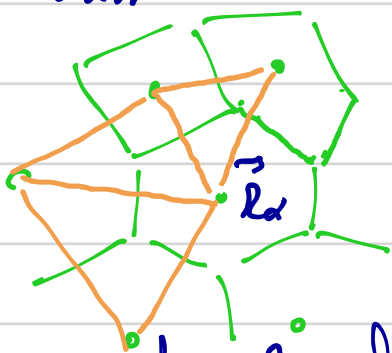


IV Modèles de vertex et déformations macroscopiques des tissus

Nous voulons dériver à partir des modèles de vertex les déformations macroscopiques des tissus épithéliaux et les traduire dans le langage de la mécanique des milieux continus (élasticité ou hydrodynamique). En particulier nous voulons introduire les effets des transformations topologiques T_1, T_2 et division cellulaire. Le cours est basé sur l'article dans eLife en 2015 **Guirao et al.** et **Merhej et al.** Les approches sont assez similaires et je suivrais plutôt le travail du groupe de F. Jülicher.

L'idée est de partir du modèle de vertex à 2 dimensions et de le remplacer par un réseau dual de triangles dont on étudie les déformations.

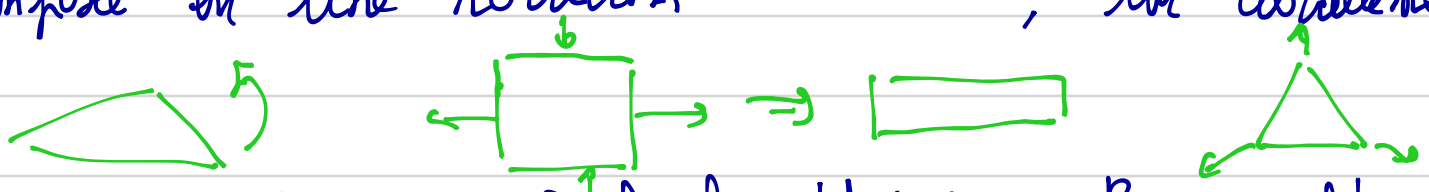


On définit le centre de masse de la cellule $\alpha, \vec{r}_\alpha$ et on passe le plan par tous les triangles adjacents. Chaque triangle relie les centres de

masses des 3 cellules qui partagent un vertex. Pour chaque arête, on définit $\vec{r}_{\alpha\beta} = \vec{r}_\beta - \vec{r}_\alpha$. Il y a un triangle par vertex.

1. Déformation microscopique d'un triangle.

On définit la déformation par le déplacement $\vec{u}_n$ de chaque vertex. Cela implique une déformation pour chaque triangle des 3 côtés $\vec{r}_{\alpha\beta}$ qui deviennent $\vec{r}'_{\alpha\beta}$. Le tenseur de déformation du triangle n est fixé par la déformation des 3 côtés par $\vec{r}'_{\alpha\beta} = (u_{ij} + \delta_{ij}) \vec{r}_{\alpha\beta}$ ce qui est la définition de la déformation en élasticité classique. La déformation d'un triangle peut être décomposée en une rotation, un cisaillement



pure et une dilatation. Seul la dilatation change l'aire

du triangle : $u_{ij} = \frac{u_{hh}}{2} \delta_{ij} + \tilde{u}_{ij} - \psi E_{ij}$. Le cisaillement par $\tilde{u}_{ij}$ est symétrique et de trace nulle $\tilde{u}_{hh} = 0$. E_{ij} est le tenseur totalement antisymétrique $E_{ij} = \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$ et ψ l'angle (petit de

la rotation.

Pour évaluer la déformation, nous définissons pour chaque triangle un état de référence qui est un triangle équilatéral d'aire a_0 et dont les 3 côtés sont $\vec{e}_{\alpha\beta}$. La déformation qui permet de passer de l'état de référence au triangle $\vec{r}_{\alpha\beta}$ est $\vec{r}_{\alpha\beta} = \vec{e}_{\alpha\beta} \cdot \vec{D}$ où la déformation D_{ij} peut être grande (c'est appelé tenseur de forme du triangle).

