

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

II. Mouvements de lamellipodes

1. Mécanisme d'Abramson

Les cellules peuvent ramper sur une surface solide en formant des protrusions plates appelées des lamellipodes. Le principe de mouvement des cellules qui forment des lamellipodes a été donné en 1978 par Abramson dans une "Croonian lecture" dont le titre était : "The crawling motion of Metazoan Cells". Abramson 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
- Détachement 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 [Dauwer et al \(2014\)](#) et [Gardel et al \(2010\) Annual Rev. Cell Dev. Biol.](#)

Dans des articles plus récents ([Alexandrov et al. PLoS1 2008](#)) puis [Burr 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 bande plus à l'arrière dans laquelle les points focaux mûrissent en adhésions focales et l'écoulement (rétrograde) d'actine est plus lent.

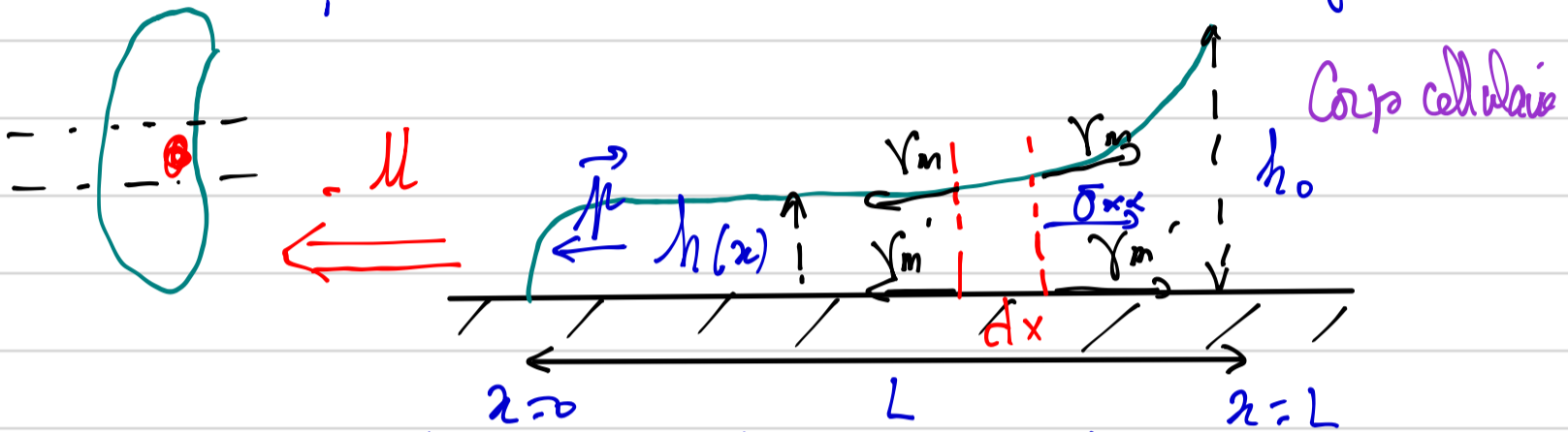
2. Kératocytes

Le modèle très étudié de mouvements de lamellipode est le kératocyte pour lequel ont été mesurés en détail le champ de vitesse de l'actine [Vallotton et al. Mol. Cell Biol. \(2005\)](#) et la contrainte sur le substrat [Oliver et al. J. Cell Biol. 1999](#). Un des résultats importants est que la vitesse de l'actine $v \sim 1 \mu\text{m}/\text{min}$ est plus petite que la vitesse u 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 kératocyte en utilisant la théorie des gels actifs pour le cytosquelette. Nous allons simplifier la géométrie et considérer brièvement le système à 1+1 dimension. Cytosquelette incompressible



La polarisation des filaments est fixée et parallèle au mouvement avec l'extrémité + (qui polymérise) 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 $\rho(x) = \rho_0 e^{-x/d}$ (WASE) et $v_p(x) = v_p^0 e^{-x/d}$. Une étude récente de M.^W Demedon 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 $\sigma_{xz}(z=0) = \xi v$.

En faisant le bilan des forces sur une tranche d'épaisseur dx on trouve $\frac{d}{dx} (h \bar{\sigma}_{xx}) + \frac{d}{dx} (\gamma_n \cos \theta + \gamma'_m) = \xi v$ γ_n et γ'_m sont les tensions de la membrane à la surface libre et sur le substrat.

