

## Mouvement de cellules en géométrie confinée

Nous avons étudié en détails la motilité cellulaire de cellules qui rampent sur une surface solide en suivant le modèle d'Abraham. Un des éléments essentiels de cette approche est que l'impulsion est transmise au substrat par l'intermédiaire d'adhésions fortes : les points focaux ou les adhésions focales.

Lorsque les cellules se déplacent à 3 dimensions, elles sont en général confinées soit dans des canaux (les vaisseaux lymphatiques pour les cellules du système immunitaire), soit par la matrice extracellulaire que l'on peut considérer comme un gel élastique. L'origine physique du mouvement est alors différente, le mouvement est associé à l'écoulement rétrograde d'actine et il peut y avoir motilité sans adhésions fortes et uniquement avec une friction faible et non spécifique. Ce type de mouvement est observé par exemple pour des cellules du système immunitaire leucocytes ou neutrophiles. Des articles de revue sur le sujet ont été faits par H Moreau et al. *Trends in immunology* (2018) Paluch et al *Annual Review in Cell Developmental Biology* (2016) et Bodor et al *Developmental Cell* (2021). Ce type de mouvement a été observé pour des leucocytes mais aussi pour des cellules cancéreuses *Poincloux PNAS* (2011). Figures et films + mécanisme

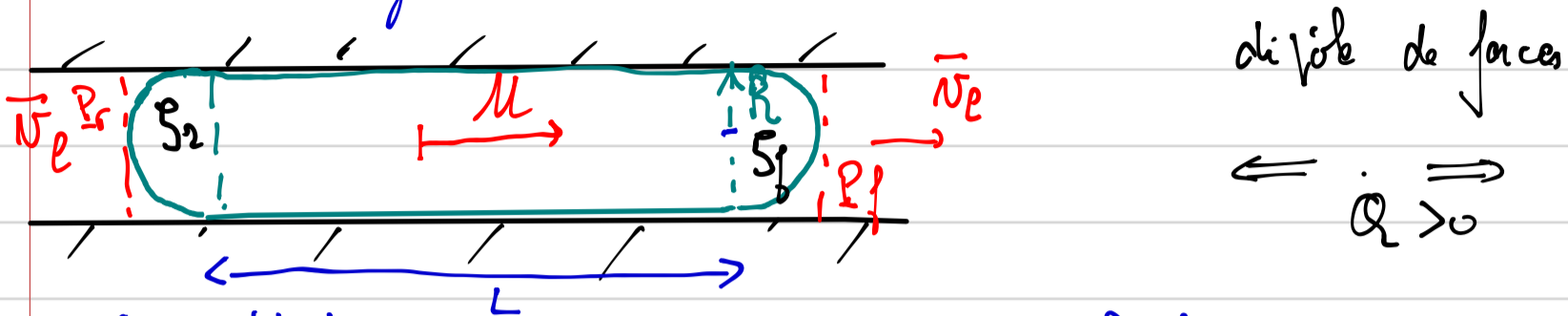
Nous allons présenter dans ce chapitre une étude de mouvement sans adhésion Bergot et al. *Nat Cell Biol.* (2015), puis une étude théorique qui montre comment l'on peut créer un mouvement cellulaire sans friction *Roussel et al* (2020).

### I. Motilité indépendante de l'adhésion

#### 1. Mouvement d'une cellule dans un canal (Bergot et al.)

Nous étudions le mouvement de cellules cancéreuses de Wolter dans un canal par exemple un canal microfluidique. Le mécanisme de la motilité est que la contractilité est plus grande à l'avant de la cellule et crée un

écoulement d'actine "retrograde" de l'avant vers l'arrière. C'est la force de friction qui projette la cellule dans la direction opposée à la vitesse vers l'avant. La géométrie de la cellule est la suivante



Nous étudions un mouvement stationnaire à la vitesse  $U$  avec une force stationnaire qui est un cylindre avec deux parties courbées aux extrémités qui ne sont pas exactement des demi-cercles. Nous discutons tout d'abord les équilibres de force macroscopiques. L'équilibre de force sur le fluide entre l'avant et l'arrière de la cellule s'écrit  $S(P_1 - P_2) + F_f = 0$  ou  $F_f$  est la force de friction de la cellule sur le fluide qui a deux origines: la réaction du fluide à travers la cellule et la friction de lubrification dans la région confinée au centre de la cellule  $F_f = -\int_S \eta (v_e - U)$  soit  $P_2 - P_1 = \int_S \eta (v_e - U)$ . La vitesse du fluide incompressible est calculée en faisant l'étude hydrodynamique. Si la pression est la même à l'entrée et à la sortie du canal

$$\int_S \eta v_e + \int_S \eta U + \int_S \eta (v_e - U) = 0 \quad \int_S = \int_{S_1} + \int_{S_2} \quad \text{ce qui donne } v_e = \frac{\eta U}{\int_S + \int_{S_c}}$$

et  $P_2 - P_1 = -\frac{\int_{S_c} \eta U}{(\int_S + \int_{S_c})}$ . Si  $\int_S$  est infini le fluide ne bouge pas et  $\int_S + \int_{S_c}$

