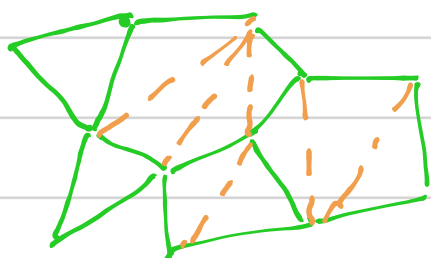


Monocouche épithéliale: Modèles de réseau

Dans le 2 cours suivants, nous étudions les tissus épithéliaux et plus précisément les monocouche épithéliales. La figure montre une telle monocouche vue de la surface apicale.

En suivant les idées de D'Arcy Thompson, on peut considérer cette image comme celle d'un pavage de polygones à 2 dimensions. Mathématiquement nous décrivons ce réseau comme un graphe formé de F polygones de V vertex et de E arêtes. Au cours du développement du tissu, la structure du tissu évolue et il y a un remodelage du graphe.



$$F = 5 \quad V = 12 \quad E = 16$$

Euler a montré une relation topologique entre E , F et V : $F + V - E = 1$. La démonstration est extrêmement simple. Si on rajoute une ligne pour faire un triangle supplémentaire on ne change pas $F + V - E$ on ajoute un polygone et 1 arête. On peut aussi transformer le pavage en pavage de triangles. En ajoutant 1 triangle au bord $F + V - E$ ne change pas. On se ramène ainsi à 1 triangle en éliminant tous les autres et on trouve que $E + F - V = 1$.

Dans un tissu épithélial on n'observe que des vertex à 3 branches ce qui veut dire que les vertex à plus de branches doivent être instables.



Le nombre d'arêtes est donc relié au nombre de vertex par $3V = 2E$. Le nombre moyen de côtés par polygone est $\frac{2E}{F} = \langle n \rangle = \frac{3V}{F}$ (parce que chaque arête appartient à 2 polygones).

$$1 + \frac{V}{F} - \frac{E}{F} = \frac{1}{F} \quad \langle n \rangle \left(\frac{1}{3} - \frac{1}{2} \right) + 1 = \frac{1}{F}$$

beaucoup de cellules $1/F \rightarrow 0$ et $\langle n \rangle = 6$. Le polygone moyen est un

hexagone et si il y a des polygones de moins de 6 côtés, il y a forcément des polygones de plus de 6 côtés

Rq Ces modèles de vertex ont été étudiés en détails par les physiciens pour l'étude des mousses à 2 dimensions. D'autres relations que la moyenne du nombre de côtés ont été proposées. Je renvoie au livre de **D. Weaire** "The physics of foams"...

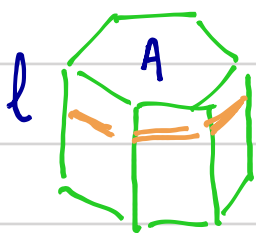
La description des tissus en termes de vertex n'est en principe pas suffisante. Une meilleure description est de décrire chaque cellule comme un polyèdre de hauteur h et d'aire A soit de volume $V = Ah$. Nous ne considérons ici que la projection sur la face apicale du polyèdre et nous ignorons la hauteur de la cellule h et nous allons inférer les propriétés du tissu à partir de l'équilibre des forces dans le plan. Nous ferons ensuite une description à 3 dimensions qui nous permettra de discuter la validité de ce modèle de vertex à 2 dimensions.

Ces modèles de vertex à 2 dimensions ont été proposés par **F. Graner** et **J. Glazier**

I- Modèle de vertex

Nous décrirons le tissu par le pavage de vertex de la surface apicale. Chaque cellule a un indice α et chaque arête a un indice i .

Il est ainsi bien établi que l'élasticité des cellules est dominée par la couche d'actine corticale. La surface entre les cellules a une tension de surface qui a deux composants, l'adhésion entre cellules (négative) et la tension de la couche corticale due à la contractilité de la couche d'actine induite par les myosines (positive). Il en est de même de la surface basale qui adhère sur la membrane basale.



Dans un épithélium, il existe aussi une ceinture d'actine qui est en état sous tension au voisinage de la surface apicale avec une tension $\frac{\Lambda}{2}$

Pour écrire l'équilibre des forces dans le réseau de vertex, nous

écrivons une énergie effective (un travail virtuel) telle que en minimisant cette énergie par rapport à la position de chaque vertex, on obtient l'équilibre des forces sur chaque vertex. Il n'y a pas à proprement parler d'énergie libre car chaque cellule consomme de l'énergie et n'est pas à l'équilibre thermodynamique

$$E = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_i \Lambda_i l_i + \sum_{\alpha} \frac{1}{2} \Gamma_{\alpha} P_{\alpha}^2$$

Le premier terme suppose qu'il y a une aire préférée par chaque cellule A_{α}^0 . K_{α} est une élasticité de surface qui tend à ramener l'aire A_{α} vers l'aire préférée A_{α}^0 . Ce terme est associé à la tension de la surface apicale.

