

active dans la "couche limite" induit le mouvement de la cellule. L'ordre de grandeur de la vitesse est $M \sim \frac{S}{R} \frac{S\Delta\mu}{\xi}$ où S est le paramètre d'adhérence mécanique au cœur.

II Mouvements de lamellipodes

1. Mécanisme d'Abercrombie

Les cellules peuvent ramper sur une surface solide en formant des protrusions plates appelées des lamellipodes. Le principe du mouvement des cellules qui forment des lamellipodes a été donné en 1978 par Abercrombie dans une "Croonian Lecture" dont le titre était : "The crawling motion of Metameric Cells". Abercrombie distingue 4 étapes dans le mouvement

- Protrusion due à la polymérisation de l'actine due à des "forces de polymérisation"

- Formation de nouvelles adhésions à l'avant de la cellule
- Défaçtement et recyclage des adhésions à l'arrière de la cellule
- Contraction du cytosquelette due aux moteurs moléculaires qui fait avancer le corps cellulaire. Articles de revue de Danuser et al (2014) et Gundersen et al (2020) Annual Rev. Cell Dev. Biol.

Dans des articles plus récents Alexandrova et al. PNAS 2008) puis Brunette et al Nat. Cell Biol. (2011) montrent qu'il y a en fait 2 régions distinctes le lamellipode au bord de la cellule où apparaissent des points focaux qui sont des adhésions non matures avec un écoulement d'actine rapide et la lamelle plus à l'arrière dans laquelle les points focaux matures en adhésions fixes et l'écoulement (rétrograde) d'actine est plus lent.

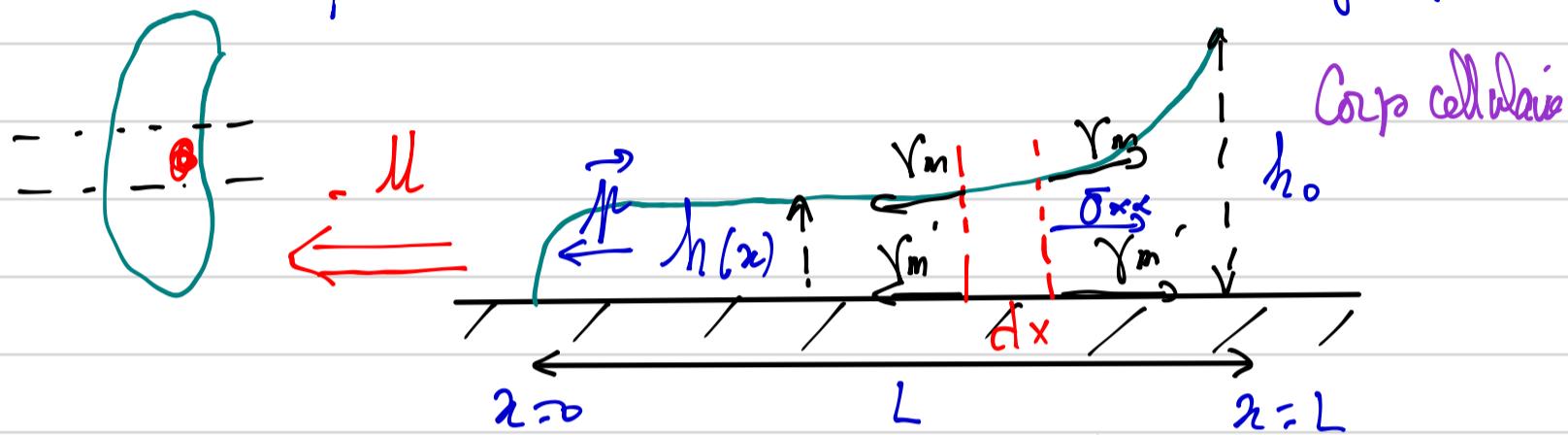
2. Kératocytes

Le modèle très étudié de mouvements de lamellipode est le fibroblast. C'est pour lequel ont été mesurées détaillées le champ de vitesse de l'actine (Vallotton et al. Mol. Cell Biol. 2005) et la contrainte sur le substrat Ober et al. J. Cell. Biol. 1999. Un des résultats importants est que la vitesse de l'actine $\sim 1 \mu\text{m}/\text{min}$ est plus petite que la vitesse V de la cellule

$u \approx 10 \mu\text{m}/\text{min}$ et que l'écoulement de l'actine peut être rétrograde.