$P_2 - P_1 = -\int_{S_c} \eta U$ . Si  $\int_S \rightarrow \infty$ ,  $v_e = U$  et  $P_2 = P_1$  enfin si  $\int_S = 0$  la cellule n'entraîne pas le fluide et  $v_e = 0$ . Nous écrivons  $P_2 - P_1 = -\alpha_D U$ . Nous déterminons maintenant la différence de pression en étudiant l'écoulement de l'actine.

Nous considérons la couche corticale d'actine comme un fluide à 2 dimensions qui se déplace le long de la surface de la cellule (abscisse curviligne  $s$ ). Implicitement nous intégrons les propriétés sur l'épaisseur de la couche corticale. La tension  $t_{ij}$  qui est la contrainte à 2 dimensions s'écrit  $t_{ij} = 2\eta v_{ij}^n - S \Delta \mu \delta_{ij}$ . Il faudrait écrire plus concrètement les équations covariantes sur la surface ce qui est fait dans l'article original.  $v_{ij}^n$  est le gradient de vitesse dans la couche corticale parallèle à la surface. La vitesse parallèle à la membrane  $v_n$  satisfait dans la partie centrale "plate" dans le référentiel de la cellule

$$4\eta_m \frac{d^2 v_m}{ds^2} - \frac{d}{ds} \left( \frac{S \Delta p(s)}{R_f} \right) = \alpha (v_m + U) \quad \text{où } \alpha \text{ est le coefficient de}$$

friction (de la couche corticale sur la paroi). Dans la cellule les molécules s'accumulent à l'arrière  $S = S_2$  est grand dans la partie arrière et  $S = S_1$  est petit dans la partie avant. Nous supposons que  $S$  est constant dans les parties avant et arrière et varie linéairement entre les deux valeurs  $S_2$  et  $S_1$  dans la partie en contact avec la paroi soit  $\frac{dS}{ds} = \frac{(S_1 - S_2) \Delta \mu}{L}$ .

Il y a aussi une longueur d'écran hydrodynamique  $\lambda_D$  telle que  $\lambda_D^2 = \frac{4\eta_m}{\alpha}$

Si la friction  $\alpha$  est grande dans la partie centrale  $U + v_m \approx 0$  et  $v_m = -U$ . Dans la partie courbée  $v_m$  décroît à l'arrière de 0 à  $-U$  et croît à l'avant de  $-U$  à 0. A l'arrière  $\frac{dv_m}{ds} = -C_0 \frac{U}{R}$  et  $\frac{dv_m}{ds} = \frac{C_1 U}{R}$  à l'avant. La tension  $t_{ss}(0) = -S_2 \Delta \mu - \frac{C_0 U 4\eta_m}{R}$  et la tension à l'avant est  $t_{ss}(L) = -S_1 \Delta \mu + \frac{4\eta_m C_1 U}{R}$ .  $C_0$  et  $C_1$  sont des constantes positives. Si on suppose que la pression interne  $R$  est constante en appliquant la loi de Laplace dans les 2 parties courbées  $P_2 - P_1 = -\frac{L(t_{ss}(0) - t_{ss}(L))}{R} = \frac{L(S_2 - S_1) \Delta \mu}{R} + \frac{4\eta_m (C_0 + C_1) U}{R^2}$ .

En utilisant l'équation macroscopique d'équilibre des forces sur le fluide  $-\alpha_D U = \frac{L(S_2 - S_1) \Delta \mu}{R} + \frac{4\eta_m (C_0 + C_1) U}{R^2}$  et la vitesse d'avance est

$$U_{av} = \frac{L(S_1 - S_2) \Delta \mu}{\alpha_D R + 4\eta_m (C_0 + C_1)}$$

Les constantes  $C_0$  et  $C_1$  sont calculées explicitement en faisant  $R$  le "vrai calcul" et sont égales.

