

Annuaire du Collège de France

122^e année

2021
2022

Résumé des cours et travaux



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

MATIÈRE MOLLE ET BIOPHYSIQUE

Jean-François Joanny

Professeur au Collège de France

La série de cours « Mouvements de cellules uniques » est disponible en audio et en vidéo sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/cours/mouvements-de-cellules-uniques>), de même que le colloque « Motilité cellulaire individuelle et collective » (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/colloque/motilité-cellulaire-individuelle-et-collective>). Les conférences du professeur invité Eric Lauga (University of Cambridge) sont également disponibles en audio et en vidéo sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/conferencier-invite/hydrodynamique-du-mouvement-cellulaire>).

ENSEIGNEMENT

COURS - MOUVEMENTS DE CELLULES UNIQUES

Les cours montrent comment une approche théorique de la physique de la matière molle en général et, plus spécifiquement, la théorie de la matière active permettent une description quantitative des systèmes biologiques, de la cellule au tissu. Le cours donné en novembre et décembre 2021 a été fait en parallèle avec celui de Thomas Lecuit sur le même sujet : la motilité de cellules isolées. Le problème a été présenté du point de vue du biologiste et de celui du physicien, qui sont très complémentaires. Cela a permis aux personnes qui ont assisté aux deux cours d'avoir une vision plus globale de la motilité cellulaire.

J.-F. Joanny, « Matière molle et biophysique », *Annuaire du Collège de France. Résumé des cours et travaux*, 122^e année : 2021-2022, 2025, p. 109-122, <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/20454>.

Les questions physiques qui ont été abordées portent sur les principes de base de la motilité cellulaire et la description globale du mouvement cellulaire, sur les propriétés du cytosquelette d'actine-myosine et les mécanismes par lesquels il permet à une cellule de « ramper » sur une surface (ou sur les fibres d'un milieu extracellulaire), sur la forme des cellules en mouvement. Le mouvement de cellules confinées dans un canal dont le mécanisme de motilité est très différent de celui des cellules qui rampent, est très similaire au mécanisme de motilité du mouvement tridimensionnel des cellules dans un gel formé par la matrice extracellulaire.

Il n'y a pas eu cette année de séminaire après chaque cours, mais un colloque que nous avons organisé en juin avec Thomas Lecuit sur le thème général de la motilité cellulaire, en incluant à la fois les effets individuels et les effets collectifs. Le cours d'Eric Lauga, professeur invité en mai et juin, a décrit des aspects plus hydrodynamiques de la nage de cellules dans un fluide qui n'ont été abordés ni dans le cours, ni dans le colloque.

Cours 1 - Introduction à la motilité cellulaire

Le 8 novembre 2021

Le premier cours a donné une introduction générale à la motilité cellulaire en présentant les principes généraux et les divers modes de motilité cellulaire pour les cellules eucaryotes animales et les bactéries. À grande échelle, le mouvement des cellules apparaît comme une marche aléatoire persistante qui peut être décrite par les deux modèles classiques du *run and tumble* des bactéries et de la particule brownienne aléatoire. Le mouvement peut être biaisé par plusieurs types de champs extérieurs dont l'effet est regroupé sous le nom de « phénomènes de taxie ». L'exemple de la chimiotaxie a été traité plus en détail en présentant les modèles classiques de Keller et Segel et de H. Berg pour les bactéries. Le cours a également porté sur la sensibilité de la chimiotaxie en considérant le bruit et sur la manière dont les cellules traitent le signal du gradient de concentration de chimio-attractant pour le transformer en un mouvement qui ne dépend que du gradient et non de la valeur absolue de la concentration.

Cours 2 - Physique du cytosquelette (1)

Le 15 novembre 2021

Le cytosquelette d'actine et myosine joue un rôle essentiel dans la motilité d'une cellule qui rampe sur un substrat solide. Un bon niveau de description est la théorie des gels actifs qui a fait l'objet du cours de 2019 et que nous avons construite pour étudier précisément le cytosquelette. La théorie respecte la conservation de l'impulsion mais pas celle de l'énergie à cause de la consommation d'énergie des protéines actives dans la cellule. Le cytosquelette est formé de filaments d'actine polaires intéragissant avec des moteurs moléculaires myosine, et le mouvement de la cellule

nécessite une polarisation globale dans la direction du mouvement. La polymérisation et la dépolymérisation des filaments d'actine jouent aussi un rôle fondamental pour la motilité.