3. Contractilité et écoulement rétrograde

Nous allons décrire le mouvement du lamellipode en utilisant la théorie des gels actifs pour le cytosquelette. Nous allons simplifier la géométrie et considérer uniquement le problème à 1+1 dimension. Cytosquelette incomprimible



La polarisation des filaments est fixée et parallèle au mouvement avec l'extrémité + (qui polymérisie) à l'avant. La polymérisation se fait avec une vitesse $v_p(x)$. Elle est due à des protéines localisées dans la membrane à l'avant de la cellule de densité $p(x) = p_0 e^{-x/d}$ (WASP) et $v_p(x) = v_p^* e^{-x/d}$.

Une étude récente de M. Demadon et P. Sem. discute le couplage entre le détail de la forme du lamellipode et l'orientation de l'actine ($d \approx 1 \mu\text{m}$)

Nous décrivons l'adhésion par une force de friction proportionnelle à la vitesse $\bar{\sigma}_{xz}(x) = \xi v$.

En faisant le bilan des forces sur une trame d'épaisseur dx on trouve

$$\frac{d}{dx} (\gamma_h \bar{\sigma}_{xz}) + \frac{d}{dx} (\gamma_n \cos \theta + \gamma_m) = \xi v \quad \gamma_n \text{ et } \gamma_m \text{ sont les tensions}$$

de la membrane à la surface libre et sur le substrat. En faisant le même raisonnement que pour la couche corticale on obtient

$$\bar{\sigma}_{xz} = 4\gamma \frac{dv}{dx} - S \Delta \mu. \quad \text{Nous négligeons le gradient de tension et nous introduisons la force } F = h \bar{\sigma}_{xz} : \frac{\partial F}{\partial x} = \xi v \text{ et } F = h \left(4\gamma \frac{\partial \bar{\sigma}_{xz}}{\partial x} - S \Delta \mu \right).$$

La troisième équation est l'équation de conservation de l'actine. Nous supposons que la dépolymerisation se fait à l'arrière du lamellipode à une vitesse v_d donc $\frac{\partial h}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} (h \bar{\sigma}_{xz}) = v_p(x)$ soit si la cellule avance à la vitesse u

$$\frac{d}{dx} [h(\mu + \bar{v}_x)] = v_p(x) \text{ et } h = \frac{\int_0^x v_p(x) dx}{\mu + \bar{v}_x}$$

Les conditions aux limites pour ces équations sont la face imposée à l'avant et à l'arrière et en ignorant les forces dues aux tensions de surface $F(0) = F(L) = 0$. Nous imposons la hauteur $h(L) = h_0$ et la vitesse de la cellule est telle que $v(L) + \mu = v_0$. Un exemple de solution numérique des équations est donné sur la figure.

Rq: La conservation de la quantité d'actine dans le référentiel de la cellule impose que $N_d h_0 = \int_0^{+L} v_p(x) dx = d N_p^0$

L'écoulement est néologique à l'avant et antilogique à l'arrière (on dit avoir $\int v dx = 0$ et la vitesse μ de la cellule est plus grande que la vitesse de dépolymerisation).

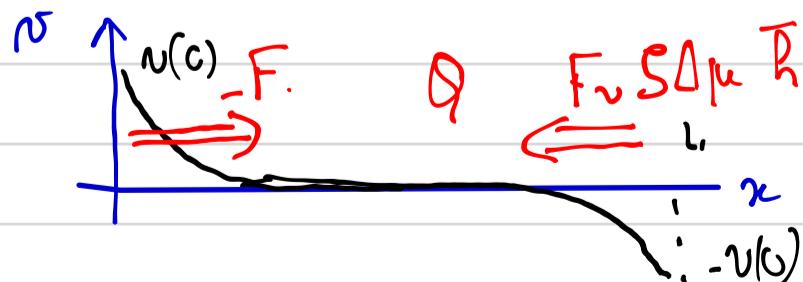
Pour avoir une description plus analytique, on suppose que la lamelloïde est très plat ($L \gg \lambda$) et on appelle \bar{h} l'épaisseur du "milieu" du lamelloïde où la vitesse v s'annule. Cette épaisseur \bar{h} est telle que $\bar{h} \ll h_0, N_d, N_p^0, d$ et on linéarise l'équation autour de $h \approx \bar{h}$

$$\frac{4\eta \bar{h}}{\xi} \frac{d^2 v}{dx^2} - N = 0. \text{ Cela définit une longueur d'écran hydrodynamique}$$