Λ_i est la tension de l'arête i (deux fois la tension de chaque cellule: côté d'actine + surface latérale). Le dernier terme prend en compte la variation de la tension avec la forme de la cellule (ici avec son périmètre P_{α})

Rq La tension effective de chaque arête n'est pas la même à cause de ce dernier terme et les angles à chaque vertex ne sont pas égaux à $\frac{2\pi}{3}$, ce qui est le cas dans un moussé où la tension des films de savon est constante.

Nous supposons dans la suite que le tissu est homogène soit que K_{α} , A_{α}^0 , Λ_i et Γ_{α} ne dépendent pas de α et de i . Nous réécrivons l'énergie comme la somme des énergies sur toutes les cellules

$$E = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} K (A_{\alpha} - A_0)^2 + \frac{1}{2} \Lambda P_{\alpha} + \frac{1}{2} \Gamma P_{\alpha}^2$$

Pour travailler avec des variables sans dimension, on choisit $\sqrt{A_0}$ comme unité de longueur $A = A_0 a$ $P = \sqrt{A_0} p$ et on pose $\bar{\Lambda} = \frac{\Lambda}{K A_0^{3/2}}$, $\bar{\Gamma} = \frac{\Gamma}{A_0 K}$
 $p_0 = -\frac{\bar{\Lambda}}{2\bar{\Gamma}}$ et $e_0 = -\frac{\bar{\Lambda}^2}{8\bar{\Gamma}}$

L'énergie sans dimension est $\bar{E} = \frac{E}{K A_0^2} = \sum_{\alpha} \left\{ \frac{(a_{\alpha} - 1)^2}{2} + \frac{\bar{\Gamma}}{2} (p_{\alpha} - p_0)^2 + e_0 \right\}$

Il y a donc 3 variables sans dimension $\bar{\Gamma}$, p_0 et e_0 . Nous commençons par discuter la minimisation de l'énergie d'une cellule isolée

1. Cellule isolée

On considère une cellule isolée de forme donnée de n côtés. On se peut alors rendre qu'un paramètre qui est un facteur d'échelle sur la longueur d'un côté. L'énergie e de la cellule est $e = \frac{1}{2} (a-1)^2 + \frac{\bar{\Gamma}}{2} (p-p_0)^2 + e_0$

En la dilatant d'un facteur α l'énergie devient

$$e(\alpha) = \frac{1}{2} (\alpha^2 a - 1)^2 + \frac{\bar{\Gamma}}{2} (\alpha p - p_0)^2 + e_0$$

L'énergie de la cellule non-dilatée est minimale ($\alpha=1$) si $\left. \frac{de}{d\alpha} \right|_{\alpha=1} = 0$. Soit $2a(a-1) + \bar{\Gamma} p(p-p_0) = 0$. Il y a 4 cas possibles

- $a=1$ $p=p_0$: c'est un minimum absolu de l'énergie $e=e_0$
- $a>1$ $p<p_0$: on peut vérifier qu'une telle cellule est instable parce que $\left. \frac{de}{dp} \right|_a \leq 0$ et on pourrait diminuer l'énergie en augmentant le périmètre à aire donnée
- $a<1$ $p>p_0$
- $a=p=0$ soit une cellule effondrée. Son énergie est $e_c = e_0 + \frac{\bar{\Gamma}}{2} p_0^2 + \frac{1}{2}$

Soit $e_c = \frac{1}{2}$.

Le cas $a=1$, $p=p_0$ donne un minimum absolu de l'énergie mais il n'est pas accessible pour toutes les valeurs du périmètre p_0 . Pour une aire $a=1$, il y a un périmètre minimal $p_0 \geq (4n \tan \frac{\pi}{n})^{1/2}$ pour polygone régulier de n côtés. Les polygones de n côtés peuvent donner un minimum de l'énergie si $p_0 = -\frac{\bar{\Gamma}}{2\bar{\Lambda}} \geq (4n \tan \frac{\pi}{n})^{1/2}$ soit $\bar{\Lambda} \leq -4\bar{\Gamma} (n \tan \frac{\pi}{n})^{1/2}$.

On définit ainsi des seuils $\bar{\Lambda}_3 < \bar{\Lambda}_4 < \bar{\Lambda}_5 < \bar{\Lambda}_6 = -\bar{\Gamma} 2^{5/2} 3^{1/4} \dots < -4\bar{\Gamma}$ tels que si $\bar{\Lambda} > \bar{\Lambda}_n$ seuls des polygones de plus de n côtés (strictement) sont au minimum de l'énergie. Si $\bar{\Lambda} \geq \bar{\Lambda}_5$, le minimum est atteint par des hexagones (irréguliers) et des polygones de plus de 6 côtés.