Après une présentation rapide des propriétés de la théorie des gels actifs polaires appliquée au cytosquelette, ce cours et le cours suivant ont proposé des applications simples de la théorie reliées à la motilité cellulaire. La première application est un modèle très naïf de la motilité d'un fragment cellulaire confiné entre deux surfaces solides qui montre bien les rôles relatifs de la polymérisation et dépolymérisation et de la contractilité du cytosquelette.

Cours 3 - Physique du cytosquelette (2)

Le 22 novembre 2021

Le cours a présenté quelques autres exemples de l'application de la théorie des gels actifs à des phénomènes cellulaires et notamment à la couche d'actine corticale. La couche corticale est une fine couche de cytosquelette localisée sous la membrane de la cellule. Les contraintes dans la direction tangentielle à la membrane dues aux moteurs moléculaires confèrent à la cellule une tension de surface corticale que l'on peut calculer en fonction de l'activité des moteurs. Si l'activité des moteurs moléculaires n'est pas uniforme le long de la membrane, les gradients d'activité (ou de cinématique de polymérisation) créent des écoulements corticaux qui jouent un rôle important pour certains types de motilité cellulaire, et qui sont très semblables aux écoulements Marangoni créés par les gradients de tension d'une membrane. Le cours a aussi discuté la polarisation de la couche corticale dans le cadre d'une expérience simple où l'activité est augmentée localement en un point de la cellule. La cellule se déforme alors pour prendre une forme de poire.

Cours 4 - Lamellipodes et kératocytes (1)

Le 29 novembre 2021

Les mécanismes du mouvement cellulaire sur une surface solide sont bien illustrés par les expériences du groupe de A. Verkhovsky sur des cellules kératocytes et leurs lamellipodes et des fragments extraits des kératocytes.

Un modèle très simple de lamellipode dans lequel le cytosquelette est traité comme un gel actif peut être fait à deux dimensions (la direction du mouvement et la direction perpendiculaire au substrat). Il suppose que la polymérisation se produit à l'avant du lamellipode et la dépolymérisation à l'arrière. Ce modèle montre que la vitesse d'avancée est liée à la vitesse de dépolymérisation (ou de polymérisation). Il prévoit aussi un écoulement d'actine rétrograde dans la direction opposée au mouvement qui est dû à la contractilité du cytosquelette et dont la vitesse est plus faible que la vitesse de la cellule. Le profil d'épaisseur du lamellipode correspond bien à celui qui est observé expérimentalement.

Le mouvement spontané des fragments de kératocytes permet d'étudier la polarisation du cytosquelette. En négligeant l'épaisseur de la cellule et en étudiant la stabilité d'un fragment circulaire, on montre que l'instabilité du fragment est due aux processus de polymérisation et de dépolymérisation et que l'instabilité ressemble à une instabilité de Saffman-Taylor classique.

Cours 5 - Lamellipodes et kératocytes (2)

Le 6 décembre 2021

Le cours a discuté deux autres aspects de la motilité cellulaire : la forme des cellules en mouvement et le rendement de la motilité cellulaire en prenant à nouveau comme exemple des cellules kératocytes.

La forme de cellules en mouvement sur un substrat solide a été étudiée à la fois de manière analytique et dans des modèles théoriques qui doivent être résolus numériquement. L'idée générale est de prendre en compte les forces qui agissent sur le bord de la cellule et de considérer que la dissipation est essentiellement due à la friction du cytosquelette sur la surface solide. On ramène ainsi l'étude du mouvement à celle de la déformation de la membrane. Les forces qui agissent sur le bord de la cellule sont la tension de surface due à l'activité de la couche corticale, des forces de protrusion dues à la polymérisation et la dépolymérisation de l'actine et éventuellement des fibres de stress. Le problème est en général résolu numériquement par diverses méthodes. Une méthode intéressante est la méthode du champ de phase qui a été mise au point pour l'étude de la cinétique de cristallisation. Toutes les approches conduisent à des formes en « canoë » semblables aux formes expérimentales et la comparaison entre les formes théoriques et expérimentales ne semble pas permettre de discriminer entre les différentes descriptions théoriques.

Cours 6 - Mouvement de cellules en géométrie confinée

Le 13 décembre 2021

Le mécanisme du mouvement de cellules dans un canal ou à trois dimensions ne semble pas impliquer d'adhésions spécifiques mais des adhésions ou des frictions beaucoup plus faibles. Le mécanisme qui a été proposé est basé sur l'existence d'une différence d'activité entre l'avant et l'arrière de la cellule. Le gradient d'activité crée un écoulement cortical et c'est la friction de l'actine sur le milieu extérieur due à l'écoulement cortical qui induit le mouvement de la cellule. Ce mécanisme a été décrit théoriquement par plusieurs auteurs (G. Salbreux, R. Voituriez, R. Hawkins, etc.) et décrit de manière assez précise des expériences sur des cellules cancéreuses ou des cellules du système immunitaire.

