

Physique du cytosquelette

Pour beaucoup de cellules, le cytosquelette d'actine et de myosine joue un rôle fondamental dans la motilité. Le cytosquelette est un système actif qui consomme de l'énergie à l'échelle locale par les moteurs moléculaires (et la dépolymérisation de l'actine). Nous allons le traiter comme un gel actif que nous décrirons par la même théorie hydrodynamique de la matière active que j'ai introduite dans les cours précédents et que nous avons utilisée pour décrire les leçons. Ce cours est consacré à une introduction rapide à la théorie des gels actifs pour le cytosquelette et à deux exemples simples d'application pour décrire notamment le cortex d'actine des cellules.

I. Théorie des gels actifs pour le cytosquelette

Nous décrirons le cytosquelette comme un fluide visco-élastique actif avec un ordre nématique (du gel d'actine). Nous le considérons comme un fluide effectif à 1 composant incompressible. Le champ de vitesse est $\vec{v}(\vec{r})$ et le directeur est un vecteur unitaire $\vec{n}$ en chaque point*. La théorie de la matière active conduit à 2 équations constitutives pour la contrainte "déviateur" et la variation avec le temps de l'orientation du directeur. * (orientation des filaments d'actine).

$$\sigma_{\alpha\beta} = 2\eta v_{\alpha\beta} - S\Delta\mu q_{\alpha\beta} + \frac{\gamma}{2}(p_{\alpha}h_{\beta} + p_{\beta}h_{\alpha}) \quad \text{où } q_{\alpha\beta} = p_{\alpha}p_{\beta} - \frac{1}{2}\delta_{\alpha\beta} \quad \text{et } v_{\alpha\beta} \text{ (commenter } \delta_{\alpha\beta})$$

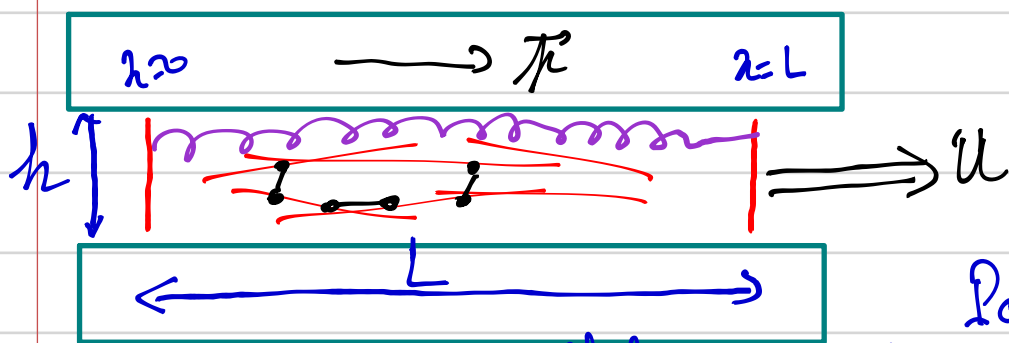
$$\frac{Dp_{\alpha}}{Dt} = \frac{h_{\alpha}}{\gamma} - \gamma v_{\alpha\beta} p_{\beta}. \quad \text{Il est le champ d'orientation.}$$

Pour le cytosquelette d'actine la contrainte active est contractile et $S \leq 0$. La contrainte totale est $\sigma_{\alpha\beta}^t = \sigma_{\alpha\beta} - P\delta_{\alpha\beta} + \sigma_{\alpha\beta}^a$ où $\sigma_{\alpha\beta}^a$ est la composante antisymétrique qui décrit les couples "élastiques".

Pour simplifier dans le cours de cette année, je ne vais considérer

que des situations où la polarisation est constante. On peut dans ce cas ignorer l'équation qui donne l'évolution du directeur la contrainte antisymétrique σ^a et la contrainte proportionnelle à v . La contrainte de viscosité est alors $\sigma_{\alpha\beta} = 2\eta\sigma_{\alpha\beta} - 5\Delta\mu q_{\alpha\beta}$

II Un modèle très naïf de la motilité cellulaire Julien Phys Reports (2007)



L'actine polymérise à l'avant à la vitesse v_p et dépolymérise à l'arrière à la vitesse v_d

Polarisation π parallèle à x .