Le cas $a \leq 1$ $p \geq p_0$ conduit à des polygones réguliers car à aire donnée on abaisse l'énergie en diminuant le périmètre.

Pour un polygone régulier $a = \frac{p^2 \cot \frac{\pi}{n}}{4n} = c_p p^2$. La condition de minimisation de l'énergie donne

$4c_n^2 \mu^3 + (\bar{\Gamma} - 2c_n) 2\mu + \bar{\Lambda} = 0$. Si $\Lambda = \bar{\Lambda}_6 = -2^{5/4} 3^{1/4} \bar{\Gamma}$ cette relation est vérifiée $c_n = \frac{1}{8\sqrt{3}}$ $\mu = 3^{1/4} 2^{3/2}$ si $a=1$. Si $\bar{\Lambda} > \bar{\Lambda}_6$ pour $\bar{\Gamma}$ fixé l'axe des hexagones et le périmètre décroissent avec $\bar{\Lambda}$.

Au delà de cette ligne $\bar{\Lambda} = \bar{\Lambda}_6$ ne peuvent être stables dans l'état fondamental de l'énergie que des polygones qui ont strictement plus de 6 côtés. Il peut aussi y avoir des cellules effondrées (trou notable) et aussi des hexagones d'axe plus petite que 1. Ils sont stables localement si leur énergie est $e_6 = \frac{(a-1)^2}{2} + \frac{\bar{\Gamma}}{2} (\mu - \mu_0)^2 + e_0 = \frac{(c_n \mu^2 - 1)^2}{2} + \frac{\bar{\Gamma}}{2} (\mu - \mu_0)^2 + e_0 \leq \frac{1}{2}$

Cette condition et la condition d'équilibre fixent les 2 quantités μ_0 ou $\bar{\Lambda}$ et μ , pour que les hexagones soient stables. Il y a deux cas :
 - Si $\bar{\Gamma} > 2c_n$ à la transition vers une cellule effondrée : $\mu = \bar{\Lambda} = 0$
 - si $\bar{\Gamma} \leq 2c_n$ à la transition $\mu = \frac{3}{c_n} (2c_n - \bar{\Gamma})^{1/2}$ et $\bar{\Lambda}_0 = \frac{4}{c_n} \left(\frac{2c_n - \bar{\Gamma}}{3} \right)^{3/2}$

2. Etat fondamental du tissu.

So $\Lambda \leq \bar{\Lambda}_6$ tout arrangement de polygones de 3 côtés et plus tel que $a=1$ et $\mu = \mu_0$ donne un état minimal absolu de l'énergie. Si $\Lambda > \bar{\Lambda}_3$ il ne peut plus y avoir de triangles ... etc. L'état fondamental est forcément dégénéré et le tissu a beaucoup de modes de déformation mous qui ne coûtent aucune énergie de déformation. Au delà de $\bar{\Lambda} \geq \bar{\Lambda}_6$ ne peuvent être dans l'état fondamental dans le tissu que des polygones de plus de 6 côtés ($n > 6$). Mais cela ne permet pas d'avoir $\langle n \rangle = 6$. Le tissu n'est pas dans l'état d'énergie minimale $E = N a l e_0$. Un minimum de l'énergie est la structure périodique d'hexagones réguliers avec $a \leq 1$ et $\mu > \mu_0$. Mais il faut vérifier que c'est bien l'état fondamental. L'article de **D. Stafl et al.** montre numériquement que c'est vrai presque partout dans la zone où le tissu ne s'effondre pas. Il trouve deux petites régions avec des arrangements périodiques de 2 types différents de cellules et une limite de stabilité.

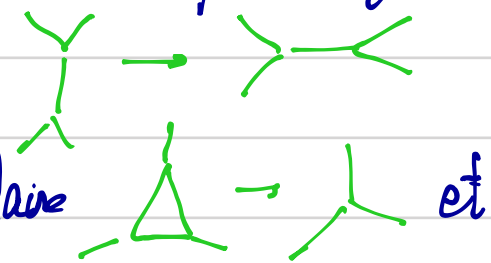
Rq les phases ne sont possibles que parce que la tension de bord du périmètre qui s'exerce pour équilibrer les forces. (1)

Pour l'arrangement périodique d'hexagones réguliers, on peut calculer les modules de cisaillement et de compression. Pour le module de cisaillement, on déforme les longueurs dans la direction d'un facteur $(1+\gamma)$ et dans la direction y d'un facteur $\frac{1}{1+\gamma}$. Le module de cisaillement se obtient en calculant la dérivée seconde $\frac{d^2E}{d\gamma^2}$ de l'énergie par rapport à γ . Le module μ s'annule si $\mu = \mu_0$ soit $\bar{\Lambda} = \bar{\Lambda}_0$. Si $\bar{\Lambda} \leq \bar{\Lambda}_0$ le solide devient mou. Le module de compression χ est obtenu de la même manière en dilatant les longueurs d'un facteur $1+\epsilon$. Il est fini. Il s'annule sur la ligne visible de la figure au delà de laquelle les hexagones réguliers sont instables.

