

Hydrodynamique et rhéologie des tissus

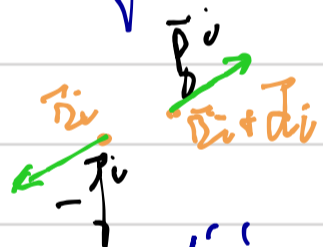
Nous considérons dans ce cours les tissus de manière macroscopique et nous étudions l'effet de la division et de la mort cellulaire sur les propriétés mécaniques du tissu.

I. Hydrodynamique des tissus J. Kamet et al. PNAS 2011

1. Division cellulaire

On appelle n la densité des cellules. L'équation de conservation du nombre de cellules s'écrit $\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n \vec{v}) = n [k_d(P) - k_a(P)]$ où les taux de division et de mort cellulaire dépendent de la pression locale. A tout instant après une déformation, un tissu a une réponse élastique avec un module élastique similaire à celui des cellules $\mu = 1 \text{ kPa}$.

Quand une cellule se divise, elle exerce des forces sur ses voisines. La somme de ces forces est nulle et la cellule exerce un dipôle de force.



Le dipôle de force de la cellule i est une densité de force $\int_{V_i} \{ \delta[\vec{r} - (\vec{r}_i + \vec{d}_i)] - \delta(\vec{r} - \vec{r}_i) \}$ au point \vec{r} .

L'équilibre des forces par unité de volume s'écrit $\partial_\beta \sigma_{\alpha\beta}^{el} + \sum_i f_\alpha^i \{ \delta[\vec{r} - (\vec{r}_i + \vec{d}_i)] - \delta(\vec{r} - \vec{r}_i) \} = 0$ où la somme se fait

sur toutes les cellules en train de se diviser et le premier terme est la contrainte élastique due à la déformation élastique. A une échelle de taille plus grande que celle de la cellule, on peut considérer que d est petit et faire un développement $\int_\alpha \{ \delta[\vec{r} - (\vec{r}_i + \vec{d}_i)] - \delta[\vec{r} - \vec{r}_i] \} = - \int_\alpha \partial_\beta \delta(\vec{r} - \vec{r}_i) d_\beta^i$

On définit le tenseur de densité de dipôle de force $M_{\alpha\beta}^i = \sum_j f_\alpha^j d_\beta^j \delta(\vec{r} - \vec{r}_j)$. Le tenseur est symétrique parce que au niveau de chaque cellule le dipôle de force $m_{\alpha\beta}^i = \int_\alpha d_\beta^i$ doit être symétrique pour que la cellule ne soit pas soumise à un couple.

d'équilibre des faces s'écrit $\partial_\alpha (\sigma_{\alpha\beta}^{el} - M_{\alpha\beta}) = 0$. On peut donc définir une contrainte totale $\sigma_{\alpha\beta}$ qui rend l'effet de la division cellulaire est $\sigma_{\alpha\beta} = \sigma_{\alpha\beta}^{el} + \sigma_{\alpha\beta}^{in}$ où la contrainte interne due à la division cellulaire est $\sigma_{\alpha\beta}^{in} = -M_{\alpha\beta}$. Il existe de la même façon une contrainte due aux disques $\alpha\beta$ de la face associée à la mat cellulaire.

Dans la suite nous décomposons tous les tenseurs en une partie isotrope et une partie sans trace $\sigma_{\alpha\beta} = \sigma \delta_{\alpha\beta} + \tilde{\sigma}_{\alpha\beta}$ où la trace $\tilde{\sigma}_{\alpha\alpha} = 0$. La partie isotrope de la contrainte $\sigma_{\alpha\beta}$ est l'opposé de la pression. Nous étudions dans un tissu successivement la pression σ et le cisaillement $\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}$.

2. Contrainte isotrope

Nous décomposons la contrainte isotrope $\sigma = \sigma^{el} + \sigma^{in}$. La contrainte élastique σ^{el} est reliée au module de compression $\sigma^{el} = K u_{\gamma\gamma} + K \frac{\delta V}{V}$ où $u_{\alpha\beta}$ est la déformation $u_{\alpha\beta} = \frac{1}{2} (\partial_\alpha u_\beta + \partial_\beta u_\alpha)$, \vec{u} étant le déplacement de chaque point du tissu.

