

Introduction à la Physique des tissus

L'objectif du cours de cette année 2020 est de montrer ce que la physique peut apporter à l'étude des tissus dans divers domaines comme la mécanique ou la croissance des tissus, la morphogénèse (la forme des tissus), la différenciation cellulaire ou la régulation des processus cellulaires.

Je ne veux pas donner une revue détaillée et systématique des propriétés des tissus mais je veux poser certaines questions physiques posées par les tissus et les discuter assez en détail. Pour une description systématique je renvoie au cours de Thomas Lecuit de l'automne 2019).

Avant de commencer, je voudrais dédié ce cours à Suzanne Eaton qui a été sauvagement assassinée cet été. J'avais avec F. Julicher et d'autres organisé plusieurs conférences sur les tissus avec elle et j'admire son travail sur les tissus épithéliaux pendant le développement de la chorégraphie.

Les propriétés des cellules peuvent être étudiées au niveau de la cellule isolée et la biologie cellulaire a obtenu de très nombreux résultats magnifiques mais les propriétés des cellules dépendent de leur environnement et dans un tissu ou un organe des interactions avec les autres cellules. Cela conduit à un comportement collectif des cellules qui peut être très différent du comportement individuel qui va faire l'objet de ce cours (et certainement de celui de l'an prochain).

Les propriétés mécaniques des cellules jouent un rôle essentiel pour ce comportement collectif dans de nombreuses circonstances : les cellules cancéreuses croissent souvent dans un environnement confiné dans lequel la division cellulaire dépend des contraintes mécaniques locales. Mais une cellule qui se divise exerce aussi des forces sur son environnement (les cellules voisines) pour créer. Le fait que les cellules se divisent influe sur les propriétés mécaniques et crée une mécanique des tissus non-classique (où le nombre des "particules" n'est pas constant).

À plus grande échelle, la forme des organes dépend de la dynamique de croissance et des forces exercées sur l'organe. C'est cette physique de la forme et de la croissance des tissus que je veux aborder.

I. Cellules - tissus - organes.

1. Cellules et tissus

La brique élémentaire de tous les systèmes vivants est la cellule. Je ne veux pas dans ce cours rentrer dans les propriétés individuelles des cellules mais simplement introduire certaines propriétés "globales" qui sont importantes pour le comportement collectif d'un tissu. Les propriétés mécaniques des cellules sont dominées par le cytosquelette d'actine et de myosine qui sont bien décrites par un modèle de gel actif qui a fait l'objet de cours de l'année dernière. Certaines autres propriétés des cellules sont pertinentes comme leur polarité. Il faut aussi prendre en compte les molécules sécrétées par les cellules qui assurent la régulation des propriétés du tissu par exemple pour contrôler la taille dans la morphogénèse.

L'objet du cours est de considérer la cellule comme une brique à partir de laquelle se construit le tissu. On étudie ensuite les propriétés des tissus à grande échelle et sur des temps longs, qui ne dépendent pas trop des propriétés spécifiques et détaillées des cellules. C'est une approche qui a été utilisée avec succès en physique de la matière molle pour décrire les fluides complexes.

Une première approche est de décrire un tissu comme une assemblée de cellules oubliant tous les autres composants. Ce modèle à un constituant peut ensuite être raffiné en prenant en compte explicitement le fluide interstitiel et la matrice extracellulaire.

Dans ce cours, nous allons présenter 2 approches de tissus: une approche microscopique (cette année) et une approche macroscopique (l'an prochain). L'approche microscopique est bien adaptée à l'étude des tissus épithéliaux. On part de l'arrangement des "faces" des cellules à 2 dimensions et par une méthode de coarse graining, on veut obtenir le comportement macroscopique ou global du tissu. Cette description à l'échelle de la cellule garde trace du comportement de chaque cellule et permet une comparaison à des expériences à l'échelle de la cellule.