Comme u_{ij} , D_{ij} s'écrit comme le produit d'une rotation d'angle θ , d'un cisaillement pur d'amplitude e^q et d'orientation φ et d'une dilatation du triangle de a_0 à a qui multiplie les longueurs d'un facteur $(\frac{a}{a_0})^{1/2}$: $D = (\frac{a}{a_0})^{1/2} e^{\vec{q}} R(\theta)$. La matrice $L = e^{\varepsilon\theta}$

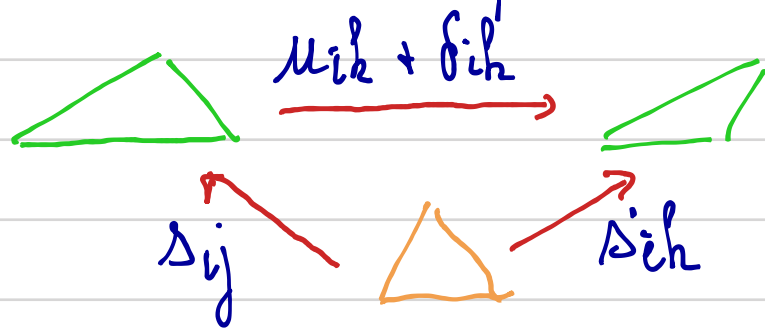
du cisaillement pur $e^{\vec{q}}$ allonge le triangle dans la direction $\vec{r}$ et le contracte dans la direction perpendiculaire. Dans la base propre $e^{\vec{q}} = \begin{pmatrix} e^q & 0 \\ 0 & e^{-q} \end{pmatrix}$ et $\vec{q} = \begin{pmatrix} q & 0 \\ 0 & -q \end{pmatrix}$. Si l'élongation se fait le long d'un vecteur $\vec{r}$ qui fait un angle φ avec la direction de référence $\vec{q} = q \begin{pmatrix} \cos 2\varphi & \sin 2\varphi \\ \sin 2\varphi & -\cos 2\varphi \end{pmatrix}$

On peut alors écrire $D = (\frac{a}{a_0})^{1/2} [\vec{S} + \vec{A}]$ où $\vec{A} = \cosh q R(\theta)$

et $\vec{S} = \sinh q \begin{bmatrix} \cosh(\varphi - \theta) & \sinh(\varphi - \theta) \\ \sinh(\varphi - \theta) & -\cosh(\varphi - \theta) \end{bmatrix}$ $\vec{A}$ contient la trace

et la partie antisymétrique du tenseur D , $\vec{S}$ est de trace nulle et symétrique. Les formules permettent de calculer q , θ , φ et a si on connaît soit la forme du triangle

On fait maintenant une déformation du triangle étudié



$\bar{\sigma}_{ij}$ est le tenseur de forme du triangle déformé

La relation entre les matrices $\bar{\sigma}$ et σ est $\bar{\sigma}_{ij} = (u_{ik} + \delta_{ik}) \sigma_{kj}$. L'ordre est important. On part d'abord du triangle de référence au triangle n non-déformé puis on déforme le triangle.

On suppose que la déformation du triangle est infinitésimale δu_{ij} . La différence des tenseurs de forme $\bar{\sigma} - \sigma$ est petite et $\delta \sigma_{ij} = \bar{\sigma}_{ij} - \sigma_{ij}$. Soit $\delta \sigma_{ij} = \delta u_{ik} \sigma_{kj}$. Soit on multiplie à droite par l'inverse de la matrice σ $\delta \sigma_{ik} \sigma_{hj}^{-1} = \delta u_{ij} = \frac{1}{a} \delta u_{ph} \delta_{ij} + \delta \tilde{u}_{ij} - \delta \psi E_{ij}$. La variation de la forme $\delta \sigma_{ij}$ est induite par un changement des paramètres δa , $\delta \psi$, δq et $\delta \theta$. On peut calculer explicitement $\delta \sigma_{ij} \sigma_{hj}^{-1}$ en fonction de δa , $\delta \psi$, δq et $\delta \theta$ et identifier avec la valeur de δu_{ij} . On trouve

$$\delta u_{ph} = \frac{\delta a}{a} \quad \text{ce résultat est évident}$$

$\delta \tilde{u}_{ij} = \frac{1}{a} \delta q_{ij} + \delta \tilde{f}_{ij}$ $\tilde{u}$ est presque égal à $\tilde{q}$ mais avec une correction et $\delta \psi = \delta \theta - \delta \tilde{\epsilon}$. La rotation locale n'est pas exactement $\delta \theta$ à cause de l'orientation du cisaillement par.

Comme en hydrodynamique, on définit le tenseur des gradients de vitesses, le "tenseur de déformation" par $\delta u_{ij} = \delta t N_{ij}$.