II. Transformations topologiques

1. Evolution du tissu

En général un tissu ne se trouve pas dans son état fondamental à cause de phénomènes actifs (qui consomment de l'énergie qui le renouvelent en permanence). Il y a 3 types de transformations qui changent la topologie du "niveau de vertex": les processus T_1 qui échanger les voisins de cellules, les processus T_2 qui correspondent à l'extrusion ou à la mort cellulaire et la division cellulaire.

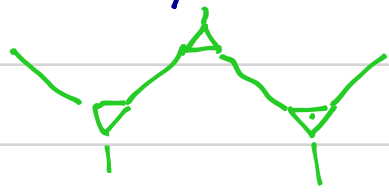


Après chaque événement correspondant à l'un de ces processus, le tissu relaxe vers un équilibre mécanique local dans un état désordonné mais dans lequel les forces sont équilibrées. Dans toute la suite on étudie un tissu en croissance, le processus actif est la division.

Les modèles de vertex font en général des transformations quasistatiques et relaxent vers un minimum local de l'énergie après chaque division cellulaire. Ils ne décrivent pas la dynamique du tissu.

T_1 : Les vertex à 4 branches sont instables . Cela est observé expérimentalement mais à ma connaissance, il n'y a pas de preuve formelle. Les processus T_1 permettent d'allonger le tissu. C'est ce qui se produit pour la "germ band elongation" de la drosophile (T Lecuit)

- T_2 : Un système modèle pour étudier les processus T_2 dans un état ordonné est la phase 3.12. Ici les paramètres les cellules triangulaires sont stables ou instables (D. Staley)



- Division cellulaire : avant la division l'aire de la cellule croît plus que l'aire de référence plus de A_0 à $2A_0$. La cellule est ensuite divisée en 2 de manière aléatoire par une "ligne" qui passe par le centre plus chacune des 2 nouvelles cellules relaxe. On peut vérifier numériquement que la procédure simplifiée qui consiste à diviser la cellule en 2 puis à donner à chaque cellule une aire A_0 est équivalente. Après chaque division le système relaxe vers un minimum local de l'énergie (par des transitions T_1 et T_2) ³⁾

2 - Exemples d'application des modèles de vertex

- Détermination des paramètres du modèle de vertex pour le disque imaginal de la drosophile

L'idée est de comparer les fonctions des paramètres, les propriétés de forme des cellules et du tissu à ceux de l'expérience. Les quantités mesurées sont la probabilité qu'une cellule ait n voisins et l'aire moyenne d'une cellule à n voisins. D'autres propriétés comme la perméabilité des cellules à n voisins ou les écarts types ont aussi été mesurés. On fait aussi le tissu. R. Farhadifar a aussi simulé des expériences d'ablation laser où il coupe une jonction entre deux cellules. Toutes ces expériences sont comparées aux valeurs équivalentes pour le disque imaginal de la drosophile. La comparaison permet de restreindre les valeurs des paramètres $\bar{\lambda}$ et $\bar{\tau}$ sans dimension dans un très petit domaine comme indiqué sur la figure

- Frontière entre les compartiments antérieur et postérieur lors du développement de l'aile de la drosophile C. Dahmann

Pendant le développement de l'aile de la drosophile il se forme deux compartiments (antérieur et postérieur). Les cellules A et P dans ces comp.

tenants expriment des gènes différents et la frontière entre ces deux compartiments qui sert "d'organisation" est bien définie. Pour la suite du développement, il est important qu'elle reste bien droite. Les propriétés des cellules au voisinage de la frontière sont un peu différentes avec une aire apicale plus grande. L'angle entre des liaisons successives y est plus grand que loin de l'interface. Des mesures de tension faites par ablation laser montrent que la tension des jonctions A-P à l'interface est plus grande que celles des jonctions A-A ou P-P loin de l'interface.

Une simulation du modèle de vertex partant de deux tissus appés l'un contre l'autre avec des rapports de tension 1, 2,5 et 4 montre que le seul paramètre de tension avec son rapport 2,5 permet d'expliquer les propriétés de l'interface. Cela est dû à une accumulation de singularités pour les cellules de l'interface A-P.⁽²⁾

