



HAL
open science

Modèle pour l'étude du rôle de la membrane dans la déformation cellulaire : application à la spinogénèse

Nicolas Huc

► **To cite this version:**

Nicolas Huc. Modèle pour l'étude du rôle de la membrane dans la déformation cellulaire : application à la spinogénèse. Modélisation et simulation. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2004. Français. NNT : . tel-00508485

HAL Id: tel-00508485

<https://theses.hal.science/tel-00508485>

Submitted on 4 Aug 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Modèle pour l'étude du rôle de la
membrane dans la déformation
cellulaire : application à la
spinogénèse**

Nicolas Huc

3 septembre 2004

Résumé : Nous avons conçu un modèle pour étudier le rôle de la membrane dans les déformations cellulaires. Le cytoplasme est modélisé par un fluide selon les équations de Navier-Stokes supplémentées d'un nouveau terme pour rendre compte de l'activité de l'actine. La membrane est considérée comme une coque mince élastique. Les outils développés (utilisant la méthode des éléments finis, FEMLAB[©] et MATLAB[©]) permettent des simulations 2D. La simulation de déformations à tension constante ou en supposant la tension fonction décroissante de la densité de membrane montre que seul le second cas permet des déformations de grande amplitude avec une forte courbure. La définition de la tension de membrane comme une fonction décroissante donne une interprétation mécanique de l'ajout de membrane qui permet de rendre compte de déformations plus importantes encore. Les dynamiques proposées pour la courbure de repos permettent d'étudier le maintien des déformations en l'absence de poussée d'actine. Nous suggérons que les paramètres mécaniques de la membrane varient selon les types et les compartiments cellulaires.

Notre travail montre que la dépendance de la tension de membrane vis à vis de la densité de membrane est cruciale pour obtenir de grandes déformations. De même, l'ajout de membrane est optimal s'il a lieu de part et d'autre de la poussée d'actine. Enfin, nous avons exploré l'hypothèse de l'adaptation de la courbure de repos comme mécanisme permettant le maintien de la déformation.

Mots clés : déformation cellulaire, membrane, courbure, courbure de repos, tension de membrane, module de flexion, frontière libre, méthode des éléments finis, Navier-Stokes, spinogénèse.

Table des matières

1	Introduction	16
1.1	Contexte	16
1.1.1	Mouvement et déformation cellulaires	16
1.1.2	Le cytosquelette d'actine	16
1.1.3	La spinogénèse	17
1.2	Objectifs	20
1.3	Plan	21
2	Construction du modèle	22
2.1	Introduction	22
2.2	Portée du modèle	22
2.2.1	Grandeurs modélisées	22
2.2.2	Repères et coordonnées	24
2.2.3	Modèles choisis	24
2.2.4	Limites du modèle et leurs raisons	27
2.3	Équations de comportement du cytoplasme et couplage avec les forces de membrane	27
2.3.1	Équation pour le cytoplasme	27
2.3.2	Bilan énergétique de la membrane	28
2.3.3	Conditions aux bords	28
2.4	Conclusion	29
3	Étude mathématique du modèle	30
3.1	Introduction	30
3.2	Position du problème	30
3.2.1	Définitions et notations	30
3.2.2	Définition du problème	31
3.3	Formulation faible	32
3.4	Démonstration de l'existence et de l'unicité d'une solution faible .	35
3.4.1	Théorème général	35

3.4.2	Application à notre problème	36
3.4.3	Résultat	39
3.5	Retour à la formulation forte	39
3.5.1	Résultat préliminaire	39
3.5.2	Vecteur vitesse	40
3.6	Conclusion	41
4	Déterminations des constantes	43
4.1	Introduction	43
4.2	Valeurs d'origine expérimentale	44
4.2.1	Module de flexion	44
4.2.2	Tension de membrane	44
4.2.3	Densité massique et viscosité du cytoplasme	45
4.3	Constantes estimées	47
4.3.1	Coefficients des fonctions phénoménologiques	47
4.3.2	Amplitude et support de l'activité de l'actine	48
4.4	Conclusion	49
5	Mise en place des simulations	50
5.1	Introduction	50
5.2	Outils et matériel utilisés	50
5.2.1	Méthode de résolution	50
5.2.2	Logiciel	51
5.2.3	Matériel	51
5.3	Programmation	51
5.3.1	Caractéristiques utilisées	52
5.3.2	Géométrie utilisée et algorithme de mise à jour	54
5.3.3	Calcul de la courbure	55
5.3.4	Mise à jour de la densité de membrane	56
5.3.5	Programmation des dérivées par rapport à la longueur d'arc	58
5.4	Problèmes rencontrés	59
5.4.1	Rappel des limites	59
5.4.2	Déplacement maximal en fonction de la taille du maillage et du pas de temps	59
5.4.3	Précision de la frontière et erreur sur le calcul de la courbure	59
5.5	Validation du modèle	60
5.5.1	Différents maillages	60
5.5.2	Variation du volume total	63
5.5.3	Critère de symétrie	64

5.5.4	Localisation du phénomène	64
5.5.5	Des résultats compatibles avec les observations	66
5.6	Conclusion	68
6	Conséquences d'une variation de la tension de membrane en fonction de la densité de membrane	69
6.1	Introduction et description du phénomène étudié	69
6.2	Résultats	71
6.2.1	Comparaison des cas avec et sans relâchement de la tension en fonction de la densité de membrane	71
6.2.2	Compétition entre deux déformations voisines	76
6.2.3	Exploration d'autres plages de paramètres	79
6.3	Discussion	81
6.3.1	Rôle de la membrane dans les déformations	81
6.3.2	La tension de membrane dans les dendrites semble inférieure à celle des globules rouges	82
6.3.3	La vitesse moyenne de protrusion est élevée	83
6.3.4	Pas de concurrence pour le recrutement de matière	83
7	Modélisation de l'apport de membrane	85
7.1	Description du phénomène	85
7.2	Résultats des simulations	86
7.2.1	Effet de l'intensité pour un ajout au centre	86
7.2.2	Effet de la largeur de la zone d'excès d'exocytose pour un ajout au centre	90
7.2.3	Comparaison entre un ajout au centre et un apport sur les côtés	91
7.2.4	Influence de la distance entre le centre et les lieux d'apport de membrane	94
7.2.5	Influence de k_{VES} pour un ajout de membrane à distance du centre	96
7.2.6	Effet, pour un ajout sur les côtés, de la largeur de la zone d'ajout de membrane	98
7.3	Discussion	99
7.3.1	Lieux d'apport de membrane	99
7.3.2	Conséquences d'un gradient de tension pour les déformations locales	101
7.3.3	Importance des termes non classiques dans l'expression des forces de membrane	101

7.3.4	Limites du modèle	102
8	Dynamique pour la courbure de repos	103
8.1	Description	103
8.2	Mise en place informatique	104
8.3	Résultats	105
8.3.1	α est homogène et constant	105
8.3.2	α correspond au signal de l'actine	110
8.3.3	α représente les contraintes de cisaillement	116
8.3.4	α représente les valeurs propres de $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$	121
8.4	Discussion	121
9	Synthèse et perspectives	124
9.1	Le Modèle	124
9.1.1	Un modèle simple, biologiquement et physiquement acceptable	124
9.1.2	Importance de la courbure	124
9.1.3	Influence des termes non linéaires dans les forces membranaires	125
9.1.4	Intérêt d'un modèle pour l'étude du phénomène	125
9.2	Apports du modèle pour la compréhension du rôle de la membrane	125
9.2.1	Influence des paramètres mécaniques de la membrane	126
9.2.2	Relation entre la tension de membrane et la densité de membrane	127
9.2.3	Étude de l'ajout de membrane	127
9.2.4	Évolution et maintien de la déformation	127
9.3	L'outil de simulation	128
9.4	Perspectives	129
9.5	Conclusion	130
10	Annexe A : Bilan énergétique et expression des forces de membrane	132
10.1	Lagrangien	132
10.1.1	Variation de l'énergie de flexion	133
10.1.2	Variation de l'énergie de tension	134
10.2	Variation de l'énergie cinétique	134
10.3	Termes de dissipation	135
10.4	Bilan	135

11 Annexe B : Adaptation de la courbure de repos, α représente les valeurs propres de $S(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$.	138
Bibliographie	144

Table des figures

1.1	Schéma des différentes morphologies d'une épine dendritique, adapté de [Yuste and Bonhoeffer, 2004, figure 2]	18
1.2	Observation de la création d'une épine dans des cellules pyramidales	19
1.3	Modèles pour la spinogénèse. Adapté de [Yuste and Bonhoeffer, 2004, figure 3]	20
2.1	Représentations de la structure d'un neurone et de la section modélisée	22
2.2	Section de dendrite modélisée	23
2.3	Organisation du cytosquelette d'actine lors de la formation d'un filopode. Adapté de [Svitkina et al., 2003]	25
4.1	Représentation de $\chi(t)$	48
5.1	Évolution de la géométrie au cours des simulations	54
5.2	Calcul de la courbure sur la frontière de \mathbf{B}_t	56
5.3	Mise à jour de ρ_m : configuration d'un segment de droite composé de cinq sous-segments avant (a) et après déformation (b)	57
5.4	Capture d'un déplacement grâce à un maillage adapté	60
5.5	Rayon de courbure en fonction de l'écart inter-points	61
5.6	Position de l'extrémité en μm de la protrusion au cours des mises à jour de la géométrie	63
5.7	Représentation spatiale de la condition d'incompressibilité au temps $t=10s$ en fonction de N	64
5.8	Aire de B_t en μm^2 en fonction du nombre de mises à jour de la géométrie	65
5.9	Représentation de la pression et du champ de vitesse.	65
5.10	Coupe de la norme 2 du tenseur des contraintes (en $Pa.\mu m^{-1}$) selon l'axe des ordonnées et l'épaisseur du domaine \mathbf{B}_t	66
5.11	Distribution spatiale de la norme 2 du tenseur des contraintes (en $Pa.\mu m^{-1}$) pour différentes épaisseurs du domaine \mathbf{B}_t	67

6.1	Illustration de la relation entre ρ et λ pour $\rho_{m0} = 1$ et $k_m = 2$. . .	70
6.2	Géométrie après 30 secondes	71
6.3	Évolution de différentes grandeurs à l'extrémité de la protrusion .	72
6.4	Évolution de la tension, de la courbure et de leur produit à l'ex- trémité de la déformation	74
6.5	Profils de la densité de membrane et de la tension	75
6.6	Champ de vitesse à t=15s en $\mu m \cdot s^{-1}$	76
6.7	Champ de vitesse ($\mu m \cdot s^{-1}$) à t=30s	77
6.8	Déplacement de l'extrémité des épines (μm) en fonction du temps (s) pour différentes valeurs de Δx	78
6.9	Volume des protrusions (μm^2) en fonction du temps (s) pour différentes valeurs de Δx	78
6.10	Moyenne de la vitesse en fonction de $\log(k_{Act})$ et $\log(\lambda_0)$ sur 15 secondes de simulation	80
6.11	Moyenne de la courbure en fonction de $\log(k_{Act})$ et $\log(\lambda_0)$ sur 15 secondes de simulation	81
7.1	Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à t=15s en fonction de k_{Ves} (en $\mu m \cdot s^{-1}$)	87
7.2	Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la pro- trusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 15 se- condes de déformation en fonction du logarithme de k_{Ves} (exprimé en $\mu m \cdot s^{-1}$)	88
7.3	Force tangente et ses composantes à t=15s pour $k_{Ves} = 0.01 \mu m \cdot s^{-1}$	88
7.4	Force normale et ses composantes à t=15s pour $k_{Ves} = 0.01 \mu m \cdot s^{-1}$	89
7.5	Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à t=15s en fonction de λ_{Ves}	91
7.6	Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la pro- trusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 15 secondes de déformation en fonction de λ_{Ves}	92
7.7	Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à t=20s	93
7.8	Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la pro- trusion, et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité durant 20 se- condes selon que l'ajout de membrane est fait au centre (courbe grise) ou à $2\mu m$ de part et d'autre (courbe noire) en fonction du temps (en s).	93
7.9	Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à t=30s en fonction de écart = x_{Ves} (en μm)	95