Pour la partie diagonale comme on l'attend, $N_{ph} = \frac{1}{a} \frac{da}{dt}$.
Rq Si il ya un champ de vitesse $\frac{da}{dt} = \frac{\partial a}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) a$

La partie antisymétrique de δu_{ij} est $-\delta \psi E_{ij}$ ce qui définit une vitesse de rotation $\omega = \frac{d\psi}{dt}$. La rotation locale est différente de $\frac{d\theta}{dt}$ à cause de $\frac{d\tilde{\epsilon}}{dt}$ qui dépend du cisaillement par

Ω_{ij} : le tenseur de rotation est $-\omega \epsilon_{ij} = \frac{1}{2} (\omega_j - \omega_i)$: la moitié du rotationnel de la vitesse

Enfin le taux de cisaillement pur est $\tilde{\epsilon}_{ij}$. On a envie d'écrire $\tilde{\epsilon}_{ij} = \frac{D\tilde{q}_{ij}}{Dt}$ où $\frac{D}{Dt}$ est une dérivée "rotationnelle". Pour exprimer

cette dérivée, il faut calculer explicitement $\tilde{\epsilon}_{ij}$ et on trouve

$$\tilde{\epsilon}_{ij} = \frac{d\tilde{q}_{ij}}{dt} - 2c \epsilon_{ik} [\omega_k + (1-c) \frac{d\phi}{dt}] \tilde{q}_{kj} \quad \text{où } c = \frac{th^2 q}{2q}$$

Une limite simple est celle où $q \rightarrow 0$ $c=1$ $\frac{d\phi}{dt} \rightarrow 0$ et $\omega = \frac{d\theta}{dt}$

$$\text{on trouve } \frac{D\tilde{q}_{ij}}{Dt} = \frac{d\tilde{q}_{ij}}{dt} - 2\omega \epsilon_{ik} \tilde{q}_{kj} = \frac{d\tilde{q}_{ij}}{dt} + \omega_{ik} \tilde{q}_{kj} -$$

$\omega_{ki} \tilde{q}_{jh}$ où $\omega_{ik} = -\omega \epsilon_{ik}$ est le tenseur de rotation. C'est

la formule usuelle de la dérivée rotationnelle d'un tenseur. (Ce dernier calcul très lourd est fait dans l'article de Mezard et al..)

2 - Déformation macroscopique

Nous considérons maintenant une région macroscopique beaucoup plus grande qu'une cellule de taille A et on définit la déformation moyenne en fonction du déplacement de son contour: $u_{ij} = \frac{1}{A} \int_{\partial A} x_j h_i d\ell$



$$\text{A cause du théorème de Gauss } u_{ij} = \frac{1}{A} \int_{\partial A} \partial_j h_i dA$$

On peut ainsi calculer le tenseur de déformation de la région A en sommant sur toutes les arêtes de cellules du bord chaque arête définissant la normale et en considérant que h_i est le déplacement au milieu de l'arête. En dérivant la deuxième formule on trouve que $u_{ij} = \frac{1}{A} \sum_n a_n \partial_j h_i$ soit $u_{ij} = \langle u_{ij}^n \rangle$ où la moyenne est pondérée par l'aire des cellules. En faisant la même décomposition linéaire que pour

u_{ij} on définit à partir de h_{ij} la rotation $\psi = \langle \psi \rangle$, le cisaillement macroscopique $\tilde{u}_{ij} = \langle \tilde{u}_{ij} \rangle$, la dilatation moyenne $\tilde{u}_{hh} = \langle u_{hh} \rangle$ et l'élongation moyenne des triangles $\tilde{Q}_{ij} = \langle \tilde{Q}_{ij} \rangle$. Comme pour un triangle $h_{ij} = \frac{u_{hh}}{2} \delta_{ij} + \tilde{u}_{ij} - \psi \epsilon_{ij}$, le taux de cisaillement est $V_{ij} = \langle v_{ij} \rangle$ et ses composantes isotropes V_{hh} de cisaillement pur $\tilde{V}_{ij}$ et de rotation $\Omega = \langle \omega \rangle$. En faisant le même raisonnement que pour un triangle, on veut ensuite écrire $\tilde{V}_{ij}$ à une dérivée corrective de $\tilde{Q}_{ij}$: $\tilde{V}_{ij} = \langle \frac{D\tilde{Q}_{ij}}{Dt} \rangle$ mais comme la dérivée corrective n'est pas linéaire cela $\frac{D}{Dt}$ n'est pas égal à $\frac{D\tilde{Q}_{ij}}{Dt} = \frac{d\tilde{Q}_{ij}}{dt} - 2[C\Omega + (1-C)\frac{d\Phi}{dt}] \epsilon_{ih} \tilde{Q}_{hj}$ où $C = \frac{h_{hh} L Q}{2Q}$. Ω et Φ sont calculés à partir de $\tilde{Q}_{ij}$ où $C = \frac{h_{hh} L Q}{2Q}$. Il y a en outre un effet dû au moyennage des

fonctions non linéaires $\left[\frac{h_{hh} L Q}{2Q} \neq \langle \frac{h_{hh} L Q}{2Q} \rangle \right]$. On écrit donc