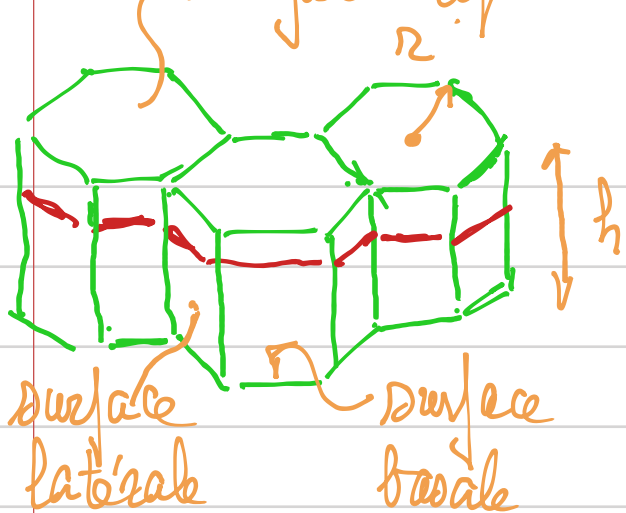
Régulation de la croissance par la contrainte. **Aegerter-Williamson et al.** ont mesuré d'autres propriétés des cellules du degré éinaginal de l'aile : le nombre de jonctions d'une cellule mitotique et la corrélation entre les divisions et le "clustering" des cellules mitotiques. Pour expliquer les résultats ils doivent modifier le modèle de vertex en considérant que le taux de division d'une cellule dépend de ses propriétés mécaniques (de l'écart à l'aire moyenne). Ils introduisent donc une régulation mécanique de la croissance.

III Modèle de Vertex à 3 dimensions

1. Monocouche épithéliale plane **E. Hannezo**

Nous voulons dans ce chapitre faire un modèle plus réaliste que le modèle de vertex à 2 dimensions qui ne prend en compte que la surface apicale des cellules en prenant en compte tout le volume de la cellule. Pour simplifier, nous considérons une couche de cellules toutes identiques dont la surface apicale est un hexagone régulier

surface apicale



les surfaces latérales et basales projetées sur le plan de l'épithélium sont égales
 $A = r^2 \frac{3^{3/2}}{2}$. Si la hauteur est h

la surface latérale est $A_L = 6rh$

Rq : la surface basale est en général plane car elle repose sur une membrane basale rigide. La surface apicale peut ne pas être plane et être plus grande que A $A_a \geq A$.

Le volume de la cellule est $V = Ah + \Delta V = \frac{3^{3/2}}{2} r^2 h + \Delta V$
 où ΔV est dû au fait que la surface apicale n'est pas plane

Comme pour le modèle à 2 dimensions nous allons équilibrer les forces sur une cellule en minimisant une énergie effective qui est dominée par les tensions des interfaces

$$E = \gamma_L A_L + \gamma_B A + \gamma_a A_a + \Lambda P + \frac{K}{2} \left(\frac{V - V_0}{V_0} \right)^2$$

K est une compressibilité qui ramène le volume de la cellule vers un volume préférentiel V_0 . Dans la suite, nous allons considérer que le module de compression K est très grand et donc que $V = V_0$. Les tensions $\gamma_L, \gamma_B, \gamma_a$ ont une composante due à la couche corticale d'actomyosine qui est positive et pour γ_L et γ_B une composante négative due à l'adhésion entre cellules pour γ_L et avec la membrane basale pour γ_B . Elles peuvent en principe être négatives. En particulier si l'adhésion est très forte $\gamma_B < 0$ mais la surface basale reste plane parce que la membrane basale est très rigide. La tension γ_L pour une cellule est la moitié de la tension de la surface latérale entre 2 cellules.

P est le périmètre et Λ la tension du câble d'actine d'une cellule. Nous ignorons ici la variation de la tension avec la force de la cellule (P ou A).

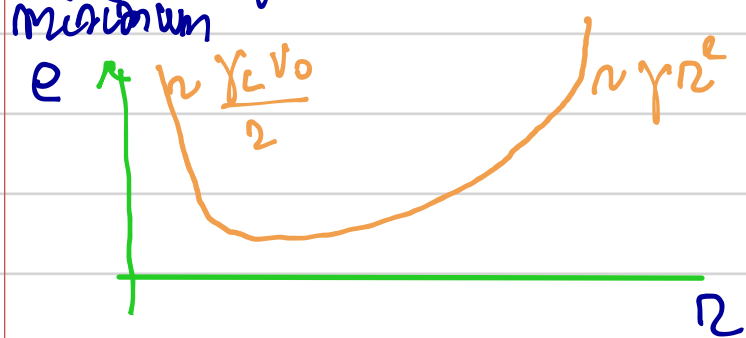
Nous discutons tout d'abord les équilibres de force sur les surfaces



apicales  $2\gamma_L = 2\gamma_a \cos \theta_a$. La surface apicale doit faire un angle θ_a par son bord qui est en hexagone et avoir une courbure constante c'est une surface conique mais on ne s'écrit $A_a = A f(\theta_a)$ et si $\theta_a = \frac{\pi}{2}$ soit si γ_L est petit $A_a = A$ on a toujours $A < A_a < 2\pi r^2$. De même le volume $\Delta V = A^{3/2} g(\theta_a)$. Pour que la discussion reste simple nous allons ignorer ces effets et supposer que la surface apicale est plane $A_a = A$ et $\Delta V \propto$. C'est vrai si $h \gg r$ et cela a l'air vrai dans la plupart des expériences.