Un mécanisme encore plus subtil a été proposé par R. Voituriez et ses collaborateurs qui permet un mouvement cellulaire dans un canal en l'absence de friction si la surface du canal est rugueuse.

COLLOQUE - MOTILITÉ CELLULAIRE INDIVIDUELLE ET COLLECTIVE

Les 13 et 14 juin 2022

La plupart des cellules, depuis leurs lointaines origines, il y a près de 3,5 milliards d'années dans les océans, jusqu'aux cellules métastatiques humaines, sont motiles, isolément ou en cohorte. Quelle est l'origine du mouvement cellulaire, comme la nage et la reptation dans des milieux viscoélastiques? Quels signaux chimiques et mécaniques de l'environnement sont décodés par les cellules pour orienter leurs trajectoires? Le colloque de cette année s'est penché sur les processus qui gouvernent le mouvement des cellules, en considérant la motilité de cellules uniques ainsi que les aspects collectifs tels qu'ils se manifestent dans des ensembles de bactéries, mais également les cellules eucaryotes au cours du développement animal, les processus de régénération et le cancer. Les aspects purement physiques et biologiques de la motilité cellulaire ont aussi été présentés dans un esprit interdisciplinaire par des orateurs issus de ces deux communautés. Les systèmes d'étude présentés par les orateurs étaient divers et ont tenté de mettre en lumière les principes généraux en comparant les stratégies mises en œuvre chez les procaryotes et les eucaryotes.

Ce colloque en anglais a été coorganisé avec le professeur Thomas Lecuit, chaire Dynamiques du vivant. Le programme était le suivant :

- Robert Insall (Beatson Institute, University of Glasgow) : « How cells make their own way by self-generated gradients—and go backwards, too »;
- Raphaël Voituriez (laboratoire Jean Perrin, Sorbonne Université Paris) : « Memory effects in cell migration »;
- Pierre Recho (université Grenoble Alpes), « Spontaneous crawling on a track: Two paradigms »;
- Julie Theriot (Fred Hutchinson Cancer Research Center) : « Genome-wide CRISPRi screens reveal distinct regulatory mechanisms for varying modes of neutrophil motility »;
- Chase Broedersz (University Muenchen) : « Learning the dynamics and interactions of confined cell migration »;
- Xavier Trepat (ICREA, Barcelone) : « Optimal collective durotaxis through active wetting »;
- Alex Mogilner (New York University) : « Mechanics of collective cell migration »;
- Denise Montell (UC Santa Barbara) : « External and internal control of collective border cell migration »;
- Francis Corson (ENS Paris) : « From tissue flows to embryonic self-organization »;
- Mingming Wu (Cornell University) : « Roles of cell-microenvironment communication in tumor invasion »;

- Erik Sahai (The Francis Crick Institute, Londres) : « The impact of cell migration on cancer evolution »;
- Kirsty Wan (University of Exeter) : « Mechanisms of ciliomotor control in single-celled organisms »;
- Manu Prakash (Stanford University), « Geometry of behavior: How cytoskeletal geometry encodes search in a single cell protist »;
- Tâm Mignot (LCB, Marseille) : « Linking single cell decisions to multicellular predatory behaviors in a bacterium »;
- Thierry Emonet (Yale University) : « Emergent non-genetic adaptation of phenotypic diversity during collective cell migration »;
- Thibaut Brunet (Institut Pasteur) : « The evolution of animal cell motility »;
- Ana-Maria Lennon (Institut Curie) : « The response of immune cells to physical deformation »;
- Pierre Sens (Institut Curie) : « Models of spontaneous symmetry breaking through mechanical feedback in single cell crawling »;
- Christina Hueschen (Stanford University) : « Eukaryotic cell gliding: Surface actin flows drive parasite movements »;
- Kinneret Keren (Technion University) : « Dynamics of actomyosin networks with rapid turnover »;
- Carles Blanch (Institut Curie) : « Collective migration of anisotropic cells organised by integer topological defects »;
- Benoît Ladoux (Institut Jacques-Monod) : « Mechanical plasticity of epithelial cells during collective migration ».

