, k_a, k_d, C_T, R_T, t)$$

-> application à l'athérosclérose par couplage total...
(écoulement moyenné: $h = h_0 - B$)