La vitesse est parallèle aux surfaces et homogène sur l'épaisseur. La seule composante de la contrainte est $\sigma = \sigma_{xx} : 2\eta \frac{\partial v}{\partial x} - 5\Delta\mu$. Pour prendre en compte l'adhésion on introduit une friction ξv par unité de surface. L'équation locale d'équilibre des forces est $\frac{dh(\sigma)}{dz} = \xi v$. Soit $2\eta h \frac{\partial v}{\partial z} = \xi v$. Il y a alors une longueur dz caractéristique $\lambda = \left(\frac{2\eta h}{\xi}\right)^{1/2}$ (longueur d'écran hydrodynamique) Rq $\lambda \gg h$

La contrainte aux deux extrémités s'annule et $2\eta h \frac{\partial v}{\partial z} = 5\Delta\mu$, si $z = 0, L$. Cela conduit à $v = \frac{5\Delta\mu \lambda}{2\eta} \frac{\sinh(\frac{z-L/2}{\lambda})}{\cosh(\frac{L}{2\lambda})}$

La vitesse est positive si $z < \frac{L}{2}$ et négative si $z > \frac{L}{2}$. La contrainte est $\sigma = 5\Delta\mu \left[\frac{\cosh(\frac{z-L/2}{\lambda})}{\cosh(\frac{L}{2\lambda})} - 1 \right]$. La figure donne le profil de vitesse et de contrainte. L'écoulement est "retrograde" à l'avant.

Si le mouvement est stationnaire la vitesse d'avance est $U = v_p + v(L) = v_d + v(0)$. Comme $v(0) = -v(L)$ $U = (v_p + v_d)/2$ et $v_p - v_d = 2v(0)$ soit $-\frac{5\Delta\mu \lambda}{2\eta} \tanh \frac{L}{2\lambda} = v_p - v_d$. Cela fixe L à condition que $0 \leq 2\eta(v_p - v_d) \leq -5\Delta\mu \lambda$

Rq: Il faudrait prendre en compte explicitement la viscoélasticité et pas seulement la viscosité. Cela introduit une région solide qui bouge en bloc à l'avant du gel

. Nous avons négligé la pression, ce qui revient à considérer que l'actine est infiniment compressible. L'équation de conservation de la masse s'écrit $\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial (\rho v)}{\partial x} = 0$ soit si $\rho = \rho(x, t)$ $\rho = \frac{cste}{u - v(x)}$.

Si $\frac{v_p - v_d}{\lambda} \gg 1$, la taille devient infinie. On peut ajouter un ressort qui simule $-5\Delta p \lambda$ la tension de la membrane et qui permet une taille finie⁽⁵⁾.

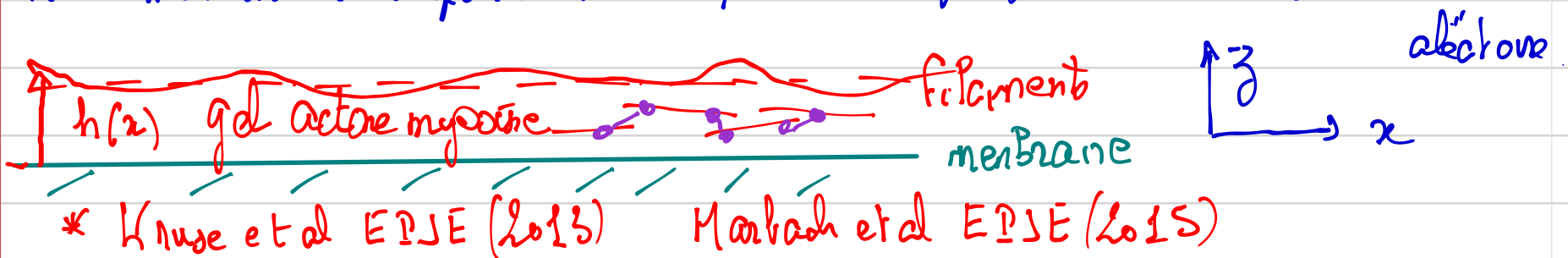
Bien qu'il soit très naïf, ce modèle montre bien certaines caractéristiques du mouvement des cellules comme l'écoulement d'actine antérograde, le fait que la vitesse de la cellule est dominée par la polymérisation et la dépolymérisation de l'actine, ou l'accumulation de l'actine à l'arrière de la cellule.

III - Actine corticale

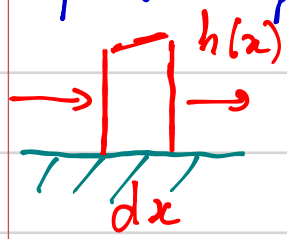
1. Couche d'actine corticale

La couche corticale est la couche d'actine et de myosine qui se forme à l'intérieur de la cellule en contact avec la membrane plasmique. Elle joue souvent un rôle essentiel dans la motilité cellulaire. Une revue de ses propriétés mécaniques est donnée par **Salbreux, Charles et Paluch Trends in Cell Biology (2012)** Figure actine corticale.