COURS À L'EXTÉRIEUR - MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC DESCRIPTIONS OF TISSUES

Cours à l'école de physique de Geilo en Norvège intitulé « The physics of evolving matter: Memory, learning, and evolution », mars 2022.

Le cours a été fondé sur mes cours de 2019-2020 et 2020-2021 au Collège de France sur les tissus. Il a présenté les approches physiques microscopiques (à l'échelle de la cellule) et macroscopiques (hydrodynamique à l'échelle du tissu) du couplage entre division cellulaire et mécanique dans un tissu. À l'échelle macroscopique, le cours a insisté sur le comportement actif des tissus et les écoulements spontanés des cellules qui en découlent. À l'échelle microscopique, j'ai présenté le travail sur les modèles de vertex que nous avons mené avec D. Grossman et qui est décrit ci-dessous.

RECHERCHE

Mon équipe de recherche fait partie de l'équipe « Approches physiques de problématiques biologiques » dirigée par P. Sens à l'Institut Curie. En 2021-2022, elle a été composée de trois stagiaires post doctoraux : Ram Adar (financé par la FRM), Maria Tatulea-Codrean (ATER au Collège de France) et Argo Mukherjee (Junior group leader dans le programme Q Bio à l'ENS), et trois étudiants de thèse : Joseph Ackermann (en codirection avec M. Benamar, ENS Paris), Martin Miranda (localisé à Dresde en Allemagne, en codirection avec F. Jülicher) et Romain Rollin (en codirection avec P. Sens à l'Institut Curie). J. Ackermann a soutenu sa thèse en novembre 2021 et est ensuite resté dans l'équipe en tant que post-doc jusqu'en août 2022 (contrat Inserm). M. Miranda a soutenu sa thèse à l'université de Dresde en juillet 2022. Nous avons aussi accueilli deux stagiaires : N. Burban pour son stage de Master 2, qui commencera une thèse en octobre 2022, et A. Rondeau, élève de première année à l'ESPCI, ainsi qu'un professeur invité au Collège de France, Eric Lauga, du département DAMPT de l'université de Cambridge.

Notre activité de recherche est menée essentiellement dans le domaine de la physique pour la biologie et étudie les comportements individuels de cellules saines et cancéreuses et le comportement collectif de cellules qui forment un tissu. Une partie importante de nos approches théoriques est fondée sur la théorie de la matière active. Plusieurs aspects ont été étudiés : détermination du volume d'une cellule, adhésion d'une cellule sur une membrane liquide, physique du noyau, motilité collective des cellules dans un tissu cancéreux, battement de cils et de flagelles, rhéologie d'un tissu décrit par un modèle de vertex, agrégats cellulaires. Dans le cadre de la théorie de la matière active, j'étudie aussi depuis quelques années le comportement de systèmes dont l'activité est très forte, un phénomène qui est appelé « turbulence active ». Enfin, j'ai quelques projets dans le domaine de la physique de la matière molle sur les polymères chargés et sur la rhéologie de fluides complexes.

Mes recherches impliquent de nombreux collaborateurs expérimentateurs et théoriciens. À l'Institut Curie, je travaille directement avec les équipes expérimentales de P. Martin, P. Silberzan et P. Bassereau, et avec P. Sens, C. Blanch et M. Castellana dans l'équipe de théorie. Au Collège de France, A. Mukherjee et moi-même travaillons avec M. Manceau au CIRB sur le développement des plumes des oiseaux. Mes principaux collaborateurs en France et à l'étranger sont J. Casademunt (Barcelone) et R. Alert (Dresde) sur la turbulence active, F. Jülicher (Dresde) sur les cils, S. Safran (Institut Weizmann) sur le volume des cellules, H.R. Thiam (Stanford) sur le phénomène de NetOsis, A. Johner (Strasbourg) et N.K. Lee (Séoul) sur les polymères chargés, A. Colin (ESPCI) sur les fluides à seuil et L. Truskinowsky (ESPCI) sur les systèmes actifs.

PHYSIQUE DE LA CELLULE

Volume des cellules

Le volume des cellules peut varier assez fortement entre les types cellulaires, cependant il est relativement bien défini pour un type cellulaire donné. La question des paramètres qui fixent et qui régulent le volume cellulaire est un problème très fondamental en biologie, mais c'est aussi une question assez pratique, car la mesure du volume permet de détecter des anomalies des cellules.