Rq: Problème de définition de \vec{u} à cause de la division et de la mort cellulaire (voir cours de l'an dernier)

En dérivant par rapport au temps $\frac{d}{dt} \sigma^{el} = K \frac{d}{dt} u_{\gamma\gamma}$. La dérivée de \vec{u} est la vitesse \vec{v} .

Le tenseur des gradients de vitesse est $v_{\alpha\beta} = \frac{1}{2} (\partial_\alpha v_\beta + \partial_\beta v_\alpha)$ et $\vec{\nabla} \cdot \vec{v} = v_{\gamma\gamma} = v$.

La contrainte interne est mal définie parce qu'elle change avec la division et la mort cellulaire. Nous écrivons sa dérivée

$\frac{d\sigma^{in}}{dt} = -n \{ h_d m_d + h_a m_a \}$. Le premier terme est dû à la division cellulaire et le second à la mort cellulaire m_d est la composante isotrope moyenne du tenseur de densité de faces d'une cellule: m_d est positif. De même m_a est négatif pour l'apoptose.

Si il y a une équation d'état, $\sigma(n)$, (ce qui n'est pas tout à fait évident) alors $h = -n \frac{d\sigma}{dn}$ et $\frac{d\sigma}{dt} = -\frac{K}{n} \frac{dn}{dt}$. On peut écrire $\frac{dn}{dt}$ à partir


de l'équation de conservation $\frac{dn}{dt} + n(\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) = (h_d - h_a)n$. Ce qui donne $\frac{d\sigma}{dt} = -k(h_d - h_a) + k v_{yy} \frac{d\sigma}{dt}$. On peut calculer directement $\frac{d\sigma}{dt}$ en ajoutant les deux composantes $\frac{d\sigma}{dt} = k v_{yy} - n(h_d m_d + h_a m_a)$.

En identifiant les deux résultats $k(h_d - h_a) = n(h_d m_d + h_a m_a)$. Dans l'état homéostatique $h_d = h_a$, donc $m_a = -m_d$ et $k = n m_d$. Ce qui est cohérent car après une division et un ajustage le lien doit se retrouver dans le même état.

Au voisinage de l'état homéostatique $h_d - h_a = \frac{1}{S} (P_h - P) = \frac{1}{S} (\sigma + P_h)$. Si on introduit $\bar{\sigma} = \sigma + P_h$
 $\frac{d\bar{\sigma}}{dt} = \frac{\partial \bar{\sigma}}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}) \bar{\sigma} + \left(\frac{k}{S}\right)^{1/2} \bar{\sigma} = k v_{yy}$. En introduisant $\tau = \frac{S}{k}$

qui est le temps de relaxation de la pression vers l'état homéostatique $P = P_h$. On trouve une équation de Maxwell. Cette équation de Maxwell n'est pas classique car c'est la composante isotrope de la contrainte qui relaxe ce qui veut dire qu'en tissu dans son état homéostatique est uniformément compressible **Figure 11. Baran** et cela dans "une théorie" des matériaux comme à un point critique.

3. Contrainte transversale (de cisaillement pur)

On utilise la même stratégie pour la partie sans trace de la contrainte qui est en cisaillement pur  $\tilde{\sigma}_{\alpha\beta} = \tilde{\sigma}_{\alpha\beta}^d + \tilde{\sigma}_{\alpha\beta}^m$.