En faisant le même raisonnement que pour le cône cortical on obtient

$\bar{\sigma}_{xx} = 4\eta \frac{d\bar{v}_x}{dx} - S \Delta \mu$. Nous négligeons le gradient de tension et nous introduisons la force $F = h \bar{\sigma}_{xx}$: $\frac{\partial F}{\partial x} = \xi v$ et $F = h (4\eta \frac{\partial v_x}{\partial x} - S \Delta \mu)$.

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

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

Les conditions aux limites pour ces équations sont la face inférieure 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 $v(L) + \mu = v_d$. 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 $v_d h_0 = \int_0^L v_p(z) dz = d v_p^0$

L'écoulement est rétrograde à l'avant et antérograde à l'arrière (on doit avoir $\int v dz = 0$ et la vitesse μ de la cellule est plus grande que la vitesse de dépolymerisation).

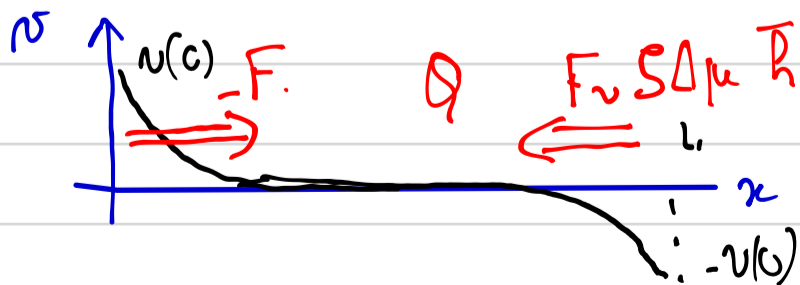
Pour avoir une description plus analytique, on suppose que le lamellipode est très plat ($L \gg \lambda$) et on appelle \bar{h} l'épaisseur au "milieu" du lamellipode où la vitesse v s'annule. Cette épaisseur \bar{h} est telle que $\bar{h} \mu = h_0 v_d = v_p^0 d$ et on linéarise l'équation autour de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

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

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

$x=0$ la vitesse $v(0) = v_0$ est trouvée en écrivant que la contrainte s'annule $4\eta \frac{dv}{dz} = 5\Delta\mu$ soit $v(x) = -\frac{5\Delta\mu \lambda}{4\eta} e^{-x/\lambda} \geq 0$

De même si x est voisin de L $v(x) = \frac{5\Delta\mu \lambda}{4\eta} e^{-(L-x)/\lambda} \leq 0$



L'écoulement de l'actine est

uniquement dû à la contrainte actine contractile. La face totale est élastique.

est bien nulle et on peut calculer un dipôle de force $Q = \int_0^L \tau \xi v(z) dz = L \Delta p \bar{h}$. Il est négatif car la contrainte est \int_0^L contractile. Le dipôle de force est le dipôle de forces exercées sur le substrat (signe)

Hg. La longueur du lamellipode est fixée par la diffusion des monomères d'actine issus de la dépolymérisation à l'avant qui se polymérisent à l'arrière. Ordres de grandeur: $M \approx 10^6$ fixé par la dépolymérisation $M \approx 10^6$ $\mu m/min$. La vitesse de l'actine est un ordre de grandeur plus faible $v \approx 1 \mu m/min$. En utilisant la valeur de σ_{xz} on peut estimer ξ et $\lambda \approx 6 \mu m$ on en déduit la valeur de la contrainte active $\Delta p = 1000 Pa$ Le dipôle de force est $Q = -6 \cdot 10^{-13} J$. ($d = 1 \mu m$)


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

La dépolymérisation fixe la vitesse de la cellule et la contrainte active l'écoulement rétrograde. Nous discutons maintenant la friction 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 Schindler**.

actine \Rightarrow



L'actine est liée au substrat par des protéines d'adhésion (intégrines + ...) que nous considérons comme des ressorts de raideur k qui se lient et se détachent de l'actine avec des taux k_{on} et k_{off} . Quand ces protéines sont liées elle stockent de l'énergie élastique qui est dissipée quand elles se détachent. Cela conduit à une friction beaucoup plus grande que la friction hydrodynamique.