L'approche macroscopique considère le tissu comme un matériau "continu" et permet d'écrire des théories "continues" de type hydrodynamique ou con-

l'écrit le tout par un petit nombre de paramètres. Evidemment j'ai envie de considérer le tissu comme un matériau actif en suivant la même stratégie que celle des cours de l'an dernier (2019)

2. Morphogénèse : forme et croissance

La meilleure introduction est certainement le livre de **D'Arcy Thompson** "**On growth and form**" qui a vraiment fondé le domaine avec une attitude proche de celle que je voudrais avoir. Le chapitre 4 du livre a pour titre "The form of tissues and cell aggregates". D'Arcy Thompson, biologiste et mathématicien écossais (1860-1942) professeur de Biologie à Dundee considère que les biologistes se sont trop focalisés sur l'évolution et ont ignoré la physique et les mathématiques. Il étudie les formes en biologie et procède par analogues avec les formes obtenues en physique ou des formes obtenues par des transformations mathématiques élégantes sans essayer de justifier les analogies. Il a introduit toute une série de concepts qui seront repris dans ce cours.

- Concept de tension de surface pour les tissus : analogie avec des films de savons (mousses) et des bulles de savons : il parle de tension de surface et des œuvres de Plateau (*)

- Moulage et forme ou partition des cellules (Malcum Steinberg)

- Angle des jonctions $\frac{\pi}{2}$ sur une veine, $\frac{\pi}{3}$ entre cellules (Y. Bellaïch, S. Eaton)

- Stabilité des arrangements de cellules étudiés avec l'algue *Protococcus* (J.-L. Maître, H. Turlin)

- Tissu artificiel formé par un empilement de gouttes **J. Bruijic PNAS 2012**

D'Arcy Thompson explique les formes et la morphogénèse par le couplage entre mécanique et croissance

Pour donner un exemple plus récent, je voudrais montrer les circonvolutions de la forme du cerveau (la gyrfication du cerveau) étudiés par **Tallinen et al. Nature Physics (2016)**.

Pour expliquer la gyrfication les auteurs construisent un modèle par impression 3D du cerveau de fœtus à la semaine 22 de gestation. Le cerveau est très lisse et développe ensuite les gyrfications. Le modèle est un gel

recouvert d'une fine couche de gel qui simule le cortex qui gonfle dans un solvant. L'effet de gonflement est obtenu en enrobageant le "simulacre" de cerveau dans un solvant. Le gonflement différentiel crée un effet bilame à l'origine de la gyrfication. Cet effet est bien connu et bien compris avec des gels polymères et a été étudié en détail par **T. Tanaka** dans les années 1980. Dans le cerveau c'est le différentiel de croissance entre la matière grise et la matière blanche qui crée l'instabilité.

Rq Bien dans l'esprit de D'Arcy Thompson. Matière molle, étude quantitative de M. Benamar.

3. Trois modèles

Les "applications" que nous verrons dans ce cours sont dans deux domaines le développement et en particulier la croissance des tissus épithéliaux lors du développement, le cancer et la croissance tumorale. J'utiliserai comme exemples 3 "trois modèles".

- Siphonides multicellulaires

F. Montel, M. Delarue

- Tissus épithéliaux du développement de la drosophile : la croissance du disque imaginal de l'aile ou de l'aile ventrale **Bellaïck, Eaton, Lecuit**

- L'intestin qui est l'organe humain qui se renouvelle le plus rapidement (5 jours) et où la division cellulaire joue un rôle essentiel **D. Vignjevic, E. Hannezo.**