$\tilde{V}_{ij} = \frac{D\tilde{Q}_{ij}}{Dt} + \tilde{D}_{ij}$ ou la correction $\tilde{D}_{ij} = \langle \frac{D\tilde{Q}_{ij}}{Dt} \rangle - \frac{D\tilde{Q}_{ij}}{Dt}$ est le terme de "corrélations".
 Pour le taux d'expansion $V_{hh} = \langle V_{hh} \rangle = \langle \frac{dA/dt}{A} \rangle = \frac{1}{A} \sum_n \frac{da_n}{dt}$
 $\frac{1}{A} \frac{da_n}{dt} = \frac{1}{A} \frac{dA}{dt} = \frac{1}{\bar{a}} \frac{d\bar{a}}{dt}$ où $\bar{a} = \frac{A}{N}$ est a l'aire moyenne d'un triangle.

3. Contribution des transitions topologiques

La division cellulaire et les processus T_1 et T_2 (extrusion ou mort cellulaire) changent de manière instantanée la topologie du réseau de cellules (de triangles), le cisaillement et la dilatation du réseau. En présence de ces transitions, on ne peut plus moyenniser directement la déformation locale u_{ij} pour obtenir la déformation macroscopique car la déformation locale n'est pas définie sur toutes les cellules. On peut par contre définir la déformation macroscopique d'une petite région de taille A par la déformation du bord de la région $h_{ij} = \int_{\partial A} dl \, h_i m_j$

On part de la relation $\left\langle \frac{dq_{ij}}{dt} \right\rangle = \left\langle \frac{dq_{ij}}{dt} \right\rangle + \frac{\delta_{ij}}{2} \left\langle \frac{d \log \bar{a}}{dt} \right\rangle + \text{effet de la}$

transition et on intègre entre avant et après la transition topologique⁽²⁾

$\Delta U_{ij} = \Delta Q_{ij} + \Delta \log \bar{a} \frac{\delta_{ij}}{2} + \Delta X_{ij}$ où ΔX_{ij} décrit l'effet des transitions topologiques. (Il n'y a pas de rotation induite par les transitions topologiques). Comme le bord de la région ne change pas après les transitions topologiques $\Delta U_{ij} = 0$ et $\Delta X_{ij} = -\Delta Q_{ij} - \Delta \log \bar{a} \frac{\delta_{ij}}{2}$.

En supposant la transition topologique instantanée, on peut donc écrire
$$V_{ij} = \frac{D Q_{ij}}{Dt} + \frac{d \log \bar{a}}{dt} \frac{\delta_{ij}}{2} + \sum_{\text{transitions } k} \Delta X_{ij} \delta(t - t_k) + \dots$$

Nous allons prendre l'exemple de la division cellulaire et de l'apoptose. Si il y a $N_c = F_{\text{cells}}$ il y a V vertex et donc $N_E = V$ triangles (un triangle par vertex) et nous avons vu que $2E = 3V = 3N_E$. Avec ces notations la relation d'Euler s'écrit $N_c + N_E - 3N_E = 1$. Soit si N_c est assez grand $N_c = N_E$. Quand on fait une division, on rajoute 2 vertex, 2 points de triangles et l'aire moyenne passe de $\frac{A}{N_E}$ à $\frac{A}{N_E + 2}$. Soit $\Delta \log \bar{a} = -\log \left(1 + \frac{2}{N_E}\right)$.