7.10	Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la protrusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 30 secondes de déformation en fonction de x_{Ves} (en μm).	96
7.11	Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à $t=30s$ en fonction de k_{Ves} (en $\mu m \cdot s^{-1}$)	97
7.12	Extension (en μm), volume (en μm^3), largeur (en μm) de la protrusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 30 secondes de déformation en fonction de k_{Ves} (en $\mu m \cdot s^{-1}$)	98
7.13	Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à $t=15s$ en fonction de λ_{Ves} (en μm)	99
7.14	Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la protrusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 15 secondes de déformation en fonction de λ_{Ves} (en μm)	100
8.1	$\chi(t)$ (courbe épaisse et claire), extension (en μm), vitesse (en $\mu m \cdot s^{-1}$), courbure (en μm^{-1}) et courbure de repos (en μm^{-1}) à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 = 0 s^{-1}$ (courbes fines noires) et $\beta_0 = 1 s^{-1}$ (courbes fines grises) en fonction du temps (en s) .	106
8.2	Courbure (figurée en traits alternés), courbure de repos (en tirets) et leur différence ($C - C_0$, en trait plein), en μm^{-1} en fonction du temps (s), à l'extrémité de la protrusion pour $\{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$	107
8.3	Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$ à $t=15 s$. . .	108
8.4	Extension (en μm), vitesse (en $\mu m \cdot s^{-1}$), courbure (en μm^{-1}) et courbure de repos (en μm^{-1}) à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 = 0 s^{-1}$ (courbe noire) et $\beta_0 = 1 s^{-1}$ (courbe grise) en fonction du temps (en s)	111
8.5	Courbure (figurée en traits alternés), courbure de repos (en tirets) et leur différence $C - C_0$, en trait plein), en μm^{-1} en fonction du temps (s), à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$	112
8.6	Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$ à $t=15s$. . .	113
8.7	Extension (en μm), vitesse (en $\mu m \cdot s^{-1}$), courbure (en μm^{-1}) et courbure de repos (en μm^{-1}) à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 = 0 s^{-1}$ (courbe noire) et $\beta_0 = 1 s^{-1}$ (courbe grise) en fonction du temps (en s)	117
8.8	Géométrie et valeur de $\beta_0 \frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$ (en s^{-1}) sur la frontière 3 à $t=55 s$ pour $\beta_0 = 1 s^{-1}$	117

8.9	Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} \text{ s}^{-1}$ à $t=55\text{s}$. . .	119
8.10	Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} \text{ s}^{-1}$ à $t=55\text{s}$. . .	120
11.1	Extension (en μm), vitesse (en $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$), courbure (en μm^{-1}) et courbure de repos (en μm^{-1}) à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ (courbe noire) et $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$ (courbe grise) en fonction du temps (en s)	139
11.2	Géométrie et valeur de $\beta_0 \frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$ (en s^{-1}) sur la frontière 3 à $t=55\text{s}$ pour $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$	139
11.3	Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} \text{ s}^{-1}$ à $t=55\text{s}$. . .	140

Liste des tableaux

4.1	Conversion entre les unités apparentes et les unités en 3D	44
4.2	Paramètres de simulation	46
5.1	Liste des variables et éléments utilisés	52
5.2	Paramètres du maillage	53
5.3	Caractéristiques de la géométrie et du maillage en fonction de N.	60
5.4	Comparaison des solutions pour $N=N1$ et $N=N2$ au temps $t=10s$	62
5.5	Mesures de la condition d'incompressibilité au temps $t=10s$ en fonction de N	63
5.6	Observations de référence	67

Table des symboles

En règle générale les symboles désignant des variables scalaires sont notés sans mise en forme, ceux désignant des vecteurs sont en minuscules grasses et ceux représentant des éléments d'ordre ≥ 2 (*e.g.* matrice) sont en majuscules grasses.

t	temps dans la simulation	
ρ	densité massique du cytoplasme	p. 24
μ	viscosité du cytoplasme	p. 24
Ω	partie centrale et verticale de la section de dendrite (3D)	p. 22
$\partial\Omega_1$	frontière de Ω correspondant à la membrane	p. 22
$\partial\Omega_2$	frontière de Ω correspondant au cytoplasme	p. 22
\mathbf{B}_t	projection de Ω sur le plan des abscisses et des ordonnées	p. 23
$\partial\mathbf{B}_t$	frontière de \mathbf{B}_t	p. 23
$\partial\mathbf{B}_t^{(cyt)} = \partial\mathbf{B}_t^{(1)}$	frontière de \mathbf{B}_t correspondant au cytoplasme	p. 23
$\partial\mathbf{B}_t^{(m)} = \partial\mathbf{B}_t^{(2)} \cup \partial\mathbf{B}_t^{(3)} \cup \partial\mathbf{B}_t^{(4)}$	frontières de \mathbf{B}_t à la membrane	p. 23
$\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y, \mathbf{e}_z$	base orthonormale de \mathbb{R}^3	p. 24
\mathbf{t}	vecteur tangent à une frontière	p. 24
\mathbf{n}	vecteur normal à une frontière	p. 24
s	longueur d'arc	p. 28
\mathbf{r}_m	vecteur position d'un point de la membrane	p. 28
$\mathbf{v} = \begin{pmatrix} v_1 \\ v_2 \end{pmatrix}$	champ de vitesse	p. 23
v_1, v_2	vitesse selon les abscisses et les ordonnées	p. 23
p	pression	p. 24
C	courbure	p. 24

C_0	courbure de repos	p. 26
\mathbf{S}	tenseur de viscosité	p. 28
\mathbf{T}	tenseur dû à l'activité de l'actine	p. 24
k_{Act}	amplitude maximale du tenseur \mathbf{T}	p. 24
f_{Act}	profil d'intensité de \mathbf{T} en fonction du temps	p. 25
\mathbf{u}_f	vecteur unitaire du sens de poussée des faisceaux d'actine	p. 25
L	Lagrangien de la membrane	p. 28
f_t, f_n	forces tangente et normale	p. 28
λ	tension de membrane	p. 25
λ_0	tension de membrane au repos	p. 70
ρ_m	densité de membrane	p. 26
ρ_{m0}	densité de membrane, densité de membrane au repos	p. 70
k_m	puissance de la fonction sigmoïdale liant λ à ρ .	p. 70
k_f	module de flexion	p. 25
k_{Ves}	taux d'apport de membrane	p. 86
λ_{Ves}	largeur de l'apport de membrane	p. 86
x_{Ves}	écart entre le centre et l'apport de membrane	p. 92
α	valeur traduisant la vitesse d'adaptation locale de la courbure de repos	p. 104
β_0	vitesse maximale d'adaptation de la courbure de repos	p. 104
f_α	fonction de transfert entre $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$ et τ_{C_0}	p. 104
τ_{C_0}	temps caractéristique d'adaptation de la courbure de repos	p. 104
$H^m(\mathbf{B}_t)$	espace de Sobolev d'ordre m sur \mathbf{B}_t	p. 31
$\mathcal{D}(\mathbf{B}_t)$	ensemble des distributions définies sur \mathbf{B}_t	p. 31
X	$X = \{\mathbf{u} \in (H^1(\mathbf{B}_t))^2 \mid \mathbf{u} _{\partial\mathbf{B}_t^{(D)}} = 0 \text{ et } \int_{\partial\mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} ds = 0\}$	p. 32
V	$V = \{\mathbf{u} \in X \mid \nabla \cdot \mathbf{u} = 0\}$	p. 32
Y	$Y = L_0^2(\mathbf{B}_t) = \{\psi \in L^2(\mathbf{B}_t) \mid \int_{\mathbf{B}_t} \psi dx = 0\}$	p. 32
\mathbf{I}	matrice identité	

Remerciements

Je tiens à remercier mon Directeur de thèse, Jean-Louis Martiel : au sein de son équipe, j'ai pu apprécier son esprit de rigueur, sa culture scientifique, son enthousiasme et sa disponibilité bienveillante. Auprès de lui, j'ai enrichi mes connaissances au-delà de mes spécialités de formation.

Yves Goldberg m'a éclairé sur bien des aspects complexes de la biologie cellulaire. Son ouverture à d'autres domaines, en particulier à la modélisation, a permis une fructueuse collaboration.

Je remercie le Monsieur le Professeur Christian Oddou (Universités Paris-VII / Paris-XII) pour l'attention portée à nos travaux et le temps consacré à examiner cette thèse.

Je suis reconnaissant à Monsieur le Professeur Jean-Pierre François (Université Paris-VI) d'avoir accepté de la rapporter.

Le Monsieur le Professeur Jacques Demongeot (Université Grenoble 1), Directeur de l'Ecole Doctorale, m'a soutenu durant ces trois années de recherche et de monitorat, je l'en remercie.

Merci, enfin, à mes relecteurs amis pour leur patience, leurs avis et leurs attentions...

1 Introduction

1.1 Contexte

1.1.1 Mouvement et déformation cellulaires

Les mouvements et déformations cellulaires ont été largement étudiés au cours des vingt dernières années car ils interviennent au cours de nombreux processus physiologiques et/ou pathologiques dans la vie d'une cellule, comme la migration, la prolifération, la division cellulaire ou l'apoptose (mort cellulaire).

Les travaux disponibles aujourd'hui offrent une description extrêmement riche d'un de ses principaux constituants : le cytosquelette d'actine, dont le rôle est primordial dans la motilité et la déformation des cellules [Boal, 2002]. Dans les jeunes neurones du cortex, par exemple, la phase initiale qui conduit au mouvement ou à la déformation cellulaire passe par l'émission de fines extensions riches en actine, les filopodes. De manière générale, ces extensions permettent à une cellule de se déplacer, de se déformer ou même de se spécialiser, comme c'est le cas pour les neurones, par la création d'épines dendritiques caractéristiques de nombreuses synapses excitatrices [Matus, 2000]. Dans les neurones adultes, les filaments d'actine restent nécessaires à la potentiation à long terme (Long Term Potentiation ou LTP)¹ [Lisman, 2003].