L'équipe de Matthieu Piel à l'Institut Curie a fait des expériences afin de mesurer le volume de cellules qui s'étalent sur une surface solide. Avec Amit Kumar et Pierre Sens, nous avons étudié ce problème théoriquement en utilisant le modèle classique de *pump and leak* qui est basé sur un équilibre osmotique des ions entre la cellule et le milieu extérieur en prenant en compte l'effet des pompes ioniques. Nous avons introduit dans ce modèle une variation de l'activité de pompage des ions avec la tension de la membrane, qui peut être différente pour différents ions et qui dépend de la tension de la cellule. Nous décrivons la variation de la tension de la cellule par un modèle viscoélastique et nous utilisons une loi simple phénoménologique pour la variation de l'aire de la cellule lors de l'étalement. Ce modèle rend compte des résultats expérimentaux avec un nombre raisonnable de paramètres.

Plus récemment, Ram Adar a remarqué que les expériences de Matthieu Piel donnaient des résultats qui n'étaient pas totalement cohérents avec ceux du groupe de D. Weitz à Harvard, avec lequel il avait travaillé auparavant dans l'état stationnaire d'étalement. Pourtant, l'approche théorique que nous utilisons est très similaire pour décrire les deux ensembles d'expériences. Nous avons, avec S. Safran et R. Adar, proposé une théorie qui unifie les deux approches théoriques et qui permet d'expliquer toutes les expériences. Nous proposons que la différence principale entre les deux ensembles d'expériences soit que les cellules étudiées par l'équipe de M. Piel sont gonflées ou diluées, en ce sens que, pour une masse sèche de la cellule identique, le volume cellulaire est beaucoup plus grand. Cette hypothèse reste à vérifier expérimentalement.

Une partie importante de la thèse de Romain Rollin a aussi porté sur le volume cellulaire. De très nombreuses études expérimentales montrent que, lorsque les conditions expérimentales changent, certaines quantités comme le volume de la cellule ou le volume des organelles restent proportionnelles à la masse sèche de la cellule (les biologistes parlent de *scaling*). L'approche théorique pour étudier cette question est à nouveau basée sur le modèle classique *pump and leak* qui peut être appliqué à deux niveaux en décrivant les équilibres entre la cellule et le milieu extérieur et entre le noyau et la cellule. Ce modèle est couplé à un modèle simplifié de production des protéines dans la cellule qui a été proposé par A. Amir et ses collaborateurs et que nous avons étendu pour discuter la production des acides aminés dans la cellule. Un travail important d'estimation des ordres de grandeur des contributions de tous les composants cellulaires a aussi été effectué. Ces estimations conduisent au résultat

selon lequel la masse sèche de la cellule est dominée par les protéines, tandis que le volume de la cellule est dominé par les petits ions et les acides aminés (notamment le glutamate). La relation linéaire entre masse sèche, volume cellulaire et volume des organelles n'existe que dans la phase de croissance exponentielle de la cellule. Cette phase se termine lorsque les ADN sont saturés par les ARN polymérases, et les ARN messagers par les ribosomes. Après ce régime exponentiel, la masse sèche n'augmente plus, mais le volume continue à augmenter linéairement avec le temps. Nous avons étudié deux cas de violation de la relation d'échelle : les cellules sénescentes (pour lesquelles la violation est expliquée par la dilution) et l'*« overshoot mitotique »* à la fin de la mitose, où le volume de la cellule dépasse deux fois le volume initial, et que nous expliquons par un phénomène de relargage des ions condensés sur les chromosomes.

Adhésion des cellules

L'équipe de P. Bassereau mène des expériences d'étalement de cellules non pas sur une surface solide mais sur une membrane liquide qui est une bicouche de phospholipides supportée. L'expérience montre la formation d'agrégats de molécules d'adhésion et une interconnexion forte entre ces agrégats et les microtubules qui tirent les agrégats à l'intérieur de la cellule jusqu'à former des tubes de membrane. Ces agrégats n'existent pas lors de l'adhésion de cellules sur une surface solide et leurs propriétés dépendent de la force de l'adhésion des molécules d'adhésion. Avec R. Adar et M. Tatulea-Codrean, nous avons interprété ces agrégats comme une transition de phase hors équilibre en prenant en compte la variation de l'adhésion avec la force des microtubules.

Battement de cils

Dans le cadre de la thèse de Martin Miranda, nous avons proposé un modèle mésoscopique du battement de cils ou de flagelles, basé sur les symétries du problème qui inclut à la fois les frictions externe (hydrodynamique) et interne (friction de cisaillement entre les filaments). Le modèle prend aussi en compte directement l'attachement et le détachement des moteurs moléculaires à l'origine du battement et calcule la densité locale de moteurs. Pour décrire les expériences effectuées dans l'équipe de P. Martin sur des cils synthétiques formés par des filaments d'actine, nous devons supposer que le taux d'attachement des moteurs dépend fortement de la courbure locale du filament avec un « seuil d'attachement » pour une courbure critique. Avec cette hypothèse, la théorie décrit les expériences de manière quantitative. Le modèle est bidimensionnel, mais nous avons commencé avec F. Jülicher à élaborer une théorie tridimensionnelle du battement de cils, en utilisant la même approche.