$$N^2 = \frac{4\eta \bar{h}}{\xi} \quad \text{et si } d \ll \lambda \ll L \quad \text{un voisinage de}$$

$$x=0 \quad N = N_0 e^{-\frac{x}{\lambda}} \quad \text{la vitesse } N(0) = N_0 \text{ est trouée par écrivant que la contrainte s'annule } \lim_{x \rightarrow 0} \frac{dv}{dx} = S \Delta \mu \text{ soit } N(x) = -\frac{S \Delta \mu \lambda}{4\eta} e^{-\frac{x}{\lambda}} \geq 0$$

$$\text{De même si } x \text{ est voisin de } L \quad N(x) = \frac{S \Delta \mu \lambda}{4\eta} e^{\frac{(L-x)}{\lambda}} \leq 0$$



L'écoulement de l'actine est

uniquement dû à la contrainte active contractile. La face totale extérieure

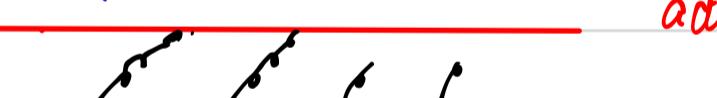
est bien nulle et on peut calculer un défile de force $Q = \int_0^L n \Sigma v(z) dz$ = $L S A \mu \bar{v}$. \bar{v} est négatif car la contrainte est contractile le défile de force est le défile de forces exercées sur le substrat (signé Rg). La longueur du lamellipode est fixée par la diffusion des monomères d'actine issus de la déspolymerisation à l'arête qui régénèrent à l'avant. - Ordres de grandeurs : $n \approx v_d - \frac{S A \mu}{L}$ fixé par la déspolymerisation. $v_d = 10 \mu\text{m}/\text{min}$. La vitesse de l'actine est un ordre de grandeur plus faible $n \approx 1 \mu\text{m}/\text{min}$. En utilisant la valeur de D_{xz} on peut estimer S et $L \approx 6 \mu\text{m}$ on en déduit la valeur de la contrainte active $- S A \mu = 1000 \text{ Pa}$ le défile de force est $Q = - 6 \cdot 10^{-13} \text{ N}$. ($d = 1 \mu\text{m}$)

4. Paramètres contrôlant la motilité d'un kératocyte (Colloque)

La déspolymerisation joue la rôle de la cellule et la contrainte active l'éicontre l'écoulement rétrograde. Nous discutons maintenant la traction de la cellule sur le substrat et l'effet de la tension de la membrane, et l'élasticité du substrat.

a. Coefficient de friction

La friction des filaments d'actine sur le substrat est due à un effet appelé "friction potentielle" proposé par K. Schimoda.



L'actine est liée au substrat par des protéines d'adhésions (intégrines + ...) que l'on considère comme des ressorts de raideur k qui se tendent et se détendent de l'actine avec des taux $\dot{\lambda}_a$ et $\dot{\lambda}_{off}$. Quand ces protéines sont liées elles stockent de l'énergie élastique qui est dissipée quand elles se détendent. Cela conduira à une friction beaucoup plus grande que la friction hydrodynamique.

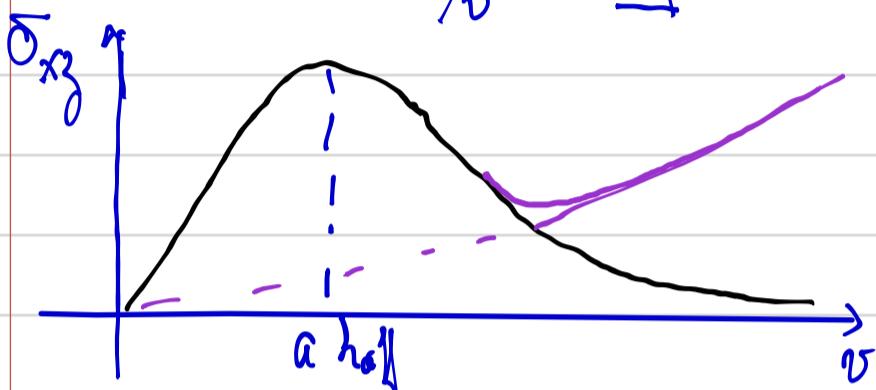
La fraction de protéines liées est $\frac{bon}{bon+hoff}$. L'élongation moyenne du ressort d'une protéine liée est $\delta z = \frac{v}{bon+hoff}$. La force totale exercée par le substrat est en moyenne $\frac{bon}{hoff} f = n \frac{bon}{bon+hoff} k \frac{v}{hoff}$ où n est le nombre de protéines par unité de surface. Un coefficient de friction $S = n k \frac{bon}{bon+hoff}$. Mais le coefficient de déte-