La fraction de protéines liées est $\frac{k_{on}}{k_{on} + k_{off}}$. L'élongation moyenne du ressort d'une protéine liée est $\frac{v}{k_{on} + k_{off}}$. La force totale exercée par le substrat est en moyenne $f = n \frac{k_{on}}{k_{on} + k_{off}} k \frac{v}{k_{on} + k_{off}}$ où n est le nombre de protéines par unité de surface. Cela donne un coefficient de friction $\xi = n k \frac{k_{on}}{k_{on} + k_{off}}$. Mais le coefficient de deta.

Pendant h_{off} dépend de la vitesse si celle-ci est très grande h_{off} augmente. Un modèle extrême est de dire que à grande vitesse, les ressorts se détachent à une elongation a . Ce qui correspond à un taux de détachement effectif $\overline{h_{off}} = \frac{v}{a}$. Soit $\frac{v}{a} > h_{off}$. Le coefficient de friction devient alors $\xi = \frac{a}{h_{on} + \frac{v}{a}} \frac{a}{v} \approx \frac{1}{b^2}$ et la contrainte sur la surface $\sigma_{xz} = \xi v$ décroît comme $1/v$. h_{on} est la vitesse de l'actine.



À grande vitesse il faut ajouter la friction non protéique faible mais qui ne décroît pas avec la vitesse.

La région décroissante est instable et crée des phénomènes de stick-slip. Pour la motilité cellulaire ces instabilités sont discutées dans un article récent

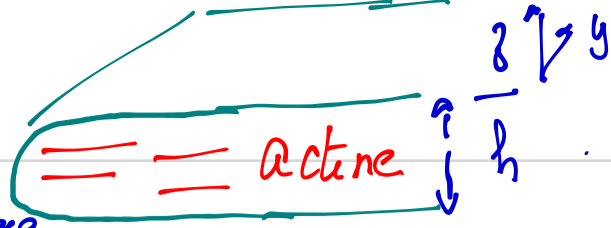
P. Sans qui fait un modèle à 1 dimension. Il étudie aussi la propagation d'ondes dans un lamellipode à 2 dimensions.

b. Tension de la membrane cellulaire

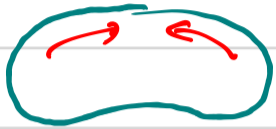
La tension de la membrane plasmique est un paramètre important pour la motilité cellulaire. On peut considérer plusieurs effets

- Pression de Laplace (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 ligne de contact. Il semble que la membrane ne mouille pas la surface et que cet équilibre de force joue un rôle faible.
- Régulation de la polymérisation : la membrane exerce une force de compression sur les filaments d'actine qui polymérisent. Cet effet peut être important et a été étudié par plusieurs auteurs dont **K. Hohen et al Nature (2009)**. Nous avons étudié l'effet de la tension de membrane dans les cils de l'oreille avec **J. Prost Biophys. J 2007**. Le résultat s'applique à

l'extrémité du lamellipode linéaire est que la vitesse de polymérisation décroît avec la tension $\sigma_p = \sigma_p^0 - \frac{\gamma n}{m h} \lambda_a$ où n est le nombre de filaments par unité de surface dans le plan $y-z$.



L'article de **Héran et al** est basé sur le fait que dans un kératocyte il y a un écoulement vers le centre de la cellule. Cet écoulement ramène les filaments au centre de la cellule et que la densité n est gradée et décroît du centre vers les bords. La tension de membrane est aussi gradée et minimale au centre où la largeur de la cellule est plus grande. Ils analysent les formes expérimentales en décomposant la forme en 4 modes normaux qui chacun ont une propriété. Ils calculent ensuite l'amplitude des modes normaux avec des modèles géométriques simples (un rectangle).



c. Élasticité du substrat **I. Lebedev (2013)** **P. Hedho 2011** → Colloque

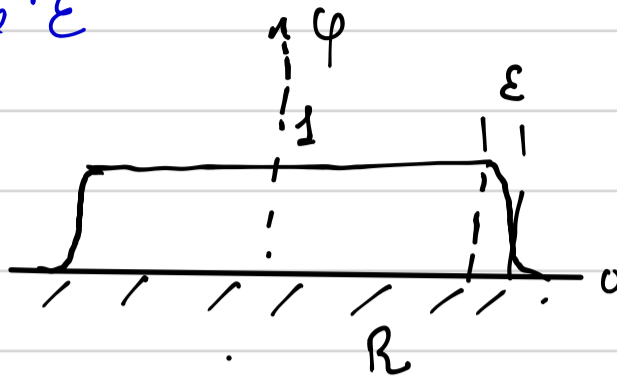
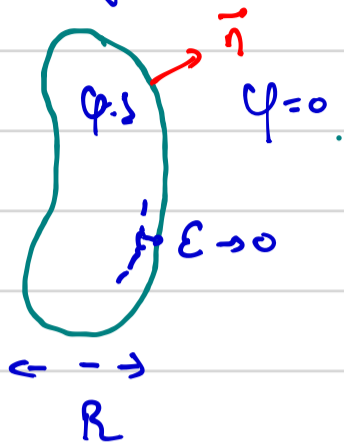
III Forme des kératocytes en mouvement.