Thèse de N. Harmand. On a donc $h = \frac{V_0}{A}$

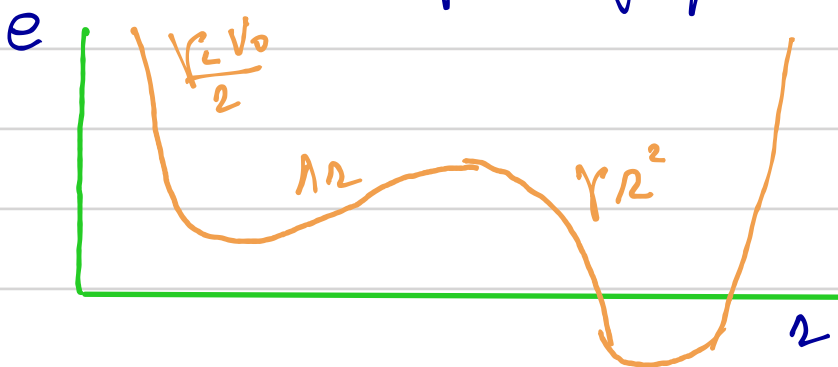
On définit la tension γ qui regroupe les tensions basales et apicales $\gamma = \gamma_B + \gamma_a$ et dans la suite je vais oublier les coefficients numériques $e = \gamma R^2 + \lambda R + \gamma_L \frac{V_0}{2}$. Si γ est positif il y a un minimum



Si λ est grand $R = \left(\frac{V_0 \gamma_L}{\lambda} \right)^{1/2}$ et $h = \left(\frac{\lambda}{\gamma_L} \right)^{1/2}$

Si λ est petit $R = \left(\frac{\gamma_L V_0}{2\gamma} \right)^{1/3}$

R augmente si γ et λ diminuent et si γ_L augmente on passe de cellules très allongées (columnaires) à des cellules très plates (laminaires) (squameuses). Si γ est négatif l'énergie peut être non-monotone



Le minimum absolu est $R \rightarrow 0$. Mais la cellule ne peut pas s'effondrer complètement parce qu'il faudrait comprimer tout le matériel à l'infini.

rien. Si on considère que ce que l'on comprime est surtout des polymères il faut ajouter un terme à l'énergie $e = \frac{\alpha}{h^2} \sim \frac{\alpha' R^4}{V_0^2}$. Ce qui crée un deuxième minimum. Il peut y avoir une transition discontinue entre les minima

En pratique on observe 3 types de cellules columnaires, laminaires et cuboïdes. Diagrammes de phase dans l'article original.

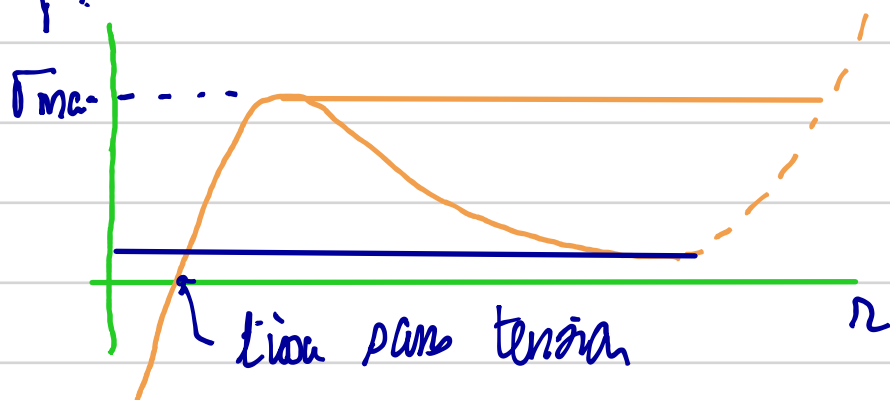
Rq En ajoutant le terme supplémentaire, on peut écrire l'énergie d'une cellule $e = \gamma A + \frac{\alpha}{2} A^2 + (\lambda + \gamma_L h) P$. Si λ est plus grand que $\gamma_L h$ soit si l'on peut ignorer la tension latérale on retrouve bien le modèle de vertex à 2 dimensions sans le terme γP qui vient de la variation de la tension avec P et que l'on pourrait aussi inclure.

2 - Tissue sous tension

La tension du tissu est l'opposé de la pression à 2 dimensions

$$\Gamma = \frac{\partial e}{\partial A} = \frac{1}{2r} \frac{\partial e}{\partial r} = \gamma + \frac{\lambda}{2r} - \frac{\gamma_L V_0}{2r^3}$$

A l'équilibre $\Gamma = 0$



Rq : So $\Gamma > \Gamma_{max}$ le tissu est instable et il n'y a plus de solution $h \rightarrow 0$. Il faut alors rajouter le terme de compression $e = \frac{\alpha \Gamma^4}{V_0^2}$ et il apparaît un plateau dans la relation $\Gamma(r)$.