Il faut introduire la composante sans trace de la déformation $\tilde{u}_{\alpha\beta} = u_{\alpha\beta} - \frac{1}{d} \delta_{\alpha\beta} u$ ($u = u_{yy}$) $\frac{d\tilde{u}_{\alpha\beta}}{dt} = \tilde{v}_{\alpha\beta} = \left(\tilde{v}_{\alpha\beta} - \frac{1}{d} v\right)$
 $\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}^d = 2\mu \tilde{u}_{\alpha\beta}$ où μ est le module de cisaillement et $\frac{d\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}^d}{dt} = 2\mu \tilde{v}_{\alpha\beta}$

Il faut maintenant écrire $\frac{d\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}^m}{dt}$ c'est en l'absence de trace nulle. Si les cellules sont scalairement orientées dans la direction $\vec{t}_i(\vec{t}_j)$ le seul tenseur de trace nulle est $q_{\alpha\beta} = \left(\mu_{\alpha\beta} \mu_{\beta\alpha} - \frac{1}{d} \delta_{\alpha\beta}\right)$ où la moyenne est une moyenne locale (orientation de la division cellulaire par la contrainte)

$q_{\alpha\beta}$ est le paramètre d'ordre nématique et s'annule si les cellules sont orientées de manière aléatoire. Si $q_{\alpha\beta} \neq 0$ il y a une contrainte $\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}$ non nulle qui oriente la division et $q_{\alpha\beta} = \tilde{\sigma}_{\alpha\beta} / \tilde{\sigma}_0$. Nous supposons dans cette section que $\tilde{\sigma}_0$ est positif, la division cellulaire est orientée dans la direction de $\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}$. Comme pour la partie isotrope on écrit $\frac{d\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}^i}{dt} = -n q_{\alpha\beta} [k_d \tilde{m}_d + k_a \tilde{m}_a]$

$k_d \tilde{m}_d q_{\alpha\beta}$ est le dipôle de forces dû à la division $\tilde{m}_d^{\alpha\beta}$ et \tilde{m}_d est la valeur propre positive de ce tenseur⁽¹⁾. Le signe - est le même que celui qui relie $\tilde{\sigma}^i$ à M $\tilde{\sigma}^i = -M$. Il est dû au fait que le dipôle de force d'une cellule est défini à partir de la force que la cellule exerce sur les voisins alors que la contrainte mesure la force que les voisins exercent sur la cellule (* à un coefficient numérique près).

Au total on trouve $\frac{d\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}}{dt} + \frac{\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}}{\tau_t} = 2\mu\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}$ ou $\tau_t = \frac{\tilde{\sigma}_0}{n(k_d \tilde{m}_d + k_a \tilde{m}_a)}$

Un tissu est donc un fluide visco-élastique de Maxwell avec en temps de relaxation $\tau_t \approx 1/\mu$ de l'ordre du temps de division cellulaire (1j) la viscosité de cisaillement est donnée par la formule de Maxwell $\eta = \mu \tau_t \approx 1/\mu$ (dans l'état homéostatique) Simulation J. Elgeti

En conclusion à temps longs devant le temps de division cellulaire un tissu se comporte comme un fluide avec une viscosité de cisaillement η et une viscosité élastique ζ . Si le tissu est incompressible $\nabla \cdot \tilde{\sigma} = k_d \cdot k_a = \frac{\tilde{\sigma} + P_h}{\zeta} = \frac{\tilde{\sigma}}{\zeta}$. Le temps de relaxation $\tau = \frac{\zeta}{\mu}$ est nat. K K → ∞

II. Activité des tissus

1. Contrainte active

J'ai supposé dans la section précédente que $\tilde{\sigma}_0$ et $k_{\alpha\beta}$ sont positifs c'est à dire que le tissu s'aligne dans le sens de la contrainte. Si $\tilde{\sigma}_0$ est négatif τ_t est négatif et le tissu est instable. Il y a alors même si $\tilde{\sigma}_{\alpha\beta} = 0$ une orientation $q_{\alpha\beta}$ spontanée

$k_{\alpha\beta}$ L'orientation $q_{\alpha\beta}$ peut aussi être créée par un gradient de morphogène

Dans ce cas, une contrainte linéaire dans le tissu modifie l'ordre rématique et à l'ordre linéaire $\tilde{\sigma}_{\alpha\beta} = \tilde{\sigma}_0 (q_{\alpha\beta} - q_{\alpha\beta}^0)$ (avec cette fois $\tilde{\sigma}_0 > 0$)