La couche corticale se renouvelle par polymérisation et dépolymérisation sur un temps de l'ordre de 300. Elle est active à cause des moteurs moléculaires. A des échelles de temps plus longues que 300, nous la décrivons comme un liquide actif à un composant, de densité constante ρ_0 et d'épaisseur $e \approx 300 \text{ nm}$. Pour étudier le profil de densité dans la couche corticale, nous avons considéré sa formation comme une transition de peignillage. Nous négligeons ici les variations de densité*. Nous faisons pour simplifier un modèle à 2 dimensions. La polarisation est parallèle au plan de la membrane dans une direction arbitraire.



La conservation locale de la masse s'écrit $\nabla \cdot \vec{v} = -\frac{1}{h} \frac{dh}{dt}$ où h est le taux de dépolymérisation. La polymérisation se fait sur la membrane à une vitesse v_p . (On pourrait ajouter un terme $v_p \delta(z)$).



En faisant un bilan de la masse sur l'épaisseur, on trouve $\frac{dh}{dt} = -h \frac{d\bar{v}_x}{dx} + v_p - kh$ où $\bar{v}_x$ est la vitesse moyenne sur l'épaisseur $\bar{v}_x = \frac{1}{h} \int_0^h v_x dz$.

L'équilibre des forces sur cette même tranche s'écrit

$$\frac{d}{dx} \int_0^h dz \sigma_{xx} + f_h = 0 \quad \text{où } f_h \text{ est la force de friction entre la couche}$$

corticale et la membrane plasmique. On suppose ici que sur la surface $\sigma_{nn} = \sigma_{nt} = 0$. Nous supposons que la force de friction est proportionnelle à la vitesse $f_h = -\xi v(z=0)$ et nous introduisons la contrainte moyenne $\bar{\sigma}_{xx} = \frac{1}{h} \int_0^h \sigma_{xx} dz$.

En moyennant sur l'épaisseur, l'équation constitutive des gels actifs donne $\bar{\sigma}_{xx} = 4\eta \frac{d\bar{v}_x}{dx} - \bar{P} - \xi \Delta \mu$ où $\bar{P}$ est la pression moyenne. Les filaments d'actine sont presque parallèles à la membrane. $f_h = -\xi v(z=0)$

La contrainte normale sur la surface interne de la couche corticale est $\sigma_{nn} \approx \sigma_{zz} = 4\eta \frac{dv_z}{dz} - P = 0$. Soit $P = 4\eta \frac{dv_z}{dz} = -4\eta \frac{dv_x}{dx} - 4\eta$

$$kh + 4\eta v_p \delta(z). \text{ En intégrant sur l'épaisseur, on trouve } h \bar{\sigma}_{xx} = 4\eta h \frac{d\bar{v}_x}{dx} - h \xi \Delta \mu + 4\eta kh - 4\eta v_p$$

Si la couche est uniforme $\bar{v}_x = 0$. La conservation de la masse donne l'épaisseur de la couche corticale $e = \frac{v_p}{kh}$ ce qui donne une épaisseur $e \approx 1 \mu m$ si $v_p = 1 \mu m/s$ et $kh = 1 s^{-1}$.

La tension de la couche corticale est $\gamma = \int_0^e (\sigma_{xx} - \sigma_{zz}) dz = -e \xi \Delta \mu$. Si on considère que la couche est à 2 dimensions, à cause de l'isotropie des filaments d'actine $\gamma = -e \xi \Delta \mu / 2$.

Turkkan et al Biophys. J (2014). La tension corticale est de l'ordre de $\gamma \approx 10^{-3} N/m$.

Film sur la mesure de tension corticale.

Eq la mesure de la tension corticale permet d'estimer la contrainte active

$$\sigma^a = -S\Delta\mu \approx 100 - 1500 \text{ Pa}$$

La relaxation de la contrainte est due au turnover de l'actine sur un temps de 300. A des temps plus courts, il faut prendre en compte la visco-élasticité de l'actine.

2. Ecoulements corticaux

Nous supposons maintenant que l'activité n'est pas homogène soit que $-S\Delta\mu \rightarrow [-S + \delta S(z)]\Delta\mu$ où $\delta S > 0$ est une augmentation de l'activité symétrique centrée en $z=0$. Nous commençons par négliger la friction $S \approx 0$

La force totale $h\bar{\sigma}_{xx}$ est alors constante 

$$h \left[4\eta \frac{\partial \bar{v}_x}{\partial z} + 2\eta h k_d - 2\eta v_p + \Delta\mu (-S + \delta S) \right] = -S\Delta\mu e$$

nous avons supposé que loin de la perturbation, on retrouve la couche non-perturbée $h=e, \bar{v}_x=0, \delta S=0$. Si on pose $h=e + \delta h$

$$4e\eta \frac{\partial \bar{v}_x}{\partial z} + 2\eta \delta h k_d + \delta S \Delta\mu e - \delta h S \Delta\mu = 0$$