$$\text{Si la friction est très petite } 4\eta_m \frac{d^2 v_m}{ds^2} = \frac{(S_1 - S_2) \Delta \mu}{L} \quad \text{soit}$$

$$v_m(s) = \frac{(S_1 - S_2) \Delta \mu}{4\eta_m L} s^2 + C_2 s + C_3$$

Comme la vitesse s'annule en  $s=0$  et  $s=L$ , ceci donne

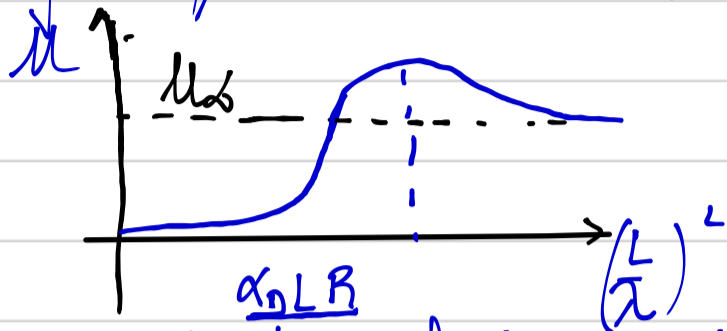
$$v_m = \frac{(S_1 - S_2) \Delta \mu}{4\eta_m L} s(D - L) \quad \text{ce qui donne les tensions } t_{ss}(0) = t_{ss}(L) = -\frac{(S_2 + S_1) \Delta \mu}{2} \quad \text{et } P_2 = P_1. \quad \text{Pour obtenir un résultat fini, il faut calculer } L \text{ l'ordre suivant } (P_2 - P_1) = \frac{L}{R} (S_2 - S_1) \Delta \mu \left( \frac{L^2}{\lambda_D^2} \right) C_2$$

Rq La seule variable sans dimension est  $\left(\frac{L}{\lambda}\right)^2$  et ce qui conduit à

$$\mu = \frac{2\epsilon_2}{R\alpha_D} (\sigma_1 - \sigma_2) \Delta\mu \frac{L^2}{\lambda^2}$$

Rq : ce régime de faible friction est valable si  $|v_m| \gg \mu$  soit  $\frac{L}{4\eta_m} > \frac{1}{R\alpha_D} \left(\frac{L}{\lambda}\right)^2$

ou  $\alpha < \frac{R\alpha_D}{L}$



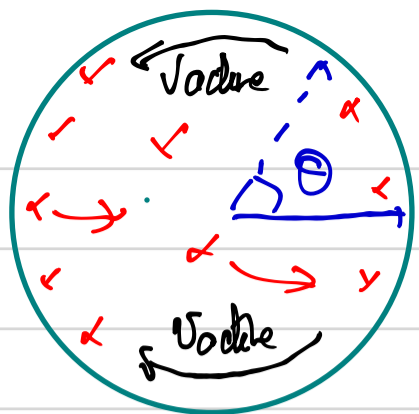
La vitesse augmente avec le  $\frac{L}{4\eta_m}$  friction et sature à la vitesse  $\mu_0 \cdot G$  qui correspond bien aux expériences. Il y a aussi un maximum de vitesse!

Rq. A cause de la pression du fluide, la force totale exercée sur le canal ne s'annule pas  $\int_0^L \alpha (v_m + \mu) ds \neq 0$ . La force totale sur la cellule est nulle à cause de la différence de pression. En retranchant la force moyenne  $\bar{v}_m$  peut définir le dipôle de force. On définit  $\bar{v}_m = \frac{1}{L} \int_0^L v_m ds$ ,  $Q = 2\pi R \int_0^L [\alpha (v_m + \mu) - \alpha (\bar{v}_m + \mu)] s ds$ . Avec nos approximations  $Q \rightarrow 0$  à la fois si  $\alpha$  est grand et si  $\alpha$  est petit. Il faudrait calculer les corrections suivantes. L'article de **Boger et al** trouve un dipôle de force positif numériquement. C'est l'inverse de la cellule qui ramp pour laquelle nous avons trouvé un dipôle de force négatif. Le dipôle de force donne une information sur la distribution spatiale de la force. **Figure comparant M. C. R.**

2. Mouvement de cellules cancéreuses dans la matrice extracellulaire

L'article de **Harbers et al Biophys J** étudie des cellules de cancer du sein qui se déplacent dans la matrice extra-cellulaire. Ces cellules ont une motilité spontanée et restent sphériques. Le mécanisme est le même que celui que nous venons de décrire mais le mécanisme de polarisation résulte d'une brisure de symétrie spontanée.