On peut reprendre le calcul précédent avec $q_{\alpha\beta} = q_{\alpha\beta}^0 + \frac{\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}}{\tilde{\sigma}_0}$. On trouve alors $\frac{d\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}}{dt} + \frac{\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}}{\tau_t} = 2\mu \tilde{\gamma}_{\alpha\beta} - n (\tilde{m}_d k_d + \tilde{m}_a k_a) \frac{\tilde{\sigma}_0}{q_{\alpha\beta}^0}$

$$\text{soit } \tau_t \frac{d\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}}{dt} + \tilde{\sigma}_{\alpha\beta} = 2\eta \tilde{\sigma}_{\alpha\beta} - \tilde{\sigma}_0 q_{\alpha\beta}^0$$

La deuxième terme est ce que nous avons appelé une contrainte active ($\tilde{\sigma}_a = -\tilde{\sigma}_0 q_{\alpha\beta}^0$). Cette contrainte active a 3 valeurs propres $-\frac{2}{3}\tilde{\sigma}_0$ le long de \vec{r} et $+\frac{\tilde{\sigma}_0}{3}$ dans les deux directions perpendiculaires



contractile

extensible

Pq la contrainte active est une contrainte hors-équilibre non autorisée par la thermodynamique

2. Tissus contractile ou extensible

La contrainte active dans le tissu est $\tilde{\sigma}_a = -\tau_t (k_d \tilde{m}_d + k_a \tilde{m}_a) n$. En supposant $\tilde{m}_d \geq 0$ la contrainte active est extensible



Le déséquilibre de force d'une cellule tend à étirer la

cellule qui se divise. Pq $\tilde{\sigma}_{\alpha\beta}^{in} \sim -\tilde{m}_{\alpha\beta} = -\tilde{m}_d q_{\alpha\beta}$ est lui négatif. On considère ici que la division domine par rapport à l'apoptose et dans ce cas la contrainte active est extensible.

Il y a dans la littérature un débat sur le signe de la contrainte active dans les tissus sur la base de simulations et d'expériences. Beaucoup de simulations montrent que les tissus ont une contrainte active

extensible. Mais les cellules elles-mêmes ont une contractilité active contractile.

Les travaux de **Julia Yeomans** montrent que la division cellulaire en doit une contrainte extensible. Elle crée une division cellulaire dans un tissu à 2 dimensions en accroissant la densité locale. Cela renforce l'ordre réactif et crée un champ de vitesse similaire à celui d'un dipôle de force extensible qui est aux mêmes conditions que celle observée dans des expériences de **B. Ladoux** aussi **Rosen et al 2014 Nat Com**

Elle considère ensuite un tissu dont les cellules sont contractiles et un tissu dont les cellules sont extensibles dans un régime de "turbulence" active. Les divisions augmentent la "turbulence" dans le cas extensible et la diminuent dans le cas contractile.

Exemples d'expériences qui montrent que les tissus sont extensibles **Dell'Arciprete Nat Com 2018 (bactériale colonies)** mais aussi contractiles **G. Ducloux Nat Phys 2017**

Une autre source de contractilité active extensible a été proposée récemment par **M. Bowick et C. Marchetti (Vafa et al. 2021)** pour des couches épithéliales minces sur un substrat. Ils étudient le champ de vitesse dans le tissu dues aux fluctuations de la traction du substrat

$$\gamma \vec{\sigma} = \eta \nabla^2 \vec{\sigma} - \nabla P + \vec{\nabla} \sigma^{act} + \mathcal{F}$$
 où σ^{act} est la contrainte active $\sigma_{\alpha\beta}^{act} = -S \Delta \mu q_{\alpha\beta}$ due aux cellules qui est contractile.

Il faut coupler cette équation à l'équation d'évolution du tenseur d'orientation $q_{\alpha\beta}$ et à l'équation de la force fluctuante qui a une mémoire τ

$$\left(\partial_t + \vec{v} \cdot \vec{\nabla} \right) \vec{f} = -\vec{f} + \vec{\xi}$$
 où $\vec{\xi}$ est un bruit blanc de moyenne nulle et tel que $\langle \xi_\alpha(t) \xi_\beta(t') \rangle = \delta(t-t') [q_{\alpha\beta} K + A \delta_{\alpha\beta}]$