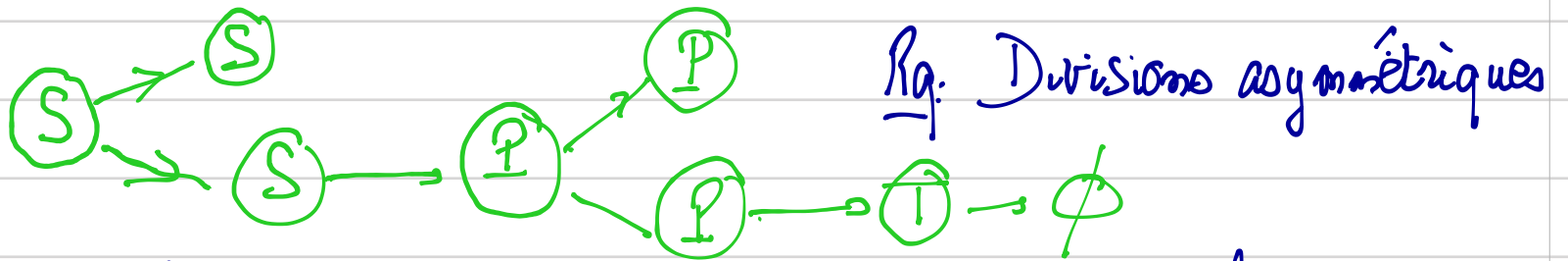
II Régulation de la croissance

1. Hétérogénéités, cellules souches, différenciation

La plupart des tissus comprennent plusieurs types cellulaires qui correspondent à des fonctions différentes des cellules. Un cas extrême est celui d'une tumeur qui est extrêmement hétérogène à cause des mutations.

Un exemple de tissu hétérogène est l'intestin. La surface intestinale est couverte d'un épithélium qui a la structure en cryptes et en villi très étudiée

et qui contient plusieurs types de cellules. Les cellules souches sont au fond des cryptes. Elles se divisent et maintiennent le pool de cellules souches et se différencient en cellules progénitrices. Les cellules progénitrices se divisent plus vite que les cellules souches et se différencient en cellules totalement différenciées qui meurent au sommet des villosités.



Les différents types cellulaires ont des positions précises le long de la structure en crypte et en villosité : on parle de niches

2 - Régulation Chimique, Instabilité de Turing

De très nombreux mécanismes cellulaires sont hautement régulés : la taille des organes (comme S), la division cellulaire, l'apoptose, la différenciation, la distribution spatiale des types cellulaires

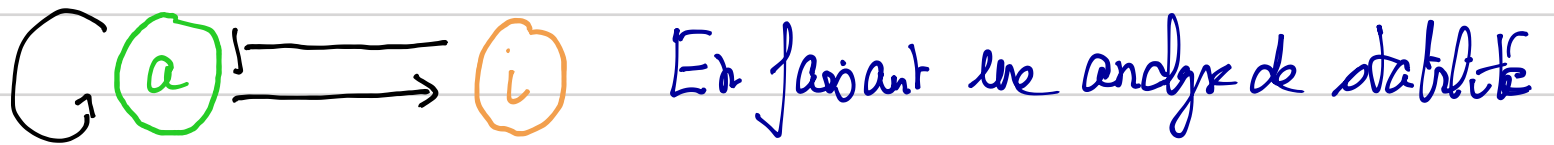
Le mécanisme le mieux étudié de régulation est la régulation chimique qui se fait par des réseaux de régulation (des pathways) au bout desquels la distribution spatiale d'une molécule (un morphogène) module l'expression des gènes, la division cellulaire, la différenciation. C'est donc un mécanisme épigénétique

Un mécanisme classique de régulation est basé sur l'instabilité de Turing qui conduit à des structures spatiales périodiques. L'article de Turing en 1952 a révolutionné le domaine et il est magnifique.

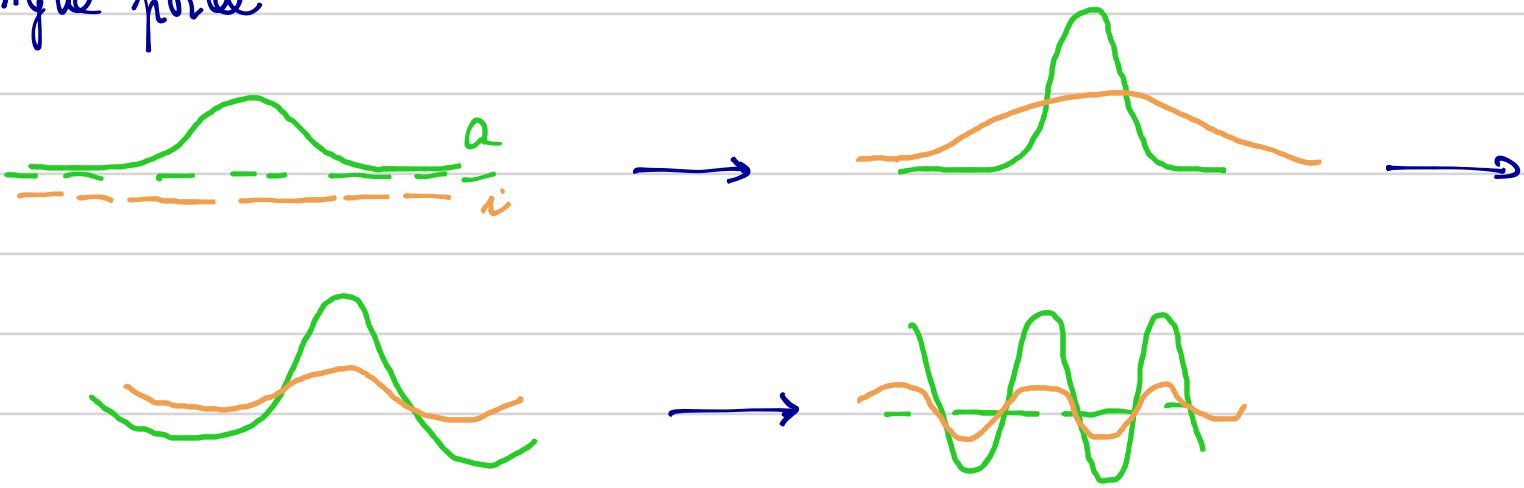
Le mécanisme de l'instabilité requiert deux types de molécules : un activateur de concentration a et un inhibiteur de concentration i qui diffusent dans le tissu.