PHYSIQUE DU NOYAU

Volume du noyau

Une partie importante de la thèse de R. Rollin a été consacrée à l'étude du volume du noyau sous plusieurs aspects. Nous avons étudié comme mentionné plus haut la loi d'échelle linéaire entre le volume du noyau et le volume de la cellule et la brisure de cette loi d'échelle. En relation avec un travail expérimental réalisé dans l'équipe de Matthieu Piel, nous avons aussi étudié en détail le volume du noyau de cellules confinées entre deux surfaces planes à des distances de l'ordre de quelques microns. Deux régimes importants sont prédits (et observés), un régime dans lequel le confinement du noyau se fait à volume constant et un régime dans lequel le confinement du noyau se fait à surface constante.

NetOsis

Nous avons initié cette année une collaboration avec H.R. Thiam, professeur à Stanford, sur le phénomène appelé « NetOsis ». Ce phénomène est observé sur les cellules du système immunitaire appelées « neutrophiles » qui éjectent une partie de leur ADN pour piéger des cellules étrangères. H.R. Thiam a une description assez précise des instants initiaux du phénomène qui implique une variation du volume du noyau et une très forte déformation du noyau. Avec M. Tatulea-Codrean et R. Adar, nous souhaitons expliquer théoriquement ces effets en partant notamment d'échanges osmotiques. Les expériences ont cependant pris du retard et ce travail a peu avancé.

Enfin, nous avons commencé à discuter avec l'équipe d'A. Coulon, V. Scolari et L. Mirny à l'Institut Curie sur les transitions de phase et les phénomènes de condensation de l'ADN. Notre idée est de construire une théorie basée sur les fluctuations actives à l'intérieur du noyau, qui pourrait être considéré comme un système composé d'éléments à des températures très différentes, comme proposé par G. Menon. Le point de départ est de relier cette description aux propriétés microscopiques de l'ADN et des protéines qui interagissent avec l'ADN.

PHYSIQUE DES TISSUS

Rhéologie des tissus

Avec Doron Grossman qui a été post-doc au Collège de France pendant deux ans, nous avons continué le travail que nous avions commencé sur la description de tissus par des modèles de type modèle de vertex. Nous avons introduit un modèle de vertex généralisé qui permet des calculs analytiques explicites, et nous avons proposé une théorie « à la Onsager » de la dynamique de ce modèle. Ce dernier nous a permis d'étudier les propriétés mécaniques et la croissance du tissu, et en particulier de cal-

culer la pression homéostatique du tissu en fonction des paramètres du modèle de vertex. Dans un travail plus récent, nous étudions la rhéologie du tissu en imposant une déformation périodique à la fréquence ω et nous calculons la réponse du tissu à cette déformation caractérisée par les tenseurs des contraintes de Cauchy et le tenseur de réseau que nous avons introduit pour décrire la forme et la topologie du tissu. Les résultats à très grandes fréquences peuvent être comparés à des résultats expérimentaux obtenus à l’Institut Curie par S. Descroix.

Motilité cellulaire collective

Le travail avec R. Adar sur la motilité collective a été poursuivi. Dans un premier temps, nous avions décrit la motilité des cellules cancéreuses dans la matrice extracellulaire comme un gel actif à deux composants : la matrice extracellulaire considérée comme un fluide viscoélastique et les cellules considérées comme un fluide polaire. L’application de la théorie des gels actifs nous a permis de construire un diagramme de stabilité du système avec des régions stables, où la perméation des cellules à travers la matrice se fait à densité uniforme et à vitesse constante, et des régions instables, avec formation de domaines de haute et de basse densité des cellules dans lesquels le flux de cellules se fait dans les régions de haute densité. Nous avons ensuite repris le problème en considérant la matrice extracellulaire comme un solide viscoélastique qui a un module de cisaillement fini à temps longs. Le module élastique de cisaillement de la matrice extracellulaire stabilise dans ce cas le système. En ignorant les effets de polarisation de cellules, le modèle se réduit au modèle classique de Murray, Oster et Harris. Un des résultats importants est que le système ne peut être instable à vecteur d’onde nul si la contrainte active est extensile. La séparation de phase des cellules et de la matrice est alors bloquée et les cellules migrent en formant des agrégats de taille finie.