Lors d'une apoptose on retire 2 triangles $\Delta \log \bar{a} = -\log \left(1 - \frac{2}{N_E}\right)$. On en déduit donc que
$$V_{kk} = \frac{d \log \bar{a}}{dt} + \sum_{\text{divisions}} \log \left(1 + \frac{2}{N_E}\right) \delta(t - t_k) + \sum_{\text{apoptose}} \log \left(1 - \frac{2}{N_E}\right) \delta(t - t_k)$$

On moyenne sur un temps T pendant lequel il y a N_d divisions et N_a apoptoses
$$V_{kk} = \frac{d \log \bar{a}}{dt} + \frac{1}{T} \frac{N_d}{N_c} - \frac{1}{T} \frac{N_a}{N_c} \quad \text{soit}$$

$V_{kk} = \frac{d \log \bar{a}}{dt} + k_d - k_a$. Or $\frac{d \log \bar{a}}{dt} = -\frac{d \log p}{dt} = -\frac{1}{p} \frac{dp}{dt}$

soit $\nabla \vec{v} = -\frac{1}{p} \left[\frac{\partial p}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \nabla) p \right] + (k_d - k_a)$

$$\text{ou } \frac{\partial p}{\partial t} + \vec{\nabla} p \vec{v} = (h_d - h_a) p$$

Rq Nous n'avons regardé que la composante diagonale il faudrait aussi regarder le cisaillement pur induit par la division $\tilde{C}_{ij}$ et l'apoptose $\tilde{E}_{ij}$ que l'on sait écrire de façon microscopique pour chaque division ou apoptose

Pour un processus T_3 , il y a changement de cisaillement pur mais la valeur du changement $\Delta \tilde{Q}_{ij}$ dépend du chemin suivi et pas seulement de l'état initial et l'état final.

L'article de Morrel et al. propose un chemin pendant lequel il n'y a pas de contribution du terme de corrélation $\tilde{D}_{ij}$ et du terme corrélationnel

S'il n'y a que des processus T_3 on peut écrire $\tilde{V}_{ij} = \frac{D \tilde{Q}_{ij}}{Dt} + \tilde{D}_{ij} + \tilde{T}_{ij}$. Le $\tilde{v}$ dénote les termes de trace nulle

$$\tilde{T}_{ij} = \sum_{T_3} \Delta \tilde{X}_{ij} \delta(t - t_h) = - \sum_{T_3} \Delta \tilde{Q}_{ij} \delta(t - t_h)$$

En sommant sur tous les processus biologique

$$\tilde{V}_{ij} = \frac{D \tilde{Q}_{ij}}{Dt} + \tilde{D}_{ij} + \tilde{T}_{ij} + \tilde{C}_{ij} + \tilde{E}_{ij} \quad \text{et pour la partie}$$

conclusions T_1 division extrusion

$$\text{diagonale } V_{hh} = - \frac{1}{p} \frac{dp}{dt} + (h_d - h_a)$$

Rq Stricto sensu $p = p_c$ est la densité de triangles mais comme il y a en moyenne deux triangles par cellule $-\frac{1}{p} \frac{dp}{dt} = -\frac{1}{p_c} \frac{dp_c}{dt}$ et nous utiliserons $p = p_c$. C'est bien le même résultat que nous avons obtenu de la théorie des populations en moyenne (nous avons ici ignoré le bruit en définissant h_d et h_a).

Le résultat nous permet de décomposer le taux de cisaillement en contributions des processus T_3 , des divisions cellulaires et de mats cellulaires ou extrusions, en sachant calculer explicitement toute

les contributions ainsi que celle des corrélations $\tilde{D}_{ij}$ de manière explicite à partir des configurations microscopiques du tissu

4. Application au développement de l'aile de la drosophile
Une application de ces idées a été montrée (rapidement) dans le séminaire de Y Bellec (article **Guinao et al.**). Je vais montrer ici une application au développement de l'aile de la drosophile dans la phase juve. L'idée est de décomposer le taux de cisaillement $\dot{\gamma}_{ij}$ macroscopique en une somme de tous les processus que nous avons décrit. L'expérience donne des images et des plans de l'aile qu'il faut segmenter et trianguler.

À partir de ces images les auteurs obtiennent directement le taux de cisaillement $\dot{\gamma}_{ij}$ et toutes les contributions $\tilde{D}_{Qij}$, $\tilde{D}_{ij}$, $\tilde{C}_{ij}$, $\tilde{E}_{ij}$ et $\tilde{T}_{ij}$. Les images sont séparées en 2 séries, le taux $\dot{\gamma}_{ij}$ d'extension uniforme $\dot{\gamma}_{hh}$ et le taux de cisaillement pur $\dot{\gamma}_{ij}$. Sur chaque image est tracée la direction du vecteur propre correspondant à la valeur propre positive du tenseur sans trace $\dot{\gamma}_{ij}$ $\tilde{D}_{Qij}$ ou $\tilde{T}_{ij}$. Les films montrent les variations temporelles de ces quantités. Pour étudier la variation le long de l'aile, les auteurs divisent l'aile en 4 régions que je ne montre pas ici.