$$\begin{cases} \frac{\partial a}{\partial t} = D_a \nabla^2 a + F(a, i) \\ \frac{\partial i}{\partial t} = D_i \nabla^2 i + G(a, i) \end{cases}$$

Les fonctions F et G décrivent les "réactifs" chimiques, elles sont en général non-linéaires en a et i . a active a et i et a inhibe la production de i



- linéaire, Turing montre qu'il n'y a que 4 comportements possibles
 - Instabilité de cellules indépendantes, soit stationnaire soit oscillante dans le temps (Hof). La longueur d'onde est plus grande que la taille du système.
 - Instabilité de très courte longueur d'onde avec des cellules voisines en opposition de phase (Pas d'exemple en biologie) stationnaire ou oscillante dans le temps.
 - Instabilité de Turing qui conduit à un pattern stationnaire avec une longueur d'onde fixe (qui ne dépend pas de la taille du système et qui est plus grande que la taille de la cellule) mais des fonctions F et G et des coefficients de diffusion. Cela se produit si l'inhibiteur diffuse rapidement $D_i \gg D_a$. Activation à courte portée et inhibition à longue portée



- Il ne peut pas y avoir d'onde progressive avec 2 composants mais on peut observer des ondes progressives avec 3 morphogènes.

P. de Kepper, J. Boissonnade (Système synthétique dans un gel)

3. Régulation mécanique

La régulation des processus biologiques peut-être mécanique à cause du couplage de paramètres biologiques avec la contrainte locale dans le

liver. (Plusieurs exemples surtout l'an prochain). La contrainte mécanique peut réguler

- L'expression des gènes
- La division cellulaire

- E. Farge *Current Biology* 2003
- { B. Shraiman *PNAS* 2005
- J. Ranft *PNAS* 2010

III Division cellulaire

Je voudrais maintenant discuter la division et la mort cellulaire et la manière par laquelle ces processus cellulaires conduisent à la croissance d'un tissu. Au cours du cycle cellulaire pendant l'interphase, phase S, la cellule duplique son matériel génétique et son volume croît d'un facteur 2. Elle se divise ensuite pour créer 2 cellules filles. Une première approche très naïve est de considérer un tissu comme une population de cellules et de regarder la dynamique de cette population. A long terme devant le taux de croissance et de division, on peut considérer la croissance et la division cellulaire comme un processus unique qui se produit avec un taux (probabilité par unité de temps) k_d . La mort cellulaire dans le tissu que nous étudions est la mort cellulaire programmée ou apoptose. Elle se produit avec un taux k_a .

A la fois la division et la mort cellulaire sont et doivent être fortement régulées, ce qui veut dire que les taux k_d et k_a dépendent de l'environnement de la cellule. Dans de très nombreux cancers (souvent à cause de la mutation de la protéine p53) l'apoptose n'est plus régulée et ne se produit plus, les cellules cancéreuses prolifèrent.