Dans ce paragraphe nous reprenons la perspective du premier para. graphes et nous considérons la cellule à 2 dimensions en oubliant son épaisseur suppose 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 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 en les dérivant à partir d'une énergie libre fictive. Cette méthode a été utilisée pour étudier la dynamique de vésicules par **T. Balian et C. Misbah** ou l'étalement de gouttes. Pour la motilité cellulaire, je vais détailler l'article de **Shao et al PRL (2010)**. L'équipe de **I. Aranson** a aussi

Insolite sur le fait que $\epsilon \rightarrow 0$ $\epsilon \ll R$ taille de la cellule. Les variations de forme se font à l'échelle R et les variations de φ (l'interface) à l'échelle ϵ

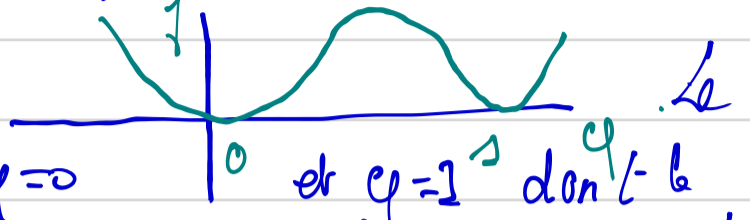


Gradients dominés par la variation ϵ long de la normale suivant la coordonnée z_n

Levesque utilise cette approche et il a écrit en livre *Physical models of cell motility*.

On associe à φ une énergie libre de type Landau Ginzburg

$$\Gamma = \gamma \int dt \left(\frac{\epsilon}{2} (\nabla \varphi)^2 + \frac{f(\varphi)}{\epsilon} \right)$$
 où $f(\varphi) = 18\varphi^2(1-\varphi)^2$ a deux minima en 0 et 1



et 1 qui sont les valeurs d'équilibre de φ . Le terme en gradient décrit l'interface entre $\varphi=0$ et $\varphi=1$ dont le profil est obtenu en minimisant Γ par rapport à φ : $-\epsilon \nabla^2 \varphi + \frac{df}{d\varphi} = 0$. Le coefficient multiplicatif est choisi pour que γ soit directement la tension de surface.

La force de tension de surface est la pression de Laplace qui agit brutalement sur la surface $\vec{F}_s = -\vec{n} \gamma H$ où H est la courbure. $\nabla \varphi \approx \frac{d\varphi}{dz} \vec{n}$ n'est normal que sur la surface est le long de la membrane si $\epsilon \rightarrow 0$ 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 $\vec{n} = \frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|}$. La densité d'énergie est non nulle uniquement dans l'interface et l'interface est tel que les deux termes sont égaux. La largeur λ de l'interface est $\lambda = \epsilon (\nabla \varphi)^2$. Pour calculer la courbure on calcule $\nabla^2 \varphi = \nabla \cdot (\nabla \varphi) = \frac{d^2 \varphi}{dz_n^2} + \frac{d\varphi}{dz_n} \nabla \cdot \vec{n} \approx \frac{d^2 \varphi}{dz_n^2} + H |\nabla \varphi|$.

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

\vec{F}_g Calcul direct à partir de l'énergie libre

Les autres forces prises en compte sont

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

- Deux forces dues à l'actine : Une force de protrusion due à l'actine sur la face de gel qui polymérise et dépolymérise de densité p_p . Et une force de contraction due à des fibres d'actine de densité p_c $\vec{F}_p = \alpha p_p \vec{n}$ et $\vec{F}_c = -\beta p_c \vec{n}$

Il y a donc en chaque point \mathcal{S} dans tous les cas 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

$$\frac{\partial (p_p \varphi)}{\partial t} = \varphi f(p_c, p_p) + D_p \nabla \cdot (\varphi \nabla p_c)$$

Le terme f décrit les réactions