Il y a deux phases de croissance, avec une transition entre ces 2 phases 24h après la formation de la juve (APF)

Pendant la phase I les cellules s'allongent le long de l'axe x proximal-distal et font des transitions T_1 le long de l'axe perpendiculaire y antéro-postérieur. qui correspond à $\dot{\gamma}_{xx} \geq 0$ soit à $T_{xx} \leq 0$



. Ces transitions comprennent au moins partiellement

l'élongation des cellules qui augmente avec le temps $\frac{D\dot{\gamma}_{xx}}{Dt} \geq 0$. Les autres contributions division cellulaire, extension, courbure. $\frac{D\dot{\gamma}_{xx}}{Dt}$ tous sont faibles. La contribution de la mort cellulaire ou extrusion au cisaillement est nulle. Le processus T_1 de pontage correspond à $T_{xx} \geq 0$ et les processus T_1 contractifs. Dans la phase II après 24h APF. L'élongation des cellules le long de

α diminue, le déformement de cisaillement pur augmente à cause des transitions T_1 qui ont une orientation le long de x . soit de l'axe proximo-distal. Si on regarde le cisaillement cumulé, le tenseur de corrélation n'est pas totalement régularisé.

Le taux d'expansion uniforme V_{net} est très faible. Dans la phase II toutes les contributions s'annulent. Dans la phase I, le taux de division est positif mais la variation de l'aire des cellules, fait des triangles $d \log A' < 0$. L'expansion due à la division cellulaire est compensée par la diminution de la taille des cellules.

Le groupe de **Y. Bellaïche** et **B. Guirao** a fait une théorie assez semblable de celle de **Mérolle et al** présentée dans ce cours. Mais

- L'approche théorique est similaire mais au lieu de partir d'un état de référence pour chaque triangle, elle part d'un tenseur de texture pour un petit régime de cellules et étudie le changement de ce tenseur de texture

- Ils ne trouvent pas de tenseur de corrélation.

- Leur résultat final montre bien que la contrainte V_{ij} est décomposable en une somme de contributions qui sont les mêmes qu'ici.

- Ils introduisent d'autres processus "topologiques" : fusions, intégrations, flux de cellule. Pour analyser les expériences ils font des incisions sur le tissu et gardent une résolution spatiale plus fine que celle de l'équipe de S. Eaton (~ 40 cellules). Ils montrent une étude de l'aile de la drosophile que pour cette raison est difficile à comparer quantitativement.

- Article récent du groupe de **M. Wyatt** sur la plasticité des tissus à partir d'un modèle le vertex à 2 dimensions

Début du cours 6

- Taux de circulation $N_{ij} = \frac{v_{kh}}{2} \delta_{ij} + \tilde{v}_{ij} + E_{ij} \omega$

$$\vec{\omega} = \omega \vec{z} = \nabla \times \vec{r} \quad N_{kh} = \vec{\nabla} \cdot \vec{r} = \frac{d \log a}{dt} \quad \tilde{v}_{ij} = -\frac{D \tilde{q}_{ij}}{Dt}$$

dérivée corotationale $\frac{D \tilde{q}_{ij}}{Dt} = \frac{d}{dt} \tilde{q}_{ij} - 2[c\omega + (1-c)\frac{d\varphi}{dt}] \epsilon_{ik} \tilde{q}_{kj}$

(1) Discrétisation $U_{ij} = \sum_{h \in \text{DOA}} l_h h_k n_h^j$ où $h_k = \frac{\bar{h}_\alpha + \bar{h}_\beta}{2}$ est

le déplacement du milieu du côté k . Pour le point $\tilde{c}$ une distance xl de α $\bar{h}(x) = \bar{h}_\alpha + 2(\bar{h}_\beta - \bar{h}_\alpha)x$ et $\int dx \bar{h}(x) = l \int_0^1 dx h(x)$

$$= \bar{h}_\alpha l + \frac{(\bar{h}_\beta - \bar{h}_\alpha)l}{2} = l \bar{h}^l$$

(2) Il n'y a pas de rotation induite par les transitions topologiques $\omega=0$ et on peut ignorer le terme corotational et le terme de corrélation

Bibliographie

- B. Guirao et al. *eLife*, 4:e08519 (2015)
- M. Merbel et al. *Phys. Rev E* 95, 032401 (2017)
- R. Etournay et al. 4 e 07090 (2015)
- M. Popovic et al. Improving the plasticity of epithelial tissues from their energy