1. Dynamique des populations

On considère une population de cellules dont le nombre n varie par division cellulaire et apoptose avec des taux k_d et k_a . La probabilité p_n que la population a n cellules satisfait

$$\frac{\partial p_n}{\partial t} = k_d [(n+1) p_{n+1} - n p_n] + k_a [n p_n - (n-1) p_{n-1}]$$

Rg: Etat absorbant $n=0$.

On multiplie l'équation par n et on somme sur tous les n

$$\sum_n n \frac{\partial p_n}{\partial t} = k_d \sum_n n(n-1) p_{n-1} - n^2 p_n + k_a \sum_n n(n+1) p_{n+1} - n^2 p_n$$

Il faudrait être plus prudent avec $n=0$ et $n=1$ mais je vais ignorer cela ici. On obtient une équation pour la valeur moyenne $\langle n \rangle$

$$\frac{\partial \langle n \rangle}{\partial t} = k_d [\langle n(n+1) \rangle - \langle n^2 \rangle] + k_a [\langle n(n-1) \rangle - \langle n^2 \rangle]$$

soit $\frac{\partial \langle n \rangle}{\partial t} = (k_d - k_a) \langle n \rangle$. Si $k_d > k_a$ le nombre moyen de cellules croît exponentiellement avec le temps $\langle n \rangle = n_0 e^{(k_d - k_a)t}$

Pour obtenir la variance on multiplie l'équation par n^2 et on somme sur n

$$\begin{aligned} \frac{\partial \langle n^2 \rangle}{\partial t} &= k_d [\langle n(n+1)^2 \rangle - \langle n^3 \rangle] + k_a [\langle n(n-1)^2 \rangle - \langle n^3 \rangle] \\ &= 2 \langle n^2 \rangle (k_d - k_a) + (k_d + k_a) \langle n \rangle \end{aligned}$$

La fluctuation est $\delta n = n - \langle n \rangle$ $\frac{\partial \langle \delta n^2 \rangle}{\partial t} = \frac{\partial \langle n^2 \rangle}{\partial t} - 2 \langle n \rangle \frac{\partial \langle n \rangle}{\partial t}$

On trouve donc que $\frac{\partial \langle \delta n^2 \rangle}{\partial t} = \langle n \rangle (k_d + k_a) + 2 \langle \delta n^2 \rangle (k_d - k_a)$

Si à un instant t on sait qu'il y a n cellules alors $\langle \delta n^2 \rangle = 0$ et aux instants voisins de t $\langle \delta n^2 \rangle(t + \Delta t) = (k_d + k_a) n \Delta t$. δn a un comportement diffusif mais le "coefficient de diffusion" dépend de la valeur de n à l'instant où on le mesure.

On peut décrire ce comportement en écrivant une équation de Langevin

$$\frac{dn}{dt} = (k_d - k_a) n + \sqrt{(k_d + k_a) n} \xi(t) \quad \text{avec un bruit tel}$$

que $\langle \xi(t) \rangle = 0$ et $\langle \xi(t) \xi(t') \rangle = \delta(t - t')$

Le bruit est multiplicatif. Il faut dans ce cas suivre la convention d'Ito si l'on discrétise le temps.

On peut ensuite considérer un petit volume v et introduire la densité $\rho = \frac{n}{v}$ dans ce petit volume

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = (k_d - k_a) \rho + \xi(t, \vec{r}) \sqrt{\rho(k_d + k_a)} \quad \text{la variance du}$$

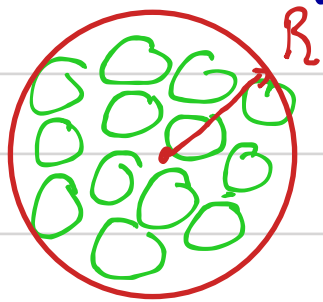
bruit est $\langle \xi(t, \vec{r}) \xi(t', \vec{r}') \rangle = \delta(t - t') \delta(\vec{r} - \vec{r}')$. Cela suppose que l'on étudie le problème à temps long plus grand que le temps de division cellulaire pour que le bruit ne soit pas corrélié en temps et que les différentes divisions ou apoptoses ne sont pas corrélées.