1.1.2 Le cytosquelette d'actine

Le cytosquelette d'actine est un réseau de filaments d'actine remarquablement organisé par des protéines d'assemblage. La nature de ces protéines détermine les propriétés du réseau formé. Par exemple, le complexe protéique Arp23, la protéine la plus commune, réticule les filaments avec un angle caractéristique

¹La LTP (Long Term Potentiation) et la LTD (Long Term Depression) constituent deux procédures expérimentales utilisées comme modèles classiques pour l'étude de la plasticité synaptique. L'émission de signaux électriques particuliers, durant quelques millisecondes seulement, aux niveaux pré- et post-synaptique permet de modifier durablement le comportement d'une synapse. Selon le décalage temporel entre les signaux émis pré- et post-synaptiquement, on observe une augmentation (LTP) ou une diminution (LTD) de la puissance de la synapse. Ce changement physiologique est accompagné d'un changement morphologique avec en particulier l'extension ou la diminution de la partie post-synaptique active, la densité post-synaptique. La LTP permet également de créer de nouvelles synapses et de nouvelles épines.

de 70° (cf. figure 2.3 page 25, vignette 1). Très différente, la fascine assemble les filaments en faisceaux (cf. figure 2.3 page 25, vignette 5).

Le mode d'organisation du réseau est déterminant quant au type de déformations qu'il peut imposer à la cellule. Ainsi les réseaux réticulés par l'Arp23 se retrouvent dans les lamellipodes² alors que ceux réticulés par la fascine sont caractéristiques des filopodes³.

L'actine est l'un des moteurs des déformations cellulaires. En effet, les filaments d'actine qui constituent le cytosquelette sont eux-mêmes composés de monomères d'actine. Ils sont polarisés : un flux de monomère s'ajoute continuellement à une extrémité, dite barbue, tandis que d'autres se libèrent à l'autre extrémité, dite pointue. Lorsque ces deux flux ne sont pas équilibrés, la taille du filament varie. Le phénomène d'ajout et de retrait de monomères est appelé *treadmilling*. Il permet d'expliquer le déplacement et l'origine des forces internes de la cellule.

L'intérêt particulier de l'actine réside dans le fait que le *treadmilling* est le résultat de réactions chimiques contrôlées par de complexes voies de signalisation, elles-mêmes régulées par des signaux chimiques et électriques. Bien que très complexes, ces voies de signalisations sont assez bien décrites actuellement [Pollard and Borisy, 2003].

1.1.3 La spinogénèse

Les épines dendritiques sont de petites protrusions aux caractéristiques variables selon les neurones. Elles correspondent à la partie post-synaptique des synapses et sont le principal lieu d'entrée d'excitations/inhibitions dans les neurones ; de ce fait, elles jouent un rôle majeur dans les processus neuronaux et cognitifs. Elles sont très nombreuses, on en compte en moyenne 2 par μm sur un neurone adulte [Braitenberg and Schutz, 1991].

Bien que connues depuis plus de cent ans [Ramon y Cajal, 1888], leur fonctionnement n'est encore que partiellement compris et fait l'objet de nombreuses spéculations : on leur attribue un rôle de connexion inter-neuronale et de compartimentage électrique et chimique.

L'actine, présente en grande quantité dans les épines dendritiques, est indispensable pour leur création. Les morphologies des épines dendritiques adultes, complexes et variées (voir figure 1.1), en font des cas de déformation cellulaire de premier intérêt.

²Les lamellipodes sont des structures plates et larges, responsables de la reptation cellulaire.

³Les filopodes sont des extensions très fines de la cellule impliquées dans l'exploration du milieu extra-cellulaire et le développement de la cellule.

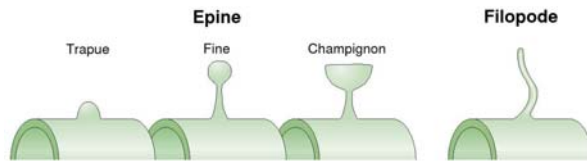


FIG. 1.1: Schéma des différentes morphologies d'une épine dendritique, adapté de [Yuste and Bonhoeffer, 2004, figure 2]

Adultes, les épines peuvent être trapues, fines, ou encore prendre la forme d'un champignon. Dans certains cas au moins, la création d'une épine est induite par un filopode dendritique.

Aujourd'hui les expériences de LTP sont très bien maîtrisées : elles permettent d'induire et d'observer la création d'épines sur des neurones adultes (voir figure 1.2) par un stimulus électrique approprié, qui déclenche une entrée massive de Ca^{2+} dans la dendrite. A son tour, le Ca^{2+} active les voies de signalisation chimique, dont celles qui régulent la polymérisation de l'actine.

Le processus de création d'une épine dendritique, la spinogénèse, n'est pas encore déterminé. Il semble que plusieurs cas de figures existent, ce qui explique la concurrence de plusieurs modèles explicatifs de la spinogénèse.

Sur la base d'observations faites sur le cortex visuel de rats, Millers et Peters ont proposé un modèle en trois étapes (figure 1.3 b, [Miller and Peters, 1981]) pour la spinogénèse dans les neurones pyramidaux, caractéristiques du cortex cérébral des mammifères. Dans un premier temps, les synapses se développent au niveau de l'arbre dendritique et on observe des épines très arrondies, peu distinctes de la dendrite. Puis la région pré-synaptique, située sur l'axone, se gorge de vésicules. Dans un troisième temps, l'épine prend une forme caractéristique et le terminal de l'axone développe des varicosités. Ce modèle suggère donc la préexistence des synapses aux épines, ce qui est repris dans plusieurs modèles pour le développement synaptique, où la présence simultanée du terminal axonal (pré-synaptique) et de l'épine (post-synaptique) semble nécessaire ([Hamori, 1973, Braitenberg and Schutz, 1991, Mates and Lund, 1983]).

Sotelo défend un modèle différent (figure 1.3 a), où le terminal axonal n'intervient pas dans la synaptogénèse. Ce modèle, selon lequel l'épine se forme complètement avant la connexion avec l'axone, a été validé par des observations sur des cellules de Purkinje.

Entre ces deux modèles, celui du filopode, inspiré de l'hypothèse synaptotrope de Vaughn, suggère qu'un filopode dendritique se développe là où se trouve déjà une synapse. Ceci permet la maturation du filopode en épine et établit une connexion entre le terminal axonal (pré-synaptique) et la dendrite. Plusieurs expériences montrent que ce scénario se réalise dans certains

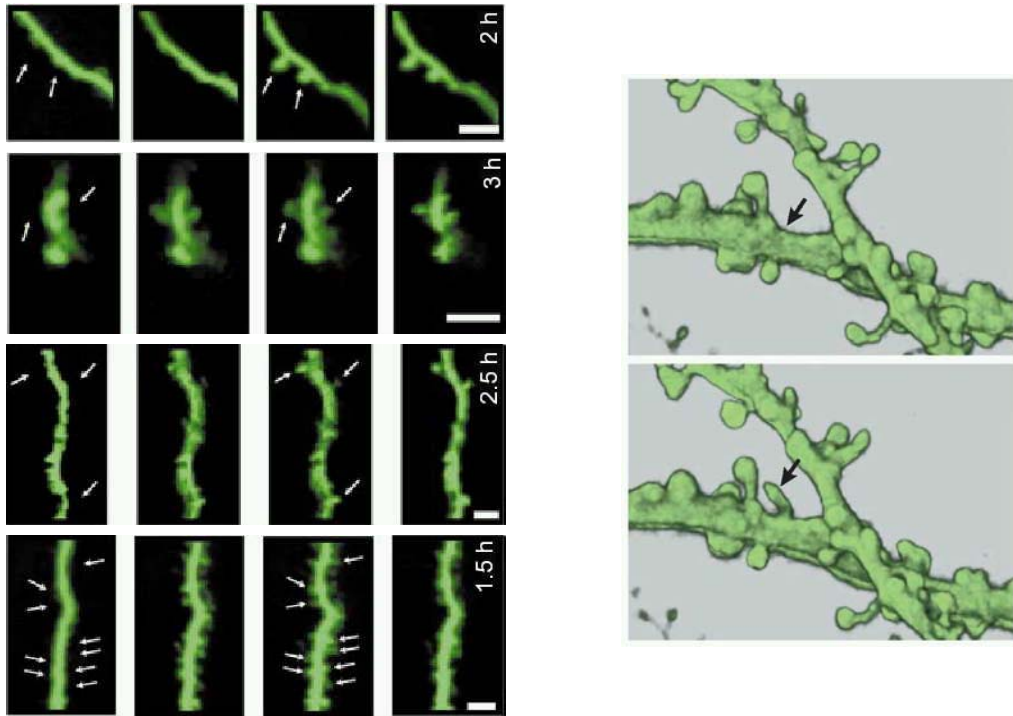


FIG. 1.2: Observation de la création d'une épine dans des cellules pyramidales Adapté de [Engert and Bonhoeffer, 1999] (figures de gauche) et [Yuste and Bonhoeffer, 2004, figure 4, images de V. Nägrel] (figures de droite).

Les images de gauche représentent quatre sections de dendrite à des instants différents (classées en ligne par ordre chronologique). Elles ont été prises respectivement 10 minutes avant l'induction de la LTP, 30 minutes après, 60 minutes après, au temps indiqué sur la quatrième vignette. La barre blanche mesure $3\mu\text{m}$. Les flèches blanches indiquent les lieux de formation des épines.

Les images de droite ont été obtenues par microscope bi-photon sur des cellules CA1 dans des cultures de tranches d'hippocampe organotypique. La photo du haut a été prise 5 minutes avant celle du bas, une heure après l'induction de la potentiation (échelle spatiale non précisée). La flèche noire indique le lieu où l'épine se forme.

cas [Ziv and Smith, 1996]. Cependant le manque d'épine sur certaines cellules ayant des filopodes [Linke et al., 1994] et l'absence de filopodes sur des cellules dotées d'épines [Linke et al., 1994, Mason, 1983, Wong et al., 1992] montre que ce schéma ne peut pas toujours être réalisé. Par ailleurs, l'observation de certaines épines a montré qu'il n'y a pas toujours de phase "filopode" dans leur croissance.

Tous ces modèles ont en commun l'étape initiale où une protrusion plus ou moins fine se forme à la surface des dendrites. Elle se spécialise ensuite avec une vitesse variable en épine et le rôle de l'axone diffère selon les modèles.

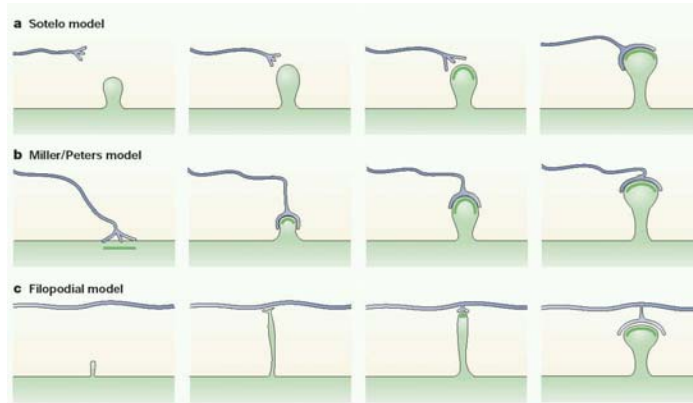


FIG. 1.3: Modèles pour la spinogénèse. Adapté de [Yuste and Bonhoeffer, 2004, figure 3]

Le modèle de Sotelo suggère que les épines apparaissent avant la formation de la synapse. Selon le modèle de Miller et Peters, une connexion entre un terminal axonal et la dendrite préexiste à l'épine. Enfin, dans le modèle du filopode, un filopode dendritique explore l'espace et se connecte à une terminaison axonale avant de devenir une épine.