L'équation de conservation de la masse s'écrit

$$\frac{d\delta h}{dt} = -e \frac{d\bar{v}_x}{dz} - k_d \delta h \quad \text{Soit en éliminant } \frac{d\bar{v}_x}{dz}$$

$$\frac{d\delta h}{dt} = \delta h \left[-\frac{k_d}{2} - \frac{S\Delta\mu}{4\eta} \right] + \frac{\delta S \Delta\mu e}{4\eta} \quad \text{G. Salbreux}$$

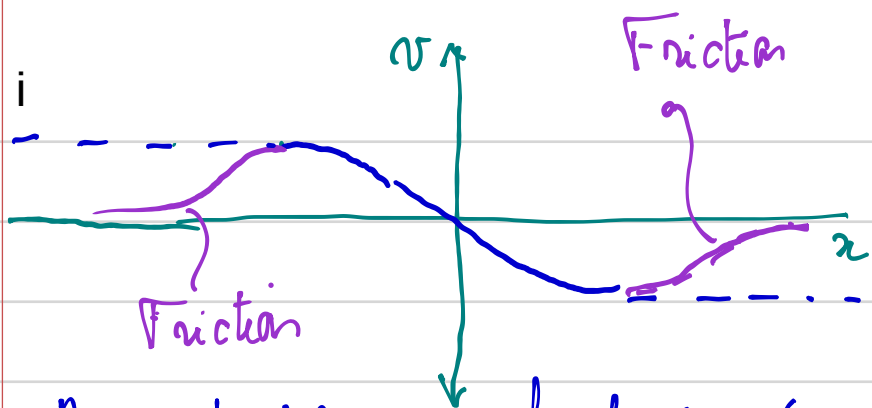
La couche corticale est stable si $k_d \geq \frac{-S\Delta\mu}{2\eta}$ et instable si k_d est trop petit. Quand elle est stable

$$\delta h = \frac{\delta S \Delta\mu e}{2\eta k_d + S\Delta\mu} \quad \text{La couche est plus épaisse à l'endroit où}$$

elle est plus contractile. Il y a un champ de vitesse stationnaire

$$\frac{\partial \bar{v}_x}{\partial z} = -\delta S \Delta\mu \frac{k_d}{2k_d\eta + S\Delta\mu}$$

H. Tardin et al Biophys J. 2014 G. Salbreux Thèse 2010



La vitesse transporte l'actine vers $z=0$ où la dépolymerisation est plus grande

A grande distance, la friction écrante la vitesse sur une longueur $\lambda = \sqrt{\frac{2\eta c}{\xi}}$ ou les conditions aux limites imposent à la vitesse de s'annuler.

3. Polarisation de la coude corticale

Pour qu'une cellule soit motile. Il faut qu'elle soit polarisée. La coude d'actine corticale peut être polarisée par un signal externe qui modifie localement l'activité - SMR comme nous venons de le discuter. Dans ce cas l'épaisseur de la coude corticale n'est pas constante et il existe un écoulement cortical. La forme de la cellule est aussi modifiée. Un exemple est donné dans l'article. Un effet similaire est obtenu en changeant localement la vitesse de dépolymerisation.

P. Sun et al. Biophys. J. (2014) Figure cellule 3T3

La polarisation du cortex peut aussi se produire de manière spontanée par une brisure spontanée de symétrie. Une mécanisme de polarisation spontanée est proposé dans la référence Hawkins et al. Phys Rev E 2003. Le mécanisme est basé sur le couplage entre la nucléation de filaments à la membrane de la cellule et le transport de promoteurs de polymérisation.

① Si l'orientation des filaments est aléatoire suivant z . $\langle p_x p_x \rangle = 1$ dans ce modèle à 1 dimension. A deux dimensions $\langle p_x^2 \rangle = \frac{1}{2} = \langle p_y^2 \rangle$.

② Equilibre des forces

$$h \sigma_{xx} \leftarrow \frac{d}{dz} \rightarrow h \sigma_{xx}$$

③ $\frac{\partial p}{\partial t} + \nabla \cdot (p \vec{v}) = -k_d p$ soit si $p = \text{cte}$ $\nabla \cdot (p \vec{v}) = -k_d$.

④ $\partial_z \sigma_{zz} \approx \sigma_{zz} \approx 0$ (σ_{xz} est négligé) Equilibre des forces suivant z .

⑤

On introduit une régulation de la polymérisation et de la dépolymérisation par la tension de la membrane