Si il y a un champ de vitesse des cellules $\vec{v}$, il faut ajouter le flux de cellules

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \vec{\nabla}(\rho \vec{v}) = (k_d - k_a) \rho + \sqrt{\rho(k_d + k_a)} \xi(t, \vec{r})$$

C'est l'équation de conservation des cellules dans un tissu. Elle contient un bruit dû à la division et l'apoptose.

Si on considère un tissu incompressible et confluent $\rho = \text{conste}$. L'équation de conservation pour la moyenne de la vitesse est $\vec{\nabla} \cdot \vec{v} = k_d - k_a$ et $\vec{v} = (k_d - k_a) \frac{\vec{r}}{3}$ si les tenseurs sont constants et le tissu isotrope (sphérique)



$$\text{Au bord du tissu} \quad v = \frac{dR}{dt} = \frac{(k_d - k_a) R}{3}$$

La taille du tissu croît comme $R = R_0 e^{\frac{(k_d - k_a) R}{3}}$ ce qui est bien cohérent avec la croissance exponentielle du nombre de cellules $n = \rho \frac{4\pi}{3} R^3$. C'est la thèse de J. Monod

2. Front de croissance : ondes de Fisher-Kolmogorov (1937)

Un autre mode de croissance souvent invoqué est celui de Fisher-Kolmogorov, notamment pour les bactéries.

Les bactéries diffusent (à temps long) et se divisent. La fraction volumique des bactéries en solution est telle que

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = D \nabla^2 \varphi + k \varphi \left(1 - \frac{\varphi}{\varphi_0}\right)$$

D est le coefficient de diffusion des bactéries et k le taux de croissance. On a supposé ici que le taux de croissance s'annule si la fraction volumique est plus grande que φ_0 . Ce mode de croissance est appelé croissance logistique. L'effet est associé en général à un manque de nutriments qui ne permet plus la croissance.

En redéfinissant $\varphi \rightarrow \frac{\varphi}{\varphi_0}$ on se ramène au cas où $\varphi_0 = 1$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = D \nabla^2 \varphi + k \varphi (1 - \varphi)$$

Cette équation de Fisher-Kolmogorov a été très étudiée en physique mathématique. Il y a un très bel article de revue

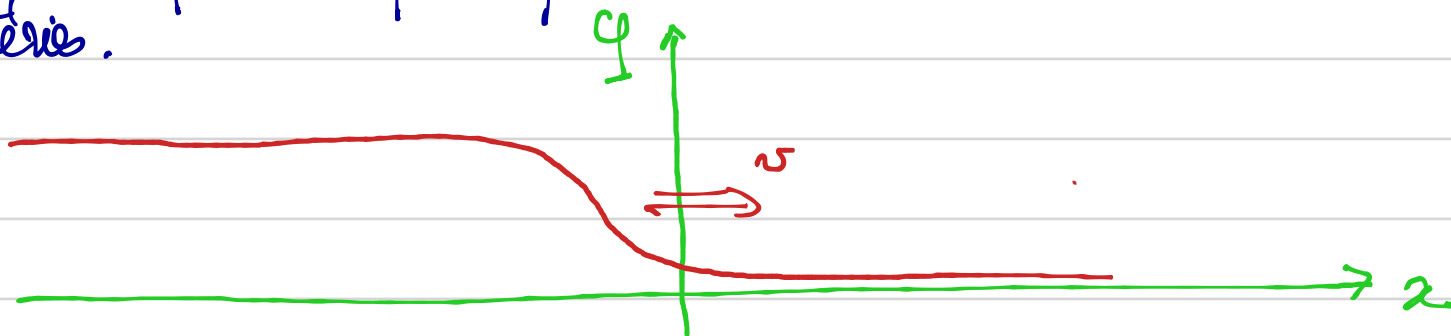
W. Van Saarloos *Physics Reports* 386, 29 (2013). Elle a aussi été discutée cette année dans le cours de B. Derrida.