(imposé par la symétrie). A cause du terme non-linéaire d'advection la force de traction moyenne n'est pas nulle

$$\langle f_\alpha \rangle = \partial_\beta [+ \alpha_\beta q_{\alpha\beta}]$$
 où $\alpha_\beta = -\frac{K \tau^2}{8\pi\eta} \text{Log} \frac{l_v}{a}$ $l_v = \sqrt{\eta/\gamma}$

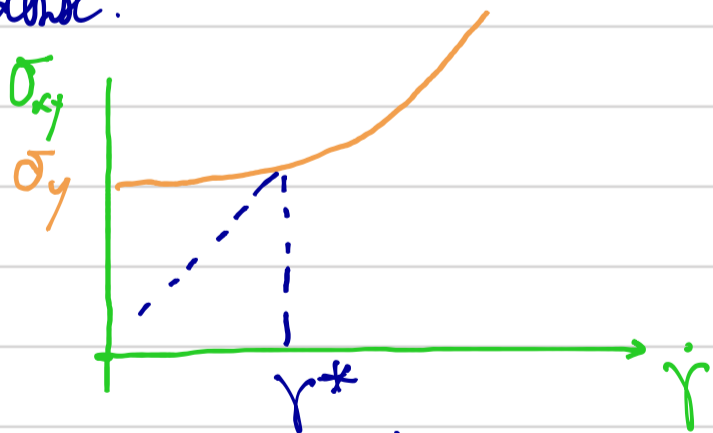
est la longueur de friction (cf cours sur la persistance dans les systèmes)
Il y a donc une contrainte active effective $\sigma_{\alpha\beta}^{act} = \alpha_\beta q_{\alpha\beta} < 0$ qui est toujours extensible si $h \geq 0$

Dans tous les cas la contrainte active dans un tissu est la somme d'une contrainte active due à la division cellulaire (ou aux fluctuations des forces de traction) et de la contrainte active contractile due au cytosquelette d'actin-myosine. Et il n'y a pas de règle générale sur le signe de la contrainte active **G. Dudek, P. Silberzan** : *Nature Physics* 5 27. La contrainte active est contractile si on étudie le mouvement des disclinaisons mais contractile si on étudie les mouvements spontanés dans une bande de tissu (Transition de Fiebrico voir le cours de la 19).

III Rhéologie non-linéaire des tissus

Nous voulons étudier maintenant l'effet des contraintes fortes sur le comportement d'un tissu

1. Sein de fluage et rhéoincroissement **J. Elgeth, J-L Baudet et al** les simulations numériques tenant explicitement en compte les cellules permettent d'étudier la rhéologie des tissus. Un premier type de simulation consiste à faire croître un tissu puis à supprimer le divorce et la mort cellulaire. On étudie dans ce cas un matériau jaugé qui ressemble à une mousse ou à une solution colloïdale de particules molles très denses.



Il y a un seuil de fluage puis la contrainte croît comme une loi de puissance

$$\sigma_{xy} = \sigma_y + k \dot{\gamma}^n \quad n \approx \frac{1}{2}$$

Modèle de Herschel Bulkley

En ajoutant la division et la mort cellulaire dans un état homogène, la contrainte seil décroît à 0 très rapidement. Si $\dot{\gamma} \leq \dot{\gamma}^*$ $\sigma_{xy} = \eta \dot{\gamma}$ et si $\dot{\gamma} \geq \dot{\gamma}^*$ on retrouve le modèle de Herschel-Bulkley $\dot{\gamma}^* \approx k a = k d$ et $\eta \approx 1/2 a$. Les courbes sont ajustées par un modèle de **Héhaud et Lequeux PRL 1998**. Pour les suspensions denses

qui ont un modèle plastique. Le modèle étudie les fluctuations de contraintes avec 2 types de bruit : un bruit plastique qui décrit les réarrangements locaux qui relaxent la contrainte et un bruit actif.