La cellule reste sphérique et nous décrivons la corde d'actine comme une corde bidimensionnelle composite (elle est incompressible à 3 dimensions et a des variations d'épaisseur). La droite est  $f(\theta, \varphi)$ . Les moteurs sont dans 2



états liés à l'actine catébol avec une densité  $n$  et libres avec une densité  $c$ . Nous supposons que la dissipation dans la couche d'actine est dominée par la friction avec le fluide extérieur et on se place dans le régime

$\vec{w}$  = vitesse de rotation de la cellule. Loin de la cellule la vitesse du fluide est  $\vec{u}$ .

Les équations du mouvement sont

$$\partial_t p + \nabla \cdot (p \vec{v}) = -hd p + D_p \quad \text{conservation de l'actine}$$

$$\partial_t c = D_c \nabla^2 c \quad \text{diffusion des moteurs libres}$$

$$-D_c \partial_z^2 c = h_0 n c - h_0 f m \quad \text{équilibre d'attachement des moteurs}$$

$$\partial_t n + \nabla \cdot (n \vec{v}) = h_0 n c - h_0 f m + D_m \nabla^2 n \quad \text{moteurs liés à l'actine}$$

$$\nabla \cdot (-\zeta \Delta \mu - P) = \zeta (\vec{v} - \vec{w}) \quad \text{Équilibre de force. La constante adhésive}$$

soluble est proportionnelle au nombre de moteurs  $m$ . La viscosité est réglée. La pression est  $P: P_0 + \alpha \delta p - \beta \nabla^2 p$ . (2)

Il existe un état stationnaire  $\vec{v} = \vec{w} = \vec{u} = \vec{0} \quad c = c_0 \quad m_0 = \frac{h_0 c_0}{h_0 f}$   
 $f_0 = \frac{h_0 f}{hd} \quad P_e = -\frac{\zeta \Delta \mu}{\zeta}$  où  $\zeta = \frac{D_c h_0 f + D_m h_0 n}{h_0 n}$

L'analyse de stabilité linéaire montre qu'au delà d'un nombre de Péclet critique  $Pe_c \approx 2000$  la couche catébol est instable et que si  $Pe \leq 6000$  le mode le plus instable est le mode  $l=1$

Rq le champ de vitesse  $\vec{w}$  créé par une distribution de contrainte tangentielle est appelé un squiser (voir le cas de E. Lauga).

Les auteurs calculent la force de friction qui pousse la sphère

$$F_f = \frac{8\pi}{3} h_0 R^2 \zeta v_0 \quad \text{ou } h_0 \text{ est l'épaisseur de la couche d'actine.}$$

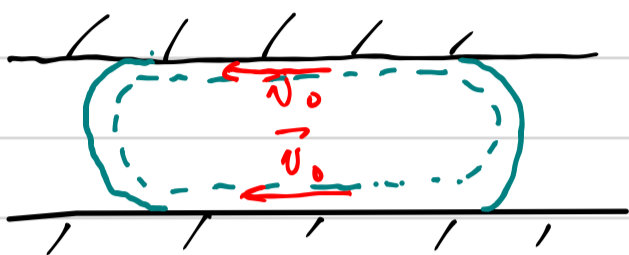
Cette force est équilibrée par la dissipation visqueuse sur la sphère  $F_v = \alpha \zeta \mu$

Figures 2 et 3.  $F_p$  est équilibrée par les forces normales

## II. Mouvement sans friction Revsat et al (2016)

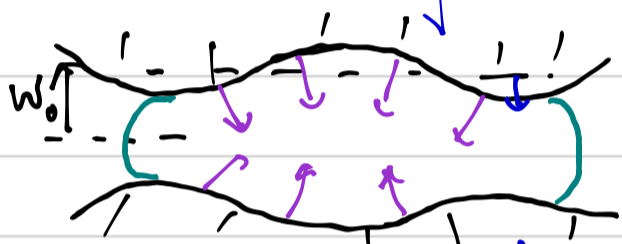
L'article de Revsat, Voituriez et al propose un mécanisme de motilité basé sur l'écoulement rétrograde d'actine mais dans lequel la force de

propulsion n'est pas due à la friction mais à la topographie de la surface qui confine la cellule. Pour une cellule confinée entre deux plaques dans s'il n'y a pas de friction, l'écoulement rétrograde d'actine est un "plug flow" dont la vitesse est constante et il n'y a pas de force de la cellule sur la paroi. La cellule a une vitesse nulle.