À une dimension cette équation permet la propagation d'un front à vitesse constante. On cherche une solution du type $\varphi = \varphi(x - vt)$

$$D \frac{\partial^2 \varphi}{\partial x^2} + v \frac{\partial \varphi}{\partial x} + k \varphi (1 - \varphi) = 0$$

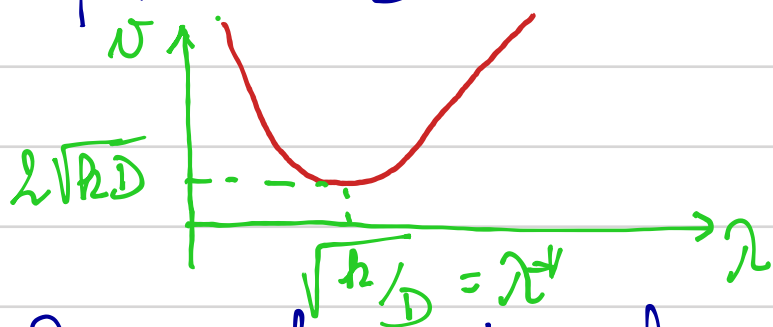
Cette équation a deux

points fixes $\varphi = 0$ et $\varphi = 1$. Nous allons étudier la propagation d'un front de $\varphi = 1$ à $\varphi = 0$ qui correspond à la croissance d'une colonie de bactéries.



On peut étudier en détails cette équation et beaucoup de généralisations comme un système dynamique. Nous allons donner ici une analyse

simplifiée. Si x est très grand la solution décroît comme $e^{-\lambda x}$ et $\varphi \ll 1$: $D\lambda^2 - N\lambda + k \rightarrow 0$ soit $N = D\lambda + \frac{k}{\lambda}$



Pour ces fronts très, la sélection de la vitesse se fait à partir de la décroissance de φ à $t \rightarrow \infty$. Si $\varphi(t \rightarrow \infty)$ décroît plus vite que $e^{-\lambda^* x}$ la vitesse sélectionnée est la vitesse minimale et $N = N^* = 2\sqrt{kD}$. Si à $t \rightarrow \infty$ $\varphi(t \rightarrow \infty) \sim e^{-\lambda x}$ où $\lambda \leq \lambda^*$ $N = N(\lambda) \geq N^*$

3. Régulation mécanique de la croissance : pression homéostatique

Le taux de croissance k_d est régulé chimiquement par les nutriments (sucres) l'oxygène et les facteurs de croissance. Un effet que nous discutons en détails est la régulation mécanique de la croissance des tumeurs. Cette idée d'interdépendance entre la croissance et les propriétés mécaniques a été introduite par **B. Shraiman PNAS 2005**.

La pression cellulaire dans un tissu est définie par l'expansion de l'unité de la figure. Elle est en jeu analogue à la pression osmotique de solutions colloïdales due aux cellules. Elle est différente de la pression hydrostatique. Typiquement la pression cellulaire varie entre 1 et 10 kPa alors que la pression hydrostatique est de l'ordre de 10^5 Pa. La régulation de la croissance est due au fait que le taux de division et d'apoptose dépendent de la pression $k_d(P)$ et $k_a(C)$.

Le taux de division diminue avec la pression et le taux d'apoptose augmente avec la pression. Le taux de croissance $k_d - k_a$ diminue donc avec la pression.

Il existe alors en général une pression homéostatique P_h à laquelle le tissu est dans un état stationnaire. Le nombre moyen de cellules est constant et en moyenne la division cellulaire compense l'apoptose.

Au voisinage de l'état homogène on peut écrire que le taux de croissance décroît linéairement avec la pression $(h_d - h_a) = \frac{P_h - P}{\xi}$ où ξ est homogène à une viscosité

1. Joseph Plateau Physicien belge 1801-1883
 - Optique : impressions lumineuses sur la rétine
 - Capillarité : surfaces minimales
oscillations de gouttes
ondulabilité de Rayleigh-Plateau
bordures de Plateau

Bibliographie

- L. Pontani et al. PNAS 109 9639-9644 (2012)
- T. Takine et al. Nature Physics 12 588-593 (2016)
- T. Sato et al. Nature 459 262-265 (2009)
- F. Mond et al. PRL 107 188102 (2011)
- B. Shraiman PNAS 102 3318-3323
- A. Turing Philosophical Transactions of the Royal Society B 237
37-72 (1952)
- W. Van Saarloos Physics Reports 386 29 (2013)
- E. Farge Current Biology 13 1365-1377 (2003)
- J. Banft et al. PNAS 107 20863-20868 (2010)
- V. Castets et al. Phys. Rev. Letters. 64 2953 (1990)