Si il y a une transition discontinue ($\gamma < 0$) la tension transforme des cellules colonnaires en cellules piramidales.

3 - Tissue conique, cyste

Si $\lambda = 0$ et si $\gamma_a = \gamma_b$ les surfaces apicale et basale sont équivalentes et la forme d'une cellule est cylindrique. Si $\lambda > 0$ et $\gamma_a - \gamma_b > 0$ la face apicale est plus contractée et la cellule a une forme conique.



Rq Combinaison de la membrane basale le "rayon" de la face basale r_2 est plus grand que le rayon de la face apicale. En empilant ces cellules coniques, on

crée une monocouche sphérique de cellules avec en haut ses bords se touchent les surfaces apicales (un côté).

On définit $R = (R_1 + R_2)/2$ qui est le rayon à une hauteur $\frac{h}{2}$ et on définit la courbure de la monocouche à cette position.

$$C = \frac{2(R_2 - R_1)}{h_2} \quad (\text{courbure moyenne})$$

En intégrant le volume on trouve $V_0 = \frac{h}{3}(R_1^2 + R_2^2 + R_1 R_2)$ et l'aire latérale et $A_L = h(R_1 + R_2)$.

On ignore ici dans lequel cas un coefficient numérique qui est le même que celui que nous avons ignoré plus haut.

$$\text{L'énergie de la cellule est } E = \gamma_B R_2^2 + \gamma_a R_1^2 + \Lambda R_1 + \frac{3 \cdot \gamma_L V_0 (R_1 + R_2)}{2(R_1^2 + R_2^2 + R_1 R_2)}$$

Si $\Lambda \rightarrow 0$ et $\gamma_a - \gamma_B = 0$, $R_1 = R_2$ et on retrouve le résultat obtenu avant $R = \left(\frac{\gamma_L V_0}{2\gamma} \right)^{1/3}$. Nous allons maintenant supposer que $R_2 = R(1+\epsilon)$

et $R_1 = R(1-\epsilon)$ soit que la courbure est faible. On développe au deuxième ordre en ϵ

$$E = \gamma R^2 + \Lambda R + \frac{\gamma_L V_0}{2} - \epsilon \left[\Lambda + 2(\gamma_a - \gamma_B) R \right] + \epsilon^2 R^2 \left[\gamma - \frac{\gamma_L V_0}{3R^3} \right]$$

La minimisation par rapport à ϵ donne $\epsilon = \frac{3}{2} \frac{2(\gamma_a - \gamma_B) + \Lambda/R}{\gamma}$

$$\text{Ce qui donne une courbure } C = \frac{4\epsilon}{h} = \frac{6(\gamma_a - \gamma_B) + \Lambda/R}{\gamma h}$$

Ce est bien petit devant 1 donc le rayon d'un côté est bien plus grand que la hauteur des cellules si $\frac{\gamma_a - \gamma_B}{\gamma}$ et $\frac{\Lambda}{2\gamma} \ll 1$

On peut aussi discuter le cas où le rayon R_1 est très petit et $\eta = \frac{R_1}{R_2} \rightarrow 0$. Pour simplifier on se place dans le cas où $\Lambda \rightarrow 0$ et on développe l'énergie en puissances de η

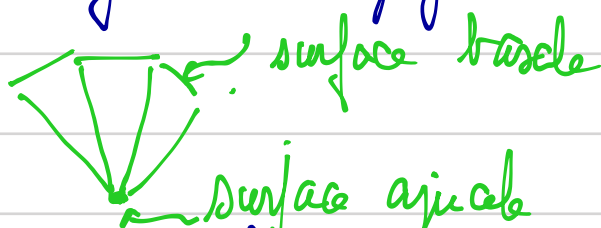
$$E = \gamma_a R_2^2 \eta^2 + \gamma_B R_2^2 + \frac{3\gamma_L V_0}{2R_2} \frac{1+\eta}{1+\eta+\eta^2}$$

$$\text{Soit } E = \gamma_a R_2^2 \eta^2 + \gamma_B R_2^2 + \frac{3\gamma_L V_0}{2R_2} (1 - \eta^2 + \eta^3)$$

En minimisant par rapport à R_2 $R_2 = \left(\frac{3\gamma_L V_0}{4\gamma_B} \right)^{1/3}$. En minimisant par rapport à η

$$2\eta [\gamma_a - 2\gamma_B] R_2^2 + 6\eta^2 \gamma_B R_2^2 = 0$$

On trouve $\eta = 0$ soit $R_2 = 0$ si $\gamma_a = 2\gamma_B$ mais on a fait des approximations un peu douteuses quand $R_2 \rightarrow 0$ (cellule très courbée). A cette valeur on forme un aggrégat compact de cellules



Il faudrait aussi s'inquiéter

de la courbure de la membrane basale. Cela est fait dans l'article original de **Hanagyo et al.**

4. Apparition de cystes dans une couche épithéliale
Les carcinomes ont des cancers des tumeurs épithéliales. Ils représentent 80% des cancers. Dans de nombreux carcinomes, des cystes sont ostrudés du tissu épithélial et l'on considère que ce cyste contribue à la formation de métastases.