1.2 Objectifs

Notre travail propose un modèle de déformation cellulaire. Il se distingue des travaux précédents ([Mogilner and Oster, 1996, Mogilner and Edelstein-Keshet, 2002]) dans la mesure où le rôle de la membrane est appréhendé et modélisé en plus de l'activité du cytosquelette d'actine. Dans les travaux de Mogilner et Edelstein-Keshet, le modèle de membrane se limite à l'ajout d'une force constante et uniforme dans l'équation de bilan des forces. Compte tenu de l'intérêt de la spinogénèse pour la déformation cellulaire et du grand nombre d'observations faites à son sujet, nous avons décidé de cibler dans notre étude la phase initiale de la spinogénèse : l'apparition d'une déformation localisée sur une dendrite.

Pour rendre compte de ces observations, nous avons voulu et conçu un modèle le plus simple possible. Ainsi nous avons particulièrement favorisé les descriptions réduisant les paramètres, du fait du manque de données quantitatives sur ces paramètres mais aussi afin que le modèle reste lisible et puisse être un outil aidant à la compréhension du phénomène modélisé : les comportements de chacune des composantes sont fondés sur des lois éprouvées de la physique.

Ce modèle se situe à une échelle spatiale intermédiaire entre le niveau moléculaire (qui prendrait explicitement en compte l'évolution des monomères et des filaments d'actine, les interactions entre filaments d'actine et protéines) et le niveau cellulaire. Il porte sur une section de dendrite de quelques dizaines de microns de longueur.

Les objectifs de ce travail sont, en premier lieu, la construction d'un modèle théorique permettant de simuler des comportements biologiquement acceptables et, en second lieu, l'examen du rôle de la membrane dans le contrôle de la déformation cellulaire. A l'aide de ce modèle et des simulations obtenues, nous tenterons d'expliquer comment la réorganisation du cytosquelette d'actine et le comportement de la membrane contribuent à l'émergence de filopodes. Nous nous intéresserons particulièrement à l'importance de chacune de ces structures et des couplages entre elles pour déterminer si le cytosquelette est l'acteur principal de la déformation cellulaire, comme cela est suggéré par [Mogilner and Oster, 1996, Mogilner and Edelstein-Keshet, 2002] ou bien si un système plus complexe, incluant notamment la membrane, doit être considéré pour expliquer les déformations cellulaires. Ce modèle propose des mécanismes théoriquement fondés et compatibles avec les observations actuelles. Nous espérons qu'il sera source de réflexion dans la compréhension des mécanismes cellulaires étudiés.

1.3 Plan

Dans le premier chapitre, nous présentons le modèle qui a servi de base pour ce travail. Nous détaillons le système modélisé, sa géométrie et les grandeurs retenues pour décrire son état. Nous expliquons les lois de comportement utilisées et les hypothèses faites par notre modèle.

Le chapitre suivant est consacré à l'étude mathématique du modèle. Nous y démontrons l'existence et l'unicité de solution du système d'équations différentielles associé au modèle.

Nous expliquons ensuite comment nous avons obtenu, adapté ou estimé les constantes utilisées dans le modèle pour rendre compte du comportement d'une dendrite.

Nous verrons alors la mise en place des simulations. Dans ce quatrième temps, nous présenterons les outils et le matériel utilisés. Nous détaillerons notamment les spécificités du modèle, leur prise en compte et le processus de validation des simulations.

Nous exposerons et analyserons ensuite les résultats des simulations qui permettent d'étudier trois phénomènes : la modification de la tension de membrane, l'ajout de membrane et la modification de la courbure de repos.

Nous reviendrons enfin sur le modèle pour discuter de ses qualités et limites, étudier ses évolutions possibles et les éventuelles adaptations à d'autres cas de l'outil développé.

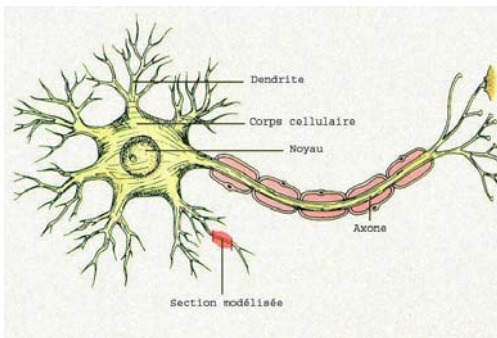
2 Construction du modèle

2.1 Introduction

Pour étudier la déformation cellulaire, nous avons choisi de développer un modèle rendant compte des premières étapes de la spinogénèse. Nous décrivons dans ce chapitre ce qui nous permet d'établir les équations de comportement du modèle.

2.2 Portée du modèle

2.2.1 Grandeurs modélisées



Représentation schématique d'un neurone (adaptée de www.cvm.qc.ca/gconti)

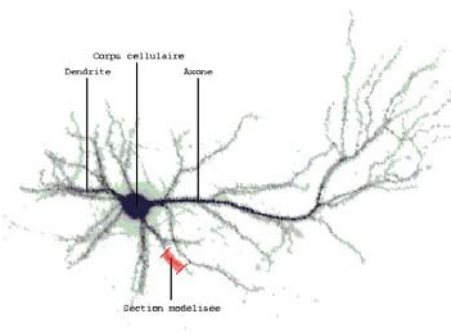


Photo d'un neurone obtenu par coloration (adaptée de BioNB 424, Cornell University)

FIG. 2.1: Représentations de la structure d'un neurone et de la section modélisée

Le modèle correspond à une section de dendrite (cf. figure 2.1). Dans son état initial, le cytoplasme est assimilé à un cylindre entouré d'une . Nous ne considérons que la "tranche" verticale, centrale, épaisse d'un micron (partie opaque sur la figure 2.2 (a)). Notons Ω cette tranche, $\partial\Omega_1$ ses frontières correspondant à la membrane et $\partial\Omega_2$ celles correspondant au cytoplasme. On suppose le rapport entre le rayon du dendrite et l'épaisseur de la tranche suffisamment important pour pouvoir assimiler Ω à un parallélépipède dans l'état initial.

Le modèle est rapporté à deux dimensions en ignorant la dimension de l'épaisseur de la tranche (axe z sur la figure 2.2). Soit \mathbf{B}_t , projection sur le plan (x,y) de Ω , le domaine utilisé pour modéliser la section de dendrite au temps t . \mathbf{B}_0 , la configuration initiale, est rectangulaire. La figure 2.2 (b) représente le domaine \mathbf{B}_t à un temps arbitraire ainsi qu'un maillage pour cette géométrie.

Le cytoplasme correspond à $\text{int}(\mathbf{B}_t)$. La frontière $\partial\mathbf{B}_t$ est divisée en plusieurs frontières (1, 2 et 3, cf. figure 2.2 (b)). La frontière 1, $\partial B_t^{(1)}$ ou $\partial B_t^{(cyt)}$, correspond aux limites du cytoplasme de la section modélisée. Les frontières 2 et 3 (respectivement $\partial B_t^{(2)}$ et $\partial B_t^{(3)}$) correspondent à la membrane. Notons $\partial B_t^{(m)} = \partial B_t^{(2)} \cup \partial B_t^{(3)}$. Nous supposons la section de dendrite fixée sur un substrat. Aussi la frontière 2 repose-t-elle sur une surface plane et est-elle immobile. La frontière 3, en contact avec le milieu extra-cellulaire, est libre.

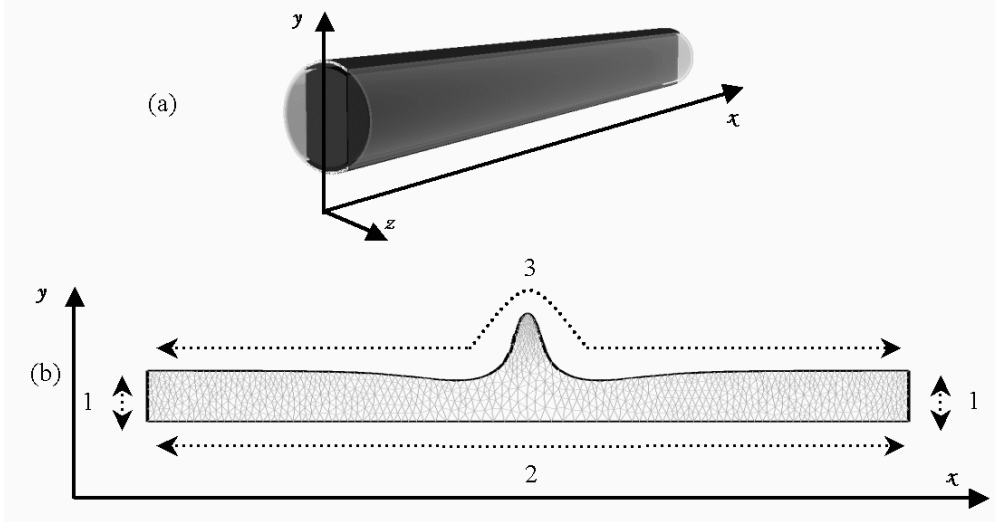


FIG. 2.2: Section de dendrite modélisée

Représentation schématique d'une section de branche de dendrite dans sa configuration initiale (a) et du domaine \mathbf{B}_t utilisé pour le simulation (b). \mathbf{B}_t est le domaine correspondant à la déformation au temps t de la configuration initiale \mathbf{B}_0 . A l'intérieur de \mathbf{B}_t , un maillage classiquement utilisé pour les calculs. Les différents types de frontières sont indiqués : -1- limite entre la partie modélisée et le reste du dendrite, -2- partie fixée au substrat, -3- partie en vis à vis du milieu extra-cellulaire, frontière libre.

Nous allons maintenant énumérer les différentes grandeurs retenues pour décrire l'évolution de \mathbf{B}_t . La vitesse du milieu respectivement selon x et y est notée $v_1(x, y, t)$ et $v_2(x, y, t)$ ou $\mathbf{v}(x, y, t) = \begin{pmatrix} v_1(x, y, t) \\ v_2(x, y, t) \end{pmatrix}$. La pression est no-

tée $p(x, y, t)$. La densité de la membrane est notée $\rho_m(s, t)$, la courbure $C(s, t)$ et la courbure de repos $C_0(s, t)$. Ces dernières variables ne sont définies qu'au niveau de la membrane c'est-à-dire sur les frontières de type 2 et 3.

2.2.2 Repères et coordonnées

Le domaine utilisé pour les simulations, \mathbf{B}_t , est repéré par un repère orthonormé direct $(\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y)$:

- \mathbf{e}_x est longitudinal à l'axe du dendrite dans sa position initiale.
- \mathbf{e}_y est parallèle au sens de coupe de la tranche.

L'origine du repère est choisie au centre de \mathbf{B}_0 . L'utilisation dans tout ce document de ce repère orthonormé direct permet de confondre dans la suite chaque tenseur avec sa représentation matricielle dans la base $(\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y)$.