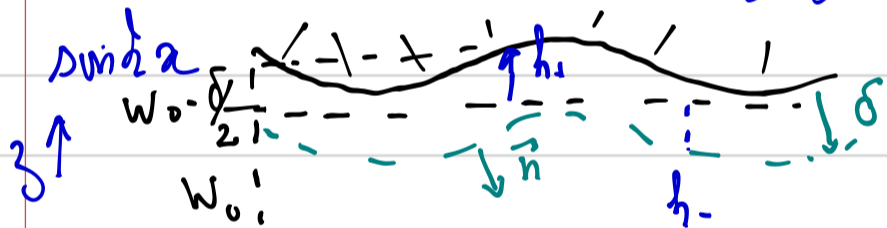
Rq S'il n'y a pas de friction la contrainte est normale à la paroi. Nous ne discutons pas ici le mécanisme actif qui crée l'écoulement rétrograde.

L'idée est de confiner la cellule entre des surfaces ondulées.



La contrainte normale en chaque point a une composante  $t$  long de  $x$ . A l'ordre linéaire en ondulation  $w_1(x)$  la force totale est nulle mais ce n'est plus vrai à l'ordre non linéaire.

Nous considérons une des deux surfaces qui a une ondulation  $w_1(x) = \frac{\epsilon \delta}{2} \sin kx$ .



Nous prenons l'origine de  $z$  à la position  $w_0 - \frac{\delta}{2}$ .

La position de la paroi est  $h_+ = h_0 (1 + \epsilon \sin kx)$  et la position de la 2<sup>e</sup> surface interne de la couche corticale est  $h_- = -h_0 (1 - \epsilon \sin kx)$  où  $h_0 = \frac{\delta}{2}$ . Nous supposons qu'en l'absence d'ondulation la vitesse de la couche corticale est constante  $v_0$  (négatif). Nous considérons que la couche d'actine suit une équation de Stokes.  $\eta \nabla^2 \vec{v} = \nabla P = 0$ .

Les conditions aux limites sur les deux parois sont  $\vec{v} \cdot \vec{n} = 0$  et  $\sigma_{nz} = 0$ .

La vitesse est  $\vec{v} = v_0 \vec{e}_x + \vec{v}_1(x, z)$ . Si l'actine est incompressible. On peut introduire une fonction de courant  $\psi = \epsilon \sin kx f(z)$  où  $v_{1x} = \frac{\partial \psi}{\partial z}$  et  $v_{1z} = -\frac{\partial \psi}{\partial x}$ . Pour assurer les conditions aux limites le fonction  $f$  doit

être paire en  $z$ . La solution de l'équation de Stokes est

$$f(z) = -\frac{A}{2k\eta} z \sinh kz + B \cosh kz. \text{ Les conditions aux limites}$$

donnent  $A = -\frac{2\eta k^2 h_0 v_0}{ch^2 h_0}$  et  $B = \frac{A h_0}{2k\eta} - \frac{v_0 \cdot h_0}{ch^2 h_0}$

La vitesse n'est pas le long de  $x$ . La force exercée par la paroi est obtenue en intégrant la contrainte  $\sigma_{xz} = -\frac{dh_z}{dz} (\sigma_{xx} - P) + \sigma_{xz}$   
 $= -\frac{dh_z}{dz} (\sigma_{xx} - P)$  et  $\sigma_{xx} = 2\eta \frac{dv_x}{dz}$

La force totale due aux 2 parois pour une cellule de largeur  $b$  est

$$F_x = -2b \int_0^L \frac{dh_z}{dz} (\sigma_{xx} - P) \quad \text{ce qui conduit à}$$

$$F_x = -2b L \epsilon^2 k^3 h_0 v_0 \left[ \frac{h_0}{ch^2 h_0} + \frac{h_0}{ch^2 h_0} \right]. \quad \text{Cette force est positive}$$

et s'annule comme  $(k h_0)^4$ . Nous avons implicitement supposé que  $\frac{1}{\epsilon}$  est plus petit que la taille de la cellule, ce qui n'est pas le cas expérimentalement. Les auteurs estiment à partir de leur résultat théorique que  $F \sim 0,1 - 10 \text{ nN}$  avec des valeurs raisonnables des paramètres mais  $k h_0 < 1$  et ils ont une force proportionnelle à  $(k h_0)^6$  et non  $(k h_0)^4$ . Ils insistent aussi sur le fait que le modèle n'est pas assez précis pour comparer les vitesses ( $\epsilon = 1$ ,  $\lambda = 5.25 \mu\text{m}$ ,  $L \approx 6 \mu\text{m}$ ,  $b = 90 \mu\text{m}$ )

① Vitesses de migration grandes  $\sim 1.10 \mu\text{m}/\text{min} = 11$   
 Contrainte faible  $\sigma \sim 1 \text{ Pa}$

② Le calcul est fait avec  $\vec{u} = 0$  si la viscosité externe est infinie