Pour étudier la formation de ces cystes l'équipe

de **A.M. Claren** utilise le disque imaginal de l'aile de la drosophile en induisant la formation de cystes. Le disque imaginal de l'aile de la drosophile est une couche épithéliale qui se replie sur elle-même, avec d'un côté la membrane périphérique formée de cellules plates (précursaires) et de l'autre des cellules étirées (colonnaires). Nous nous intéressons aux cellules colonnaires de la poche (pouch).

Les cystes sont induits par des protéines "polycomb" qui éteignent certains facteurs de transcription associés au destin de la cellule et qui

diminuant la prolifération cellulaire. L'article de **Bielawski et al.** montre que la formation de cytos est une réponse générale à la présence de cellules au destin mal spécifié et qu'elle est induite par une différence de destin de cellules voisines. Il y a accumulation de cytosquidette d'actomyosine à l'interface entre cellules de destin différents. L'article montre que les cytos se produisant à la fois pour des cellules mutantes entourées de cellules sauvages et pour des cellules sauvages entourées de cellules mutantes (cytos inversés).

La thèse de **Sybrance Alt** à Drexel avec **G. Salbreau** a étudié la première étape de la formation de cytos en utilisant un modèle de vertex à 3 dimensions très semblable à celui que j'ai décrit. L'enjeu était de comprendre si la formation de cytos est en effet autonome dû au fait que certaines cellules sont mutées ou en effet non-autonome collectif dû à une interface entre cellules mal spécifiées et cellules sauvages. Les expériences montrent que les petits clots (agrégats de cellules mal spécifiées) ne forment pas de cytos et que les cellules individuelles sont extrudées. Les très grands clots ne font pas non plus de cytos. Les cytos se produisent que pour les tailles intermédiaires.

Le modèle de vertex à 3 dimensions est très semblable à celui que je viens de présenter. On utilise γ_L comme unité de tension et les valeurs $\gamma_B = 7$ et $\gamma_L = 3$, $\Lambda = \gamma_L \times 0,18$. Les auteurs ajoutent aussi des ressorts à chaque vertex qui lient les cellules à la matrice extracellulaire par la surface basale. Ils ajoutent aussi une tension à la base. Les tensions de surface dépendent de l'aire de la cellule. La configuration initiale du tissu est aléatoire dans le plan et l'énergie est relaxée vers un minimum local (même qu'un état).

La simulation compare 2 mécanismes : soit une augmentation de la tension latérale de toutes les cellules mal spécifiées soit une augmentation de la tension latérale entre cellules mal spécifiées et sauvages ($\gamma_L^c = 3$). Seul le deuxième scénario permet la formation de cytos. Les résultats sont comparés quantitativement aux expériences.

Rq Dans la simulation l'épithélium est comprimé avec une tension σ

négative. A l'interface entre les 2 types de cellules, il y a une tension de
 Laplace $\tilde{\gamma} = (\gamma_C - \gamma_L) h$ ou une pression (une tension négative) $\Delta P = \frac{(\gamma_C - \gamma_L)}{R}$
 qui fait flamber la monocouche. Cette pression est faible pour les grands
 pores qui ne flambent pas.



(1) Si $\bar{\Lambda}_5 < \bar{\Lambda} < \bar{\Lambda}_6$ l'état fondamental est constitué d'hexagones irréguliers pour que $\langle n \rangle = 6$

(2) Un rapport de tension 2,5 n'explique pas quantitativement les résultats. Les auteurs disent que d'autres mécanismes doivent être en jeu.

(3) Une cellule cristalline échange avec ses voisines par des processus T_1

Bibliographie

- F. Graner and J.A. Glazier Phys. Rev. Letters 69, 2013, (1992)
D. Stoyko et al. EPL E 33, 117 (2010)
C. Borst et al. Nature 429, 667 (2004)
R. Farhadifar et al. Current Biology 17, 2095, (2015)
K. Landsberg Current Biology 19, 1950 (2009)
T. Aegerter-Wilson Development 137, 499 (2010)
D. Weaire, S. Hutzler "The physics of foams" 2001
R. Farhadifar et al. Current biology, 12, 2095 (2007)
K. Landsberg et al. Current biology, 19, 1950 (2009)
T. Aegerter Wilson Development 137, 499 (2010)
E. Hannezo et al. PNAS 111, 27, (2014)
C. Bidoneyn et al. Current biology 26, 1, (2016)