Les frontières sont repérées par un repère mobile (\mathbf{t}, \mathbf{n}) , orienté dans le sens des abscisses croissantes (ou selon les ordonnées croissantes lorsque les abscisses sont constantes). \mathbf{t} et \mathbf{n} correspondent à la définition d'un repère de Serret-Frenet lorsque la courbure est non nulle et par le produit vectoriel $\mathbf{e}_z \wedge \mathbf{e}_x$ ailleurs, où \mathbf{e}_z est le vecteur tel que $(\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y, \mathbf{e}_z)$ forme une base orthonormale directe de \mathbb{R}^3 (cf. figure 2.2). On notera que \mathbf{n} peut changer brusquement de direction le long d'une frontière (à l'occasion d'un changement de concavité). Ceci est pris en compte dans la mise en place des simulations, notamment avec l'utilisation d'une courbure signée.

2.2.3 Modèles choisis

Cytoplasme

L'intérieur de la section de dendrite, le cytoplasme, est considéré comme un fluide visqueux incompressible de viscosité homogène et constante, μ et de densité massique ρ . Son évolution est modélisée par les équations de Navier-Stokes, où nous négligeons l'influence des forces de pesanteur¹. Les forces macroscopiques générées par le cytosquelette d'actine sont prises en compte dans notre modèle en ajoutant un terme spécifique, $\mathbf{T}(x, y, t) = k_{Act} f_{Act}(x, y, t) \mathbf{u}_f \otimes \mathbf{u}_f$ au tenseur de viscosité dans les équations de Navier-Stokes. k_{Act} rend compte de

¹D'une part, aucune observation ne montre d'influence de la pesanteur sur la spinogénèse. D'autre part, l'estimation du travail des forces de pesanteur et des forces internes lors de la spinogénèse montre la prédominance de ces dernières. En effet, si l'on majore le volume d'une épine par $10\mu m^3$ et que l'on estime le déplacement moyen de matière à $1\mu m$, le travail des forces de pesanteur est de $10^{-20} J$ alors que celui des forces internes est de $10^{-18} J$. Compte tenu de l'imprécision de certains paramètres, ce terme de pesanteur ne peut être pris en compte.

l'intensité de la force due soit à la polymérisation/dé-polymérisation de l'actine, soit aux glissements l'un contre l'autre des faisceaux d'actine réticulés, par exemple, par la α -actinine, la fascine ou la myosine. $f_{Act}(x, y)$ est la fonction support de la force. La présence d'un tenseur $\mathbf{u}_1 \otimes \mathbf{u}_2$ dans le tenseur des contraintes traduit la poussée dans la direction \mathbf{u}_1 d'un faisceau de fibres contraint selon \mathbf{u}_2 . A la membrane, la force par unité de surface due au cytosquelette d'actine sera donc $\mathbf{f}_{Act, Mb} = \mathbf{T} \cdot \mathbf{n} = k_{Act} f_{Act}(x, y, t) \cdot (\mathbf{n} \cdot \mathbf{u}_2) \mathbf{u}_1$. Donc si $\mathbf{u}_2 = \mathbf{n}$, on peut choisir la direction des filaments du cytosquelette qui, en général, est différente de \mathbf{n} . Nous voyons donc que cette forme particulière de \mathbf{T} permet de capturer (1) l'effet dû à la direction selon laquelle on calcule la force par unité de surface et (2) la direction selon laquelle s'exerce cette force, donnée par la direction des faisceaux de filaments. Ici, comme illustré dans l'article de Svitkina (cf. figure 2.3 et [Svitkina et al., 2003]), la direction de poussée et des faisceaux coïncident. \mathbf{T} est donc proportionnel à $\mathbf{u}_f \otimes \mathbf{u}_f$ où \mathbf{u}_f est un vecteur unitaire orienté selon la direction des faisceaux d'actine.

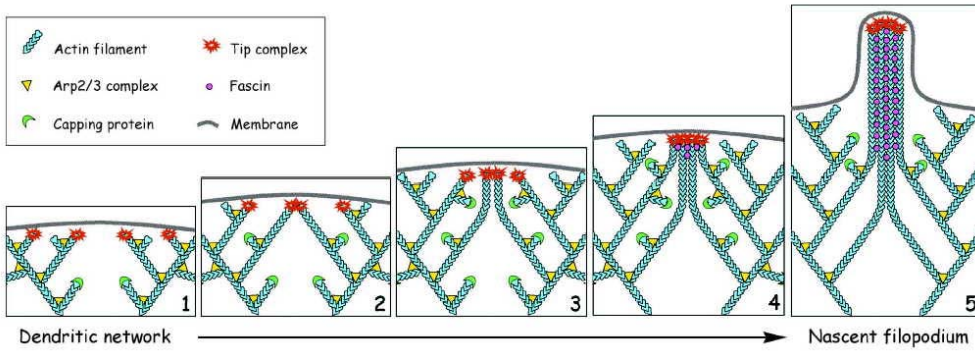


FIG. 2.3: Organisation du cytosquelette d'actine lors de la formation d'un filopode. Adapté de [Svitkina et al., 2003]

(1) Dans le réseau d'actine, les filaments coiffés par des "capping proteins", sont stabilisés. La présence d'un "tip complex" à l'extrémité de certains filaments, permet leur élongation continue. (2) Les "tip complex" réunissent les filaments qui les portent. (3) Les filaments réunis continuent à s'allonger, ensemble. (4) Le recrutement et/ou l'activation de la fascine permet de consolider le faisceau et de créer une poussée efficace. (5) Naissance d'un nouveau filopode.

Membrane

Dans la suite, sauf mention explicite contraire, la bi-couche lipidique de la cellule et le cortex d'actine, indissociables, seront, par abus de langage, désignés par le seul terme de membrane. Ils sont modélisés comme une coque mince élastique, caractérisée par une tension λ et un module de flexion k_f conformément

à la description donnée par [Helfrich, 1973] et réutilisée depuis, notamment par Boulbitch dans l'étude des déformations d'une membrane soumise à des forces [Boulbitch, 1998].

Nous considérons un fort couplage entre la membrane et le cytoplasme : la membrane, sur laquelle sont fixés les filaments d'actine du cytoplasme, adhère au cytoplasme. Ainsi elle est transportée avec ce dernier : en particulier, sa vitesse est égale à celle du cytoplasme sur $\partial\mathbf{B}_t^{(m)}$.

Densité de membrane

L'étude de la membrane révèle que celle-ci n'est pas une structure plate mais une surface ridée, et que la quantité de rides n'est pas homogène sur toute la surface de la cellule. Lors d'une déformation, l'aire apparente de la membrane peut être réduite à cause de la formation de rides ou de plis par la bi-couche lipidique et les protéines du cytoplasme sous-jacent. Au contraire lorsque l'aire apparente de membrane est augmentée, la membrane "s'étend" en perdant des rides. Étant donnée l'échelle de notre modèle nous rendons compte de ce phénomène à l'aide de la variable ρ_m qui représente la densité de membrane (et donc de rides) par unité de surface. Une membrane très ridée aura donc une forte densité de rides et, donc, une capacité à s'étendre plus grande qu'une membrane à faible densité de rides. Nous verrons au chapitre 6 que des expériences ont montré un lien entre la tension de membrane et la densité de membrane telle que nous venons de la définir.

Nous faisons l'hypothèse d'un fort couplage entre la membrane et le cytoplasme, ce qui impose que la densité de membrane soit transportée par convection à la vitesse du cytoplasme sur $\partial\mathbf{B}_t^{(m)}$. L'équation de comportement de ρ_m s'écrit alors :

$$\frac{\partial\rho_m}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_m \mathbf{v}) = 0 \quad (2.1)$$

Courbure de repos

La courbure de repos caractérise la configuration géométrique dans laquelle les forces de flexion sont nulles dans la membrane.

La courbure de repos et la courbure initiale sont supposées égales et nulles. Dans un premier temps nous étudierons le modèle en considérant la courbure de repos constante et homogène. Dans un deuxième temps, au chapitre 8, nous étudierons différentes hypothèses pour décrire une modification de la courbure de repos par le remodelage du cortex d'actine.

2.2.4 Limites du modèle et leurs raisons

Ce modèle n'est bien sûr pas exhaustif. Certaines limitations sont des choix délibérés, d'autre sont dues à des difficultés techniques.

Le point le plus marquant est l'absence de modélisation des phénomènes chimiques à l'origine des forces mécaniques (voies de signalisation de l'actine en particulier). Nous avons fait le choix d'utiliser des comportements paramétrés pour les forces dépendant de l'actine.

D'une part, la résolution d'un système d'équation complet (modèle chimique et mécanique) dans les géométries que nous avons choisies n'est pas possible avec les outils et le matériel que nous utilisons. Les principales raisons en sont la quantité de mémoire nécessaire à la résolution de tels systèmes et les temps des calculs, qui dépassent les capacités actuelles des PC disponibles. A l'échelle de la durée de la thèse, le gain de performance des machines utilisées entre le début et la fin a été sensible mais n'a pas permis d'envisager la simulation d'un modèle complet. Un autre point crucial pour la modélisation des voies de signalisations chimiques est la difficulté à rendre compte des propriétés de bi-stabilité de certaines molécules² avec les hypothèses qu'impose la méthode des éléments finis.

D'autre part, dans un souci de clarté et de lisibilité du modèle, il nous a paru opportun de paramétrer le comportement de l'actine qui est assez bien connu et a fait l'objet de nombreuses études spécifiques.

2.3 Équations de comportement du cytoplasme et couplage avec les forces de membrane

2.3.1 Équation pour le cytoplasme

L'équation décrite précédemment correspond à

$$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} \right) = -\nabla p + \nabla \cdot (\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}) \quad (2.2)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \quad (2.3)$$

²Certaines molécules comme la CaMKII ont la particularité d'avoir deux états stables : l'un inactivé (la molécule est déphosphorilée) et l'autre activé (la molécule est phosphorilée). La répartition spatiale de cette molécule au repos (à certains endroits activée et à d'autres inactivée) correspond à une fonction fortement discontinue. Ce genre de fonctions n'entre pas dans la famille des fonctions chapeaux, utilisée par les éléments finis. Une partie du travail de thèse a été consacré à cet aspect de la modélisation. Les outils utilisés n'ont pas permis d'obtenir de résultats probants.

avec $\mathbf{S}(\mathbf{v})(x, y, t) = \mu(\nabla\mathbf{v}(x, y, t) + \nabla\mathbf{v}(x, y, t)^t)$ le tenseur de viscosité correspondant à un fluide newtonien.

Comme p intervient par son gradient (cf. 2.2), il est nécessaire d'ajouter une condition sur la pression. Ici, nous avons choisi $\int_{\mathbf{B}_t} p \, dx = 0$.

2.3.2 Bilan énergétique de la membrane

Les déformations du cytoplasme induisent la déformation de la membrane. Hors de son état de repos, la membrane tend à se déformer pour revenir à l'état de repos. Ainsi, le fort couplage entre la membrane et le cytoplasme fait que les forces développées par la membrane donnent des conditions aux limites naturelles pour l'équation 2.2.