Pendant h_{eff} dépend de la vitesse si celle-ci est très grande h_{eff} augmente. Un modèle extrême est de dire que à grande vitesse, les ressorts se détaillent à une élévation a . Ce qui correspond à un taux de détaillage effectif $\bar{h}_{eff} = \frac{v}{a}$

Soit $\frac{v}{a} > h_{eff}$, le coefficient de friction devient alors

$$\xi = \frac{m \bar{h}_{eff} K}{\bar{h}_{eff} + \frac{v}{a}} \frac{a}{v} \approx \frac{1}{v^2} \text{ et la contrainte sur la surface } \bar{\sigma}_{xz} = \xi v$$

décrit comme $1/v$. RQ n'est la nature de l'action



A grande vitesse il faut ajouter la friction non-proportionnelle mais que ne décrit pas avec la vitesse.

La tension décroissant est installée et crée des phénomènes de stick-slip. Pour la motilité cellulaire ces instabilités sont discutées dans un article récent P. Sans qui fait un modèle à 3 dimensions. Il étudie aussi la propagation d'ondes dans un lamellepoode à 2 dimensions.

b. Tension de la membrane cellulaire

La tension de la membrane plasmique est un paramètre important pour la motilité cellulaire. On peut considérer plusieurs effets

- Pression de la face (interface courbée) - négligeable
- Effet Marangoni (gradient de tension de surface). Beaucoup de cellules régulent leur tension de surface (sur des temps longs)

- Mouillage : il doit y avoir équilibre des tensions à la limite de contact. Il semble que la membrane ne mouille pas la surface et que cet équilibre de force joue un rôle.

- Régulation de la polymérisation : la membrane exerce une force de compression sur les filaments d'actine qui polymérisent. Cet effet peut être linéaire et a été étudié par plusieurs auteurs dont K. Keren et al. *Nature* (2009). Nous avons étudié l'effet de la tension de membrane dans les cils de l'oreille avec J. Prost *Bioophys J* 2007. Le résultat s'applique à

l'extériorité du lamellipode
 linéaire est que la vitesse
 de polymérisation devrait avec la tension $V_p = V_p^0 - \frac{V_m}{m} h$ où m est
 le nombre de filaments par unité de surface dans $\frac{m}{h}$ le plan $y-z$
 L'article de Keren et al est basé sur le fait que dans un hématocyte il y a
 un écoulement vers le centre de la cellule. Ici il écoule vers les filaments

 au centre de la cellule et que la densité n'est pas
 uniforme mais décroît du centre vers les bords. La tension de
 membrane est aussi graduée et minimale au centre où la largeur de
 la cellule est plus grande. Ils analysent les forces exercées par la décomposition
 de la forme en 4 modes normaux qui chacun possède une propriété. Ils calculent
 ensuite l'amplitude des modes normaux avec des modèles géométriques
 simples (un rectangle)

c. Elasticité du substrat I. Leibler (2013) P. Redo 2021 → Colloque

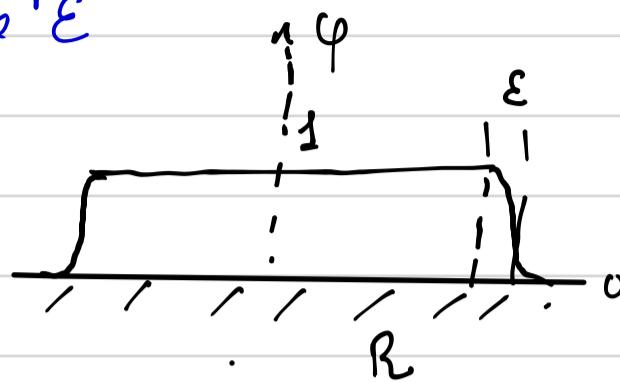
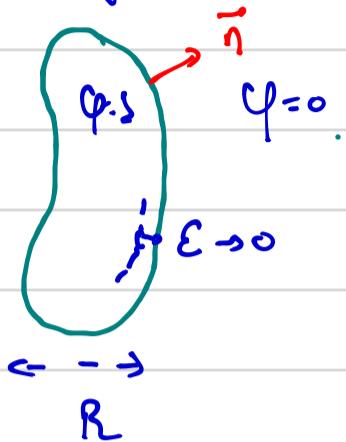
III Forme des hématocytes en mouvement.