À faible cisaillement, un tissu dans l'état homéostatique est un fluide visco-élastique avec une viscosité $\eta \sim d/hd \approx 1/hd$ et à plus fort cisaillement c'est un milieu rhéofloculant dans lequel le fluage (en accord avec les expériences)

Dans un autre article **Soft Matter 2017**. Les auteurs construisent un diagramme de phase du tissu. Leur simulation n'a que 3 paramètres

- taux d'apoptose $k_a = a$ constant
- un taux de divisions qui dépend du nombre de voisins d'une cellule
- une énergie d'adhésion entre cellules ϵ

Le diagramme de phase est fait dans un plan $(\epsilon, \frac{a}{d_0})$

Si $\frac{a}{d_0} \geq 1$ il n'y a pas d'état de transition les cellules meurent plus qu'elles ne se divisent en pratique à cause des corrélations entre les divisions cette limite est à $\frac{a}{d_0} \leq 1$

À plus faible valeur de $\frac{a}{d_0}$ le tissu est gazeux (non confluent)

À forte adhésion il y a d_0 une transition vers un état liquide (self-melting) et à forte adhésion il y a un état intermédiaire gel qui n'est pas confluent (avec des trous)

En étudiant l'auto-diffusion les auteurs concluent qu'il n'y a aucune trace d'état vitreux dès qu'il y a de la division cellulaire. (C'est une diffusion anormale immédiatement après la division). Ils disent aussi que tous les états vitreux regrettés dans les modèles de vertex (2-Manning) ignorent la division cellulaire

Olivier Campes **Monges Nature 2018** a étudié l'élongation de l'axe antéro-postérieur du corps de poisson gelé au cours du développement en

mesurant les propriétés mécaniques. IP étudie la partie antérieure du tissu la zone neuroderme progénitrice MPZ et la partie postérieure le neuroderme primitif PSM. Le corps s'allonge par addition de somites **O. Pourquie (K Ewan hian)**, **A. Oates**. La mesure des contraintes est faite en insérant dans le tissu des gouttes de ferrofluides qui sont déformées par un champ magnétique et dont ils mesurent la relaxation. Si le tissu est fluide en supprimant le champ la goutte relaxe vers une forme sphérique. Si le tissu a une contrainte de fluage σ_y la forme de la goutte relaxe si la contrainte capillaire σ_c est plus grande que la contrainte de fluage σ_y .

La contrainte de fluage est grande dans le PSM et petite dans la MPZ. Le tissu est fluide dans la MPZ et plastique dans le PSM. Les auteurs concluent qu'il y a une transition de jamming (encombrement ou blocage entre ces 2 régions). En supprimant les cadhérines, la contrainte de fluage décroît fortement. Dans le PSM la relaxation de la contrainte n'est pas due à la division cellulaire mais aux échanges entre voisins les processus T_1 que nous avons discuté dans le cours de l'an dernier. Les échanges entre voisins créent des fluctuations de contrainte plus faibles que σ_y dans le PSM et plus grandes dans la MPZ.

Rq le résultat n'est pas incompatible avec les résultats de Sarnt et Elgeth car il n'y a pas de division cellulaire dans le PSM.

Autre étude **S. Garcia et al 2015 PNAS** Cellules mésenchymateuses HBEC. A cause de la division cellulaire la densité augmente avec le temps et la vitesse quadratique moyenne diminue

(1) Rq Dystole de face

$$\begin{pmatrix} \downarrow d & & & \\ & 0 & 0 & \\ & & 0 & \\ & & & \end{pmatrix} = \downarrow d \begin{pmatrix} \frac{1}{3} & & & \\ & \frac{1}{3} & 0 & \\ & & \frac{1}{3} & \\ & & & \end{pmatrix} + \downarrow d \begin{pmatrix} \frac{2}{3} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & -\frac{1}{3} \end{pmatrix}$$

• $m_d = \bar{m}_d + m_g$ il y a aussi une contribution isotrope due à la croissance

• Même dans l'état homéostatique il n'y a pas de relation évidente entre \bar{m}_d et \hat{m}_a . En fait \hat{m}_a pourrait être très petit.

(2) La division n'est pas la seule source de relaxation de la contrainte
 cf F. Lequeux, A. Knaebel *Polymer gels and Networks 1997* Gels supraabsorbants

(3) Orientation de la division cellulaire par la contrainte M. Piel,
 M. Bornens.