Sphéroïdes multicellulaires

La thèse de J. Ackermann a été consacrée à l’étude des agrégats de cellules, sphéroïdes multicellulaires et kystes.

Le travail sur les sphéroïdes a été fait en collaboration avec l’équipe de biologie de P. Benaroch à l’Institut Curie. Le but était de comprendre l’interaction entre des cellules cancéreuses KP et des cellules du système immunitaire qui sont des macrophages. Il est connu que les macrophages favorisent la prolifération cellulaire. Nous avons fait des modèles à plusieurs échelles, à l’échelle d’un agrégat cellulaire en utilisant ce que les mécaniciens appellent le « modèle des mélanges » et à l’échelle du système global en imposant la structure des agrégats. La comparaison avec les expériences suggère que l’adhésion entre cellules cancéreuses est forte, que l’adhésion entre cellules cancéreuses et macrophages est un peu plus faible et qu’il n’y a pas d’adhésion entre les macrophages. Cela impose que dans les agrégats, les macrophages migrent vers la surface et réduisent la fusion des agrégats. Les agrégats plus petits croissent plus rapidement car

les cellules ont plus facilement accès aux nutriments. Nous proposons donc un mécanisme physique dans lequel les macrophages limitent la taille des agrégats et favorisent ainsi la prolifération. Le modèle d'agrégation comporte un nombre important de paramètres mais il permet de bien expliquer les résultats expérimentaux.

Kystes de cellules souches

Le travail sur les kystes a été fait en collaboration avec l'équipe de Pierre Nassoy à Bordeaux. Son but est de produire à des fins de thérapie génique des cellules souches humaines pluripotentes en fabriquant des kystes sphériques dont la surface est une couche cellulaire autour du milieu liquide.

Les kystes sont créés en encapsulant les cellules dans une capsule d'alginate élastique dont le rayon est de l'ordre de 200 microns. Tant que le kyste qui croît est non-confluente et ne touche pas la capsule, il reste sphérique et de faible épaisseur. Quand le kyste touche la capsule, il est soumis à des contraintes qui ralentissent la croissance cellulaire. Les contraintes font perdre aux cellules leur caractère de cellules souches.

Nous avons fait une étude mécanique détaillée du couplage entre les contraintes mécaniques et la croissance des kystes et calculé le rayon intérieur et le rayon extérieur de la couche cellulaire. Après la confluence, le rayon externe de la couche de cellules continue à croître mais le rayon interne reste constant : la couche cellulaire devient plus épaisse et sa surface interne devient instable par flambage (instabilité de Biot).

PHYSIQUE DE LA MATIÈRE ACTIVE ET PHYSIQUE DE LA MATIÈRE MOLLE

Turbulence active

J'ai poursuivi ma collaboration avec J. Casademunt et R. Alert sur la turbulence active. Nous avons écrit un article de revue sur le sujet. Le travail numérique que nous avions fait jusqu'à présent supposait que le coefficient d'alignement par l'écoulement ν est nul. Cela ne correspond pas vraiment aux expériences qui donnent des valeurs toujours proches de 1 en valeur absolue. Un post-doc de J. Casademunt, Ido Lavi, a repris les calculs numériques avec une valeur de ν de l'ordre de 1. Les lois d'échelle pour le spectre de puissance sont bien les mêmes pour toutes les valeurs de ν , mais certains résultats sont très surprenants. Deux types de comportements sont observés. Pour un système dans lequel la contrainte active est contractile, si ν est positif, les résultats sont très similaires aux résultats obtenus quand ν est nul, mais si ν est négatif, le système semble gelé et les temps de relaxation sont très longs. La forme du spectre de puissance au voisinage du vecteur d'onde critique est très différente.

Polyélectrolytes

Nous avions réalisé avec A. Johner et N.K. Lee une étude détaillée de la structure de polyampholytes dans le régime où la structure est un collier de perles. Nous avons

fait une étude similaire pour des polyélectrolytes faiblement chargés. La structure est un collier de perles, mais la structure la plus stable pour une charge totale et un nombre de perles fixé n'est pas systématiquement la structure pour laquelle toutes les perles sont identiques. Nos résultats sont confirmés par des simulations numériques et montrent bien pour des systèmes de taille finie l'importance des fluctuations des tailles de perles.