Dans ce paragraphe nous reprendons la perspective du premier paragraphe et nous considérons la cellule à 1 dimension en oubliant son épaisseur supposée constante. Nous discutons la forme de la cellule avec des arguments très généraux en présentant 3 études qui ont été faites.

1 Théorie de champ de phase

La théorie de champ de phase distingue l'intérieur et l'extérieur de la cellule en introduisant un champ de phase ϕ qui vaut 1 à l'intérieur de la cellule et 0 à l'extérieur. L'idée est d'étudier la dynamique de ϕ pour de se focaliser sur le mouvement de l'interface. Cette méthode suppose aussi que toutes les forces qui agissent sur la cellule peuvent être ramenées à des forces agissant sur l'interface (la membrane). Ces forces sont exprimées en fonction du champ ϕ ou les dérivant à partir d'une énergie libre fictive. Cette méthode a été utilisée pour étudier la dynamique de vesicules par T. Bajon et C. Misbah. Sur l'écoulement de gouttes. Pour le motilité cellulaire, je vais détailler l'article de Shao et al PRL (2010). L'équipe de I. Aranson a aus-

Insister sur le fait que $E \rightarrow 0$ $\Rightarrow \varepsilon < R$ taille de la cellule. Les variations de forme se font à l'échelle R et les variations de φ (l'interface) à l'échelle E



Gradiants dominés par la variation long de la normale suivant la coordonnée z

beaucouy utilise cette approche et il a écrit un livre Physical models of cell motility.

On associe à φ une énergie libre de type Landau Ginzburg

$$T_c \cdot \int d\mathbf{r} \left(\frac{\varepsilon}{2} (\nabla \varphi)^2 + f(\varphi) \right) \text{ où } f(\varphi) = 18\varphi^2(1-\varphi)^2 \text{ a deux minima en zéro}$$

et 1 qui sont les valeurs d'équilibre de φ

lorsqu'on gradient décrit l'interface entre $\varphi=0$ et $\varphi=1$ donc le profil est obtenu en minimisant T_c par rapport à $\varphi = -E \nabla \varphi + \frac{df}{d\varphi} \Rightarrow$ le coefficient numérique est choisi pour que γ soit directement la tension de surface.

La force de tension de surface est la pression de Laplace qui agit très sur la surface $\vec{F}_t = -\bar{n} \gamma H$ où H est la courbure. $\nabla \varphi \approx \frac{\partial \varphi}{\partial z}$ n'est pas mal que sur la surface soit le long de la normale si $E \rightarrow 0$ si la surface est suffisamment douce pour que les variations de φ soient plus rapides dans la direction normale que dans la direction parallèle à la surface et $\bar{n} \cdot \frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|}$. La densité d'énergie est alors nulle uniquement dans l'interface et l'interface est tel que les deux termes sont égaux. La largeur λ de l'interface est $\lambda = E (\nabla \varphi)^2$. Pour calculer la courbure on calcule $\nabla^2 \varphi = \vec{\nabla} (\nabla \varphi) = \frac{d^2 \varphi}{dz^2} + \frac{d\varphi}{dz} \bar{n} \approx \frac{d^2 \varphi}{dz^2} + H |\nabla \varphi|$.

On peut alors en déduire que $\vec{F}_t = -\gamma \left[E \nabla^2 \varphi - \frac{df}{d\varphi} \frac{1}{\varepsilon} \right] \frac{\nabla \varphi}{E (\nabla \varphi)^2}$.

Rq. Calcul direct à partir de l'énergie libre

Les autres forces prises en compte sont

- une force qui maintient l'aire constante $\vec{F}_A = -M_A \bar{n} (A - A_0)$ où M est très grand

- Deux forces dues à l'actine : une force de traction due à l'actin sous forme de gel qui polymérisé et dépolymérisé de densité p_p . Et une force de catécholite due à des fibres d'actine de densité p_c $\vec{F}_p = \alpha p_p \bar{n}$ et $\vec{F}_c = -\beta p_c \bar{n}$

Il y a donc en chaque point 3 champs tous lesquels il faut écrire des équations d'évolution p_p , p_c et φ . Les équations pour p_c et p_p sont des équations de réaction-diffusion

$$\frac{\partial p_p \varphi}{\partial t} = \varphi f(p_f, p_p) + D_p \nabla (\varphi \nabla p_p), \text{ le terme } f \text{ décrit les réactions}$$