Les différents facteurs énergétiques qui modélisent le comportement de la membrane sont données par le Lagrangien suivant :

$$L = - \left(\frac{k_f}{2} \int_{\partial B_t^{(m)}} (C - C_0)^2 da + \int_{\partial B_t^{(m)}} \frac{\lambda}{2} \left\| \frac{\partial \mathbf{r}_m}{\partial s} \right\|^2 ds \right) \quad (2.4)$$

où \mathbf{r}_m est le vecteur position d'un point m décrivant $\partial B_t^{(m)}$, C est la courbure moyenne [Helfrich, 1973], ds un élément de surface d'intégration. Le premier terme du Lagrangien correspond à la contribution énergétique de la flexion de la membrane avec une courbure de repos C_0 et le deuxième à la tension. Étant donné que le nombre de Reynolds du système est très faible (cf. tables 4.2) nous avons négligé les termes cinétiques. Les équations d'Euler-Lagrange permettent de retrouver les forces normale et tangente, développées par la membrane, respectivement notées f_n et f_t (cf. Annexe A page 132) :

$$f_n = -\lambda C + k \left(\frac{\partial^2 C}{\partial s^2} - \frac{\partial^2 C_0}{\partial s^2} \right) - k C^2 (C - C_0) \quad (2.5)$$

$$f_t = -\frac{\partial \lambda}{\partial s} + k \left(2C \frac{\partial C_0}{\partial s} - 3C \frac{\partial C}{\partial s} + \frac{\partial C}{\partial s} C_0 \right) \quad (2.6)$$

où s est la longueur d'arc le long de $\partial B_t^{(m)}$.

2.3.3 Conditions aux bords

Notons \mathbf{n} et \mathbf{t} les vecteurs normal et tangent à ∂B_t , définis en 2.2.2. Le numéro des frontières dans les titres des paragraphes ci-dessous fait référence à la figure 2.2.

Frontière 1

Cette frontière est la limite, à l'intérieur du dendrite, entre la partie modélisée et le reste de la cellule. Nous imposons des conditions mécaniques neutres caractérisées par des efforts nuls au niveau de la membrane, soit

$$(\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T} - p\mathbf{I}) \cdot \mathbf{n} = 0$$

Frontières 2

Sur cette frontière, considérée fixe par rapport au substrat rigide sur lequel est posé la dendrite, on a

$$\mathbf{v} = \mathbf{0}$$

Frontière 3

Nous supposons que le milieu extra-cellulaire, assimilé à de l'eau, n'exerce pas d'effort mécanique ou de pression sur \mathbf{B}_t . Ainsi sur cette frontière les forces développées par la membrane (cf. 2.5 et 2.6) équilibrent le travail du cytoplasme :

$$\begin{cases} \mathbf{n} \cdot (\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T} - p\mathbf{I}) \cdot \mathbf{n} = f_n \\ \mathbf{t} \cdot (\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T} - p\mathbf{I}) \cdot \mathbf{n} = f_t \end{cases}$$

2.4 Conclusion

Nous proposons un modèle de déformation cellulaire à l'échelle d'une section de dendrite de quelques dizaines de microns de longueur, incluant le cytoplasme, l'actine et la membrane. L'intérieur du dendrite, le cytoplasme, est modélisé comme un fluide visqueux incompressible selon l'équation de Navier-Stokes supplémentée d'un terme tensoriel \mathbf{T} rendant compte de l'activité de l'actine, le moteur de la déformation observée. La membrane est décrite comme une coque élastique caractérisée par un module de flexion et une tension. Elle est transportée convectivement par le cytoplasme. En réponse aux déformations qui lui sont imposées, elle exerce une force sur le cytoplasme.

Ce modèle se traduit par un système d'équations différentielles et algébriques dont la résolution nous permet de faire les simulations. Dans le chapitre qui suit nous allons vérifier la cohérence de ce système sur le plan mathématique et montrer que le problème est bien posé.

3 Étude mathématique du modèle

3.1 Introduction

L'objectif de ce chapitre est de vérifier que le système d'équation est bien défini au plan mathématique. Étant donné que ce modèle se distingue des modèles classiques de fluides (1) par l'ajout au tenseur de viscosité d'une composante due à l'actine et (2) par l'existence d'une frontière libre où les efforts internes du fluide équilibrent ceux de la membrane, il n'existe pas d'étude spécifique préalable.

Nous avons choisi d'étudier le problème sous sa forme linéarisée c'est-à-dire une formulation du problème à partir des équations de Stokes à la place de celles de Navier-Stokes. Ce choix nous permet, lors d'une étude relativement simple, de mettre en évidence l'importance de chaque hypothèse dans la définition du problème.

L'étude s'organise en trois temps :

- Dans un premier temps nous allons donner la formulation faible correspondant au système d'équations (2.2 et 2.3) et montrer que toute solution du système d'équations (2.2 et 2.3) est solution du problème faible.
- Nous prouverons ensuite l'existence et l'unicité de la solution au problème faible.
- Enfin, nous démontrerons que cette solution est également solution du système d'équation initial.

3.2 Position du problème

3.2.1 Définitions et notations

• Soit $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n) \in \mathbb{N}^n$ un multi-indice. Nous notons D^α la dérivée partielle d'une fonction u par rapport au multi-indice α .

$$D^\alpha u = \frac{\partial^{|\alpha|} u}{\partial x^{\alpha_1} \partial x^{\alpha_2} \dots \partial x^{\alpha_n}}$$

Soit $m \in \mathbb{N}$. Nous notons $H^m(\mathbf{B}_t)$ l'espace de Sobolev d'ordre m sur \mathbf{B}_t .

$$H^m(\mathbf{B}_t) = \{u \in L^2(\mathbf{B}_t) \mid \forall \alpha \in \mathbb{N}^m, |\alpha| \leq m, D^\alpha u \in L^2(\mathbf{B}_t)\}$$

- Soit $\mathbf{f} \in (H^2(\Omega))^d$, nous définissons l'opérateur \mathcal{D} par $\mathcal{D}(\mathbf{f}) = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{f} + \nabla \mathbf{f}^T)$
- L'opérateur linéaire “:” est le produit scalaire associé à la norme de Schur. Étant donnés deux tenseurs \mathbf{A} et \mathbf{B} elle est définie de la façon suivante :

$$\mathbf{A} : \mathbf{B} = \text{trace}(\mathbf{A}\mathbf{B}^T) = \sum_{i,j=1}^2 \mathbf{A}_{ij}\mathbf{B}_{ij}$$

- Enfin, nous notons $\mathcal{D}(\mathbf{B}_t)$ l'ensemble des distributions définies sur \mathbf{B}_t , les fonctions indéfiniment différentiables sur \mathbf{B}_t à support compact dans \mathbf{B}_t .

3.2.2 Définition du problème

Soient :

$$\begin{aligned} p &\in H^1(\Omega) \\ \mathbf{v} &\in (H^2(\Omega))^2 \end{aligned}$$

Nous cherchons à résoudre dans \mathbf{B}_t l'équation

$$\begin{cases} \nabla p - \nabla \cdot (\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}) = 0 \\ \nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \\ \int_{\mathbf{B}_t} p \, dx = 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

Les conditions aux bords définies dans le modèle s'écrivent :

$$\begin{aligned} \text{sur } \partial\mathbf{B}_t^{(1)} &: \mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + \mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}) = 0 \\ \text{sur } \partial\mathbf{B}_t^{(2)} &: \mathbf{v} = \mathbf{0} \\ \text{sur } \partial\mathbf{B}_t^{(3)} &: \mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + \mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}) = f_n \mathbf{n} + f_t \mathbf{t} \end{aligned}$$

où $\mathbf{S}(\mathbf{v})$, \mathbf{T} sont les tenseurs respectivement définis en 2.3.1 et 2.2.3. f_n et f_t sont les fonctions respectivement données par les relations 2.5 et 2.6.

Comme les conditions sur les frontières $\partial\mathbf{B}_t^{(1)}$ et $\partial\mathbf{B}_t^{(3)}$ sont du même type, nous simplifierons l'écriture des conditions aux bords dans ce chapitre en utili-

sant les notations suivantes $\partial\mathbf{B}_t^{(N)} = \partial\mathbf{B}_t^{(1)} \cup \partial\mathbf{B}_t^{(3)}$, $\partial\mathbf{B}_t^{(D)} = \partial\mathbf{B}_t^{(2)}$ et

$$\tilde{\mathbf{f}} = \begin{cases} -\mathbf{n} \cdot \mathbf{T} & \text{sur } \partial\mathbf{B}_t^{(1)} \\ f_n \mathbf{n} + f_t \mathbf{t} - \mathbf{n} \cdot \mathbf{T} & \text{sur } \partial\mathbf{B}_t^{(3)} \end{cases}$$

nous avons $\partial\mathbf{B}_t = \partial\mathbf{B}_t^{(D)} \cup \partial\mathbf{B}_t^{(N)}$ et $\partial\mathbf{B}_t^{(D)} \cap \partial\mathbf{B}_t^{(N)} = \emptyset$. Ainsi, les conditions aux bords s'écrivent :

$$\begin{aligned} \text{sur } \partial\mathbf{B}_t^{(N)} &: \mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + \mathbf{S}(\mathbf{v})) = \tilde{\mathbf{f}} \\ \text{sur } \partial\mathbf{B}_t^{(D)} &: \mathbf{v} = \mathbf{0} \end{aligned} \quad (3.2)$$

Propriété : $\partial\mathbf{B}_t$ est composée de segments de droites (cf. 5.3.2), elle est donc k -Lipschitzienne et de classe C_1 (ensemble des fonctions continues et dont les dérivées d'ordre 1 sont continues) par morceau.

3.3 Formulation faible

Dans cette partie nous voulons définir le problème faible correspondant au problème décrit par (3.1) et (3.2) et montrer que les fonctions $(\mathbf{v}, p) \in (H^2(\Omega))^2 \times H^1(\Omega)$ qui satisfont le problème fort, décrit en (3.1) et (3.2), satisfont également le problème faible.

Nous définissons les espaces de fonctions suivants :

- $X = \{\mathbf{u} \in (H^1(\mathbf{B}_t))^2 \mid \mathbf{u}|_{\partial\mathbf{B}_t^{(D)}} = 0 \text{ et } \int_{\partial\mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} ds = 0\}$, muni de la norme $\|\cdot\|_X = \|\cdot\|_{(H^1(\mathbf{B}_t))^2}$ et X' son dual
- $V = \{\mathbf{u} \in X \mid \nabla \cdot \mathbf{u} = 0\}$, muni de la norme $\|\cdot\|_V = \|\cdot\|_{(H^1(\mathbf{B}_t))^2}$
- $Y = L_0^2(\mathbf{B}_t) = \{\psi \in L^2(\mathbf{B}_t) \mid \int_{\mathbf{B}_t} \psi dx = 0\}$, muni de la norme $\|\cdot\|_Y = \|\cdot\|_{L^2(\mathbf{B}_t)}$ et Y' son dual

Soit $(\mathbf{v}, p) \in (H^2(\Omega))^2 \times H^1(\Omega)$ satisfaisant le problème décrit en 3.2.2. Alors \mathbf{v} vérifie $\mathbf{v} \in (H^1(\mathbf{B}_t))^2$ et $\mathbf{v}|_{\partial\mathbf{B}_t^{(D)}} = 0$. En effet, en utilisant la condition $\nabla \cdot \mathbf{v} = 0$ et la relation de Green :

$$\begin{aligned} \int_{\mathbf{B}_t} \nabla \cdot \mathbf{v} ds &= \int_{\partial\mathbf{B}_t} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} ds = \int_{\partial\mathbf{B}_t^{(D)}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} ds + \int_{\partial\mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} ds \\ &= \int_{\partial\mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} ds \text{ (car } \mathbf{v} = \mathbf{0} \text{ sur } \partial\mathbf{B}_t^{(D)}) \end{aligned}$$

Comme $\nabla \cdot \mathbf{v} = 0$ sur \mathbf{B}_t , nous vérifions que $\int_{\partial\mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} ds = 0$ et donc que $\mathbf{v} \in X$. D'après 3.1 $\int_{\mathbf{B}_t} p dx = 0$, $p \in Y$.