Mouillage de fluides complexes

Nous avons continué notre travail sur l'étalement de fluides complexes avec l'équipe de A. Colin à l'ESPCI en étudiant, dans la géométrie du racloir, l'étalement de fluides rhéo-aminçissants dont la viscosité décroît avec la contrainte. Les résultats expérimentaux sont bien expliqués par des lois d'échelle et des simulations numériques similaires à celles effectuées pour les fluides newtoniens. Nous obtenons deux résultats surprenants : les contraintes normales ne jouent aucun rôle dans cette géométrie et le travail à fournir pour l'étalement du fluide est plus important pour un fluide rhéo-aminçissant que pour un fluide newtonien équivalent.

PUBLICATIONS

Smit W.J., Kusina C., Colin A. et Joanny J.-F., « Withdrawal and dip coating of an object from a yield-stress reservoir », *Physical Review Fluids*, vol. 6, n° 6, 2021, art. 063302, <https://doi.org/10.1103/PhysRevFluids.6.063302>.

Ackermann J., Amar M.B. et Joanny J.-F., « Multi-cellular aggregates, a model for living matter », *Physics Reports*, vol. 927, 2021, p. 1-29, <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2021.05.001>.

Martínez-Prat B., Alert R., Meng F., Ignés-Mullol J., Joanny J.-F. et al., « Scaling regimes of active turbulence with external dissipation », *Physical Review X*, vol. 11, n° 3, 2021, art. 031065, <https://doi.org/10.48550/arXiv.2101.11570>.

Movilla Miangolarra A., Hsin-Jung Li S., Joanny J.-F., Wingreen N.S. et Castellana M., « Steric interactions and out-of-equilibrium processes control the internal organization of bacteria », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 118, n° 43, 2021, art. e2106014118, <https://doi.org/10.1073/pnas.2106014118>.

Adar R.M. et Joanny J.-F., « Permeation instabilities in active polar gels », *Physical Review Letters*, vol. 127, n° 18, 2021, art. 188001, <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.127.188001>.

Chae M.K., Lee N.K., Jung Y., Johner A. et Joanny J.-F., « Partially globular conformations from random charge sequences », *ACS Macro Letters*, vol. 11, n° 3, 2022, p. 382-386, <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.1c00655>.

Chae M.K., Lee N.K., Jung Y., Joanny J.-F. et Johner A., « Structure of a hydrophobic polyelectrolyte chain with a random sequence », *Macromolecules*, vol. 55, n° 14, 2022, p. 6275-6285, <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.2c00779>.

Ackermann J., Cohen P.J.R., Alessandri K., Leonard A., Nassoy P., Joanny J.-F. et al., « Morpho-elasticity of human pluripotent stem cell cysts », *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, vol. 160, 2022, art. 104778, <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2022.104778>.

Alert R., Casademunt J. et Joanny J.-F., « Active turbulence », *Annual Review of Condensed Matter Physics*, vol. 13, 2022, p. 143-170, <https://doi.org/10.1146/annurev-conmatphys-082321-035957>.

Brézin L., Risler T. et Joanny J.-F., « Spontaneous flow created by active topological defects », *The European Physical Journal E*, vol. 45, 2022, art. 30, <https://doi.org/10.48550/arXiv.2202.00646>.

Gérémie L., Ilker E., Bernheim-Dennery M., Cavaniol C., Viovy J.-L. *et al.*, « Evolution of a confluent gut epithelium under on-chip cyclic stretching », *Physical Review Research*, vol. 4, n° 2, 2022, art. 023032, <https://doi.org/10.1103/PhysRevResearch.4.023032>.

Venkova L., Vishen A.S., Lembo S. *et al.*, « A mechano-osmotic feedback couples cell volume to the rate of cell deformation », *eLife*, vol. 11, 2022, art. e72381, <https://doi.org/10.7554/eLife.72381>.

Adar R.M. et Joanny J.-F., « Active-gel theory for multicellular migration of polar cells in the extra-cellular matrix », *New Journal of Physics*, vol. 24, 2022, art. 073001, <https://doi.org/10.1088/1367-2630/ac78fc>.

Grossman D. et Joanny J.-F., « Instabilities and geometry of growing tissues », *Physical Review Letters*, vol. 129, n° 4, 2022, art. 048102, <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.129.048102>.

Pochitaloff M., Miranda M., Richard M. *et al.*, « Flagella-like beating of actin bundles driven by self-organized myosin waves », *Nature Physics*, vol. 18, 2022, p. 1240-1247, <https://doi.org/10.1038/s41567-022-01688-8> [HAL : hal-03748988].