Soit $\Phi \in X$ une fonction test. En multipliant la première ligne du système

3.1 et en intégrant sur \mathbf{B}_t nous obtenons :

$$\int_{\mathbf{B}_t} (\nabla p - \nabla \cdot (\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T})) \cdot \Phi dx = 0$$

soit, d'après la définition de \mathbf{S} ,

$$\int_{\mathbf{B}_t} \nabla p \cdot \Phi dx - \int_{\mathbf{B}_t} 2\mu(\nabla \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v})) \cdot \Phi dx = \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \mathbf{T}) \cdot \Phi dx \quad (3.3)$$

En introduisant les notations suivantes, nous allons nous rapporter à une formulation classique des équations de Stokes ([Girault, 1979]). Pour cela, introduisons les notations suivantes :

$$\begin{aligned} \forall \mathbf{u}, \mathbf{v} \in X \quad a(\mathbf{u}, \mathbf{v}) &= 2\mu \int_{\mathbf{B}_t} \mathcal{D}(\mathbf{u}) : \mathcal{D}(\mathbf{v}) dx \\ \forall \mathbf{u}, p \in X \times Y \quad b(\mathbf{u}, p) &= - \int_{\mathbf{B}_t} p \nabla \cdot \mathbf{u} dx \end{aligned}$$

En effet, en appliquant la formule de Green¹ au premier terme de la partie gauche de l'équation 3.3, nous obtenons :

$$\begin{aligned} \int_{\mathbf{B}_t} \Phi \cdot \nabla p dx &= - \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \Phi) p dx + \underbrace{\int_{\partial \mathbf{B}_t^{(D)}} \Phi \cdot (p \mathbf{n}) ds}_{= 0 \text{ car } \Phi \in X} + \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \Phi \cdot (p \mathbf{n}) ds \\ &= b(\Phi, p) + \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \Phi \cdot (p \mathbf{n}) ds \end{aligned}$$

En utilisant la formule de Green et la relation :

$$\nabla \cdot (\mathbf{A} \cdot \mathbf{v}) = \mathbf{v} \cdot (\nabla \cdot \mathbf{A}) + \mathbf{A} : \nabla \mathbf{v}$$

où \mathbf{A} est une matrice et \mathbf{v} un vecteur, le terme $\int_{\mathbf{B}_t} 2\mu(\nabla \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v})) \cdot \Phi dx$ de l'équation (3.3) peut s'exprimer en fonction de a

$$2\mu \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v})) \cdot \Phi dx = 2\mu \int_{\mathbf{B}_t} \nabla \cdot (\mathcal{D}(\mathbf{v}) \cdot \Phi) - \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \nabla \Phi dx$$

¹La formule de Green peut être utilisée car \mathbf{B}_t est à bords lipschitziens, $\Phi \in (H^1(\mathbf{B}_t))^2$ et $p \in H^1(\mathbf{B}_t)$.

$$\begin{aligned}
&= \underbrace{2\mu \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(D)}} \mathbf{n} \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v}) \cdot \Phi ds + 2\mu \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{n} \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v}) \cdot \Phi ds}_{= 0 \text{ car } \Phi \in X} \\
&\quad - 2\mu \int_{\mathbf{B}_t} \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \nabla \Phi dx \\
&= 2\mu \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{n} \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v}) \cdot \Phi ds - 2\mu \int_{\mathbf{B}_t} \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \nabla \Phi dx \\
&= 2\mu \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{n} \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v}) \cdot \Phi ds - 2\mu \int_{\mathbf{B}_t} \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \mathcal{D}(\Phi) dx \\
&= 2\mu \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{n} \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v}) \cdot \Phi ds - a(\mathbf{v}, \Phi)
\end{aligned}$$

La relation $\mathcal{D}(\mathbf{v}) : \nabla \Phi = \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \mathcal{D}(\Phi)$ se justifie car l'opérateur \mathcal{D} est symétrique :

$$\begin{aligned}
\mathcal{D}(\mathbf{v}) : \mathcal{D}(\Phi) &= \frac{1}{2} \text{Tr}(\mathcal{D}(\mathbf{v}) \cdot \mathcal{D}(\Phi)^T) \\
&= \frac{1}{2} \text{Tr}(\mathcal{D}(\mathbf{v}) \cdot \frac{1}{2}(\nabla \Phi + \nabla \Phi^T)^T) \\
&= \frac{1}{2} \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \nabla \Phi + \frac{1}{2} \text{Tr}(\mathcal{D}(\mathbf{v}) \cdot \nabla \Phi^T) \\
&= \frac{1}{2} \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \nabla \Phi + \frac{1}{2} \text{Tr}(\nabla \Phi \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v})^T) \\
&= \frac{1}{2} \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \nabla \Phi + \frac{1}{2} \nabla \Phi : \mathcal{D}(\mathbf{v})^T \\
&= \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \nabla \Phi
\end{aligned}$$

En substituant ces égalités dans 3.3, nous avons :

$$a(\mathbf{v}, \Phi) + b(\Phi, p) - \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + 2\mu \mathcal{D}(\mathbf{v})) \cdot \Phi ds = \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \mathbf{T}) \cdot \Phi dx$$

En ajoutant la quantité $\int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \tilde{\mathbf{f}} \cdot \Phi ds$ à chaque membre de cette égalité, nous obtenons :

$$a(\mathbf{v}, \Phi) + b(\Phi, p) - \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \left(\mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + 2\mu \mathcal{D}(\mathbf{v})) - \tilde{\mathbf{f}} \right) \cdot \Phi ds = \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \mathbf{T}) \cdot \Phi dx + \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \tilde{\mathbf{f}} \cdot \Phi ds$$

Au vu des conditions aux bords données en 3.2, on a

$$\int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \left(\mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + 2\mu \mathcal{D}(\mathbf{v})) - \tilde{\mathbf{f}} \right) \cdot \Phi ds = 0$$

Il reste donc :

$$a(\mathbf{v}, \Phi) + b(\Phi, p) = \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \mathbf{T}) \cdot \Phi dx + \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \tilde{\mathbf{f}} \cdot \Phi ds$$

Nous venons de montrer que si $(\mathbf{v}, p) \in (H^2(\Omega))^2 \times H^1(\Omega)$ satisfont le problème fort décrit en 3.2.2 alors elles sont également solutions du problème faible lequel a la même forme que celui défini dans [Girault, 1979, chapitre I, section 4] :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Trouver un couple de fonction } (\mathbf{v}, p) \in X \times Y \text{ vérifiant :} \\ a(\mathbf{v}, \Phi) + b(\Phi, p) = \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \mathbf{T}) \cdot \Phi dx + \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \tilde{\mathbf{f}} \cdot \Phi ds \quad \forall \Phi \in X \\ b(\mathbf{v}, \mu) = 0 \quad \forall \mu \in Y \end{array} \right. \quad (3.4)$$

3.4 Démonstration de l'existence et de l'unicité d'une solution faible

Le passage de la forme forte à la forme faible est motivé par l'existence de nombreux résultats permettant d'étudier le problème sous sa formulation faible. Il existe en effet un théorème général d'existence et d'unicité que nous allons pouvoir utiliser dans notre cas.

3.4.1 Théorème général

Pour démontrer l'existence et l'unicité d'une solution au problème 3.4, nous allons reprendre le théorème suivant, issu de la théorie abstraite développée dans [Girault, 1979] .

Théorème d'existence et d'unicité d'une solution au problème faible :

Soient \tilde{X} et \tilde{Y} deux espaces de Hilbert réels de norme respective $\|\cdot\|_{\tilde{X}}$ et $\|\cdot\|_{\tilde{Y}}$. Soient \tilde{X}' et \tilde{Y}' leurs espaces duaux respectifs. Soit $\langle \cdot, \cdot \rangle$ le produit scalaire de dualité entre \tilde{Y}' et \tilde{Y} .

Soient \tilde{a} et \tilde{b} deux formes linéaires et continues, $\tilde{a}(\cdot, \cdot) : \tilde{X} \times \tilde{X} \mapsto \mathbb{R}$ et $\tilde{b}(\cdot, \cdot) : \tilde{X} \times \tilde{Y} \mapsto \mathbb{R}$.

Nous définissons le problème (Q) comme il suit :

$$(Q) \left\{ \begin{array}{l} \text{Pour } l \text{ donné dans } \tilde{X}' \text{ et } \chi \text{ dans } \tilde{Y}', \text{ trouver un couple de fonction } (\tilde{\mathbf{v}}, \tilde{p}) \in \tilde{X} \times \tilde{M} \text{ vérifiant :} \\ \tilde{a}(\tilde{\mathbf{v}}, \tilde{\mathbf{u}}) + \tilde{b}(\tilde{\mathbf{u}}, \tilde{p}) = \langle l, \tilde{\mathbf{u}} \rangle \quad \forall \tilde{\mathbf{u}} \in \tilde{X} \\ \tilde{b}(\tilde{\mathbf{v}}, \mu) = \langle \chi, \mu \rangle \quad \forall \mu \in \tilde{Y} \end{array} \right.$$

Soient $\tilde{V}(\chi) = \{\tilde{\mathbf{u}} \in \tilde{X} \mid \tilde{b}(\tilde{\mathbf{u}}, \mu) = \langle \chi, \mu \rangle \quad \forall \mu \in \tilde{Y}\}$ et $\tilde{V} = \tilde{V}(0)$.

Si les deux conditions suivantes sont vérifiées

1. \tilde{a} est coercive sur \tilde{V} (i.e. il existe une constante $\alpha > 0$ telle que pour tout $\tilde{\mathbf{u}} \in \tilde{V}$, $\tilde{a}(\tilde{\mathbf{u}}, \tilde{\mathbf{u}}) > \alpha \|\tilde{\mathbf{u}}\|_{\tilde{X}}^2$)
2. $\exists \beta > 0$ tel que
$$\inf_{\mu \in \tilde{Y}} \sup_{\mathbf{u} \in \tilde{X}} \frac{\tilde{b}(\mathbf{u}, \mu)}{\|\mathbf{u}\|_{\tilde{X}} \|\mu\|_Y} \geq \beta$$

alors il existe une unique fonction $\mathbf{v} \in V(\chi)$ telle que $a(\mathbf{v}, \Phi) = \langle l, \Phi \rangle \forall \Phi \in V$ et une unique fonction $p \in Y$ telle que le couple (\mathbf{v}, p) soit l'unique solution du problème (Q).

Démonstration : Nous donnons les grandes lignes de la démonstration ; pour la démonstration complète, se référer à [Girault, 1979].

Un lemme permet de montrer l'existence et l'unicité d'une fonction $\tilde{\mathbf{v}}_0$ vérifiant $\tilde{b}(\tilde{\mathbf{v}}_0, \mu) = \langle \chi, \mu \rangle \forall \mu \in \tilde{Y}$.

Un nouveau problème est alors défini dans \tilde{V} :

$$(Q') \left\{ \begin{array}{l} \text{Trouver une fonction } \tilde{\mathbf{w}} = \tilde{\mathbf{v}} - \tilde{\mathbf{v}}_0 \in \tilde{V} \text{ vérifiant :} \\ \tilde{a}'(\tilde{\mathbf{w}}, \tilde{\mathbf{u}}) = \langle l, \tilde{\mathbf{u}} \rangle - \tilde{a}(\tilde{\mathbf{v}}_0, \tilde{\mathbf{u}}) \forall \tilde{\mathbf{u}} \in \tilde{V} \end{array} \right.$$

En utilisant la condition 1, \tilde{a}' est coercive sur \tilde{V} . L'utilisation du théorème de Lax-Milgram permet de démontrer l'existence et l'unicité de $\tilde{\mathbf{w}} \in \tilde{V}$, solution au problème (Q'). $\tilde{\mathbf{v}} = \tilde{\mathbf{w}} + \tilde{\mathbf{v}}_0$ est alors défini.

L'utilisation du même lemme que ci-dessus permet ensuite de montrer l'existence et l'unicité d'une fonction $\tilde{p} \in \tilde{Y}$ vérifiant $\tilde{b}(\tilde{\mathbf{u}}, \tilde{p}) = \langle l, \tilde{\mathbf{u}} \rangle - \tilde{a}(\tilde{\mathbf{v}}, \tilde{\mathbf{u}}) \forall \tilde{\mathbf{u}} \in \tilde{X}$.

Le couple $(\tilde{\mathbf{v}}, \tilde{p}) \in \tilde{X} \times \tilde{M}$ ainsi construit est l'unique solution au problème (Q).

3.4.2 Application à notre problème

Nous allons appliquer le théorème général à notre situation avec :

- $\tilde{X} = X$, $\tilde{Y} = Y$ et $\tilde{V} = V$.
- $\tilde{a} = a$, $\tilde{b} = b$
- $l \in X'$ définie par $l(\Phi) = \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \mathbf{T}) \cdot \Phi dx + \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \tilde{\mathbf{f}} \cdot \Phi ds$
- $\chi = 0$

X et Y sont bien des espaces de Hilbert réels.

a et b sont bien deux formes linéaires et continues sur leurs ensembles de définition respectifs.

Il suffit donc de démontrer chacune des deux conditions du théorème précédent pour obtenir l'existence et l'unicité d'une solution au problème faible.

Vérification de la condition 1

Nous voulons montrer qu'il existe une constante α telle que pour tout $\mathbf{u} \in V$, $a(\mathbf{u}, \mathbf{u}) > \alpha \|\mathbf{u}\|_X^2$.

Résultats préliminaires

L'inégalité de Korn

L'inégalité de Korn nous prouve que, pour tout domaine ouvert $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ ($n \geq 2$) à bord C_1 par morceau (cf. [Raviart, 1988]), il existe une constante c telle que, pour tout $\mathbf{u} \in (H^1(\Omega))^n$, on ait :

$$\|\mathbf{u}\|_{(H^1(\Omega))^n} \leq c(\|\mathbf{u}\|_{(L^2(\Omega))^n} + \|\mathcal{D}(\mathbf{u})\|_{(L^2(\Omega))^{n \times n}})$$

Cette propriété est également vérifiée avec des hypothèses plus faibles sur la frontière (cf. résultat et démonstration dans [Durán and Muschietti, 2004]).

Sous certaines hypothèses, l'inégalité prend la forme simplifiée suivante

$$\|\nabla \mathbf{u}\|_{(L^2(\Omega))^{n \times n}} \leq c_K \|\mathcal{D}(\mathbf{u})\|_{(L^2(\Omega))^{n \times n}} \quad (3.5)$$

Il suffit, par exemple, que \mathbf{u} appartienne à $(H_0^1(\Omega))^n$ (première inégalité de Korn [Durán and Muschietti, 2004]) ou que u s'annule sur une partie de la frontière de mesure non nulle ([Raviart, 1988, Drenth, 2000]) ou encore que $\int_{\Omega} \frac{\partial \mathbf{u}_i}{\partial x_j} - \frac{\partial \mathbf{u}_j}{\partial x_i} dx = 0$ pour tous $i, j = 1, \dots, n$ (deuxième inégalité de Korn [Durán and Muschietti, 2004]).

Dans l'espace X , les fonctions s'annulent sur $\partial \mathbf{B}_t^{(D)}$ qui, par construction du modèle, est de mesure non nulle. Nous pouvons donc appliquer l'inégalité 3.5.

L'inégalité de Poincaré-Friedrichs

L'inégalité de Poincaré-Friedrichs indique (cf. [Nicaise, 2000]) que pour $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ ouvert borné connexe à bord Lipschitzien, $m \in \mathbb{N}^*$ et V un sous-espace fermé de $H^m(\Omega)$ tel que son intersection avec les polynômes de degré strictement inférieur à m soit réduite à $\{0\}$, il existe une constante c telle que pour tout $\mathbf{u} \in V$

$$\|\mathbf{u}\|_{(H_m(\Omega))^n} \leq c |\mathbf{u}|_{m, (H_m(\Omega))^n}$$

Il en découle que les normes $\|u\|_{(H_1(\Omega))^n}$ et $|u|_{1, (H_1(\Omega))^n}$ sont équivalentes sur tout espace inclus dans $(H_1(\Omega))^n$, dans lequel les fonctions s'annulent sur une partie de la frontière de Ω de mesure non nulle (cf. [Nicaise, 2000]).

Les fonctions de X s'annulent sur $\partial\mathbf{B}_t^{(D)}$, de mesure non nulle, donc il existe $c_P > 0$ tel que :

$$\|\mathbf{u}\|_{(H_1(\mathbf{B}_t))^2} \leq c_P \|\mathbf{u}\|_{1,(H_1(\mathbf{B}_t))^2} = c_P \|\nabla\mathbf{u}\|_{(L^2(\mathbf{B}_t))^{2 \times 2}} \quad \forall \mathbf{u} \in X \quad (3.6)$$

Démonstration de la coercivité Soit $\mathbf{u} \in V$. D'après l'inégalité de Korn (3.5) vérifiée sur X , nous avons $a(\mathbf{u}, \mathbf{u}) = 2\mu \int_{\mathbf{B}_t} \mathcal{D}(\mathbf{u}) : \mathcal{D}(\mathbf{u}) dx \geq 2\mu c_K^{-1} \|\nabla\mathbf{u}\|_{(L^2(\Omega))^{n \times n}}$. L'inégalité de Poincaré-Friedrichs (3.6) vérifiée sur X , montre que $\|\nabla\mathbf{u}\|_{(L^2(\Omega))^{n \times n}} \geq c_P^{-1} \|\mathbf{u}\|_{(H_1(\Omega))^n}$. Nous avons donc $a(\mathbf{u}, \mathbf{u}) \geq 2\mu c_K^{-1} c_P^{-1} \|\mathbf{u}\|_{(H_1(\Omega))^n}$, a est bien coercive.

Vérification de la condition 2

Nous allons démontrer qu'il existe $\beta > 0$ tel que

$$\inf_{\mu \in Y} \sup_{\mathbf{u} \in X} \frac{b(\mathbf{u}, \mu)}{\|\mathbf{u}\|_X \|\mu\|_M} \geq \beta$$

Pour cela nous allons nous inspirer la démarche de [Girault, 1979] qui démontre cette propriété pour $X = (H_0^1)^2$ et vérifier que les résultats restent vrais pour X tel qu'il est défini ici.

Résultats préliminaires Lemme : ([Girault, 1979, lemme 3.2])

Soit $W = \{\mathbf{u} \in H_0^1(\mathbf{B}_t) \mid (\nabla\mathbf{u} \cdot \nabla\mathbf{w}) = 0 \forall \mathbf{w} \in H_0^1(\mathbf{B}_t) \mid \nabla \cdot \mathbf{w} = 0\}$.

L'opérateur divergence est un isomorphisme de W sur Y .

Démonstration de l'inégalité D'après le lemme, l'opérateur divergence est un isomorphisme de W sur Y donc il existe $k > 0$ tel que pour tout $\mathbf{u} \in W$, $\|\nabla \cdot \mathbf{u}\|_Y \geq k \|\mathbf{u}\|_W$ (NB : $\|\cdot\|_W = \|\cdot\|_{H_1(\mathbf{B}_t)}$).

Soit $\phi \in Y$. Il existe $\mathbf{w} \in W$ tel que $\phi = \nabla \cdot \mathbf{w}$ d'où

$$\frac{\langle \phi, \nabla \cdot \mathbf{w} \rangle}{\|\mathbf{w}\|_W} = \frac{\|\phi\|_Y^2}{\|\mathbf{w}\|_W} \geq k \|\phi\|_Y$$

De plus $\mathbf{u} = -\mathbf{w} \in W$ et $b(\mathbf{u}, \mu) = \langle \phi, \nabla\mathbf{w} \rangle$.

$\mathbf{u} \in W \subset H_0^1(\mathbf{B}_t) \subset X$ et vérifie $\frac{b(\mathbf{u}, \mu)}{\|\mathbf{u}\|_X \|\mu\|_M} \geq k$ donc

$$\sup_{\mathbf{u} \in X} \frac{b(\mathbf{u}, \mu)}{\|\mathbf{u}\|_X \|\mu\|_M} \geq k$$

Cette relation est vraie $\forall \phi \in Y$ et k ne dépend pas de ϕ , donc

$$\inf_{\phi \in Y} \sup_{\mathbf{u} \in X} \frac{b(\mathbf{u}, \mu)}{\|\mathbf{u}\|_X \|\mu\|_M} \geq k$$

3.4.3 Résultat

Les hypothèses du théorème d'existence et d'unicité d'une solution au problème (Q) sont vérifiées. Il existe donc un unique couple $(\mathbf{v}, p) \in X \times M$ solution du problème faible.

3.5 Retour à la formulation forte

Nous avons montré que le problème (Q) a une solution unique. Nous allons maintenant revenir au problème initial tel qu'il est décrit en 3.1 et 3.2. Pour cela, il nous faut montrer que la solution du problème 3.4 vérifie 3.1 et 3.2.

3.5.1 Résultat préliminaire

Propriété : Soit ϕ une fonction continue de $L^2(\mathbf{B}_t)$. Si $\int_{\mathbf{B}_t} \psi \phi \, dx = 0 \, \forall \psi \in L_0^2(\mathbf{B}_t)$ alors ϕ est constante sur \mathbf{B}_t .

Démonstration : Raisonnons par l'absurde en supposant ϕ non constante. Il existe alors $(\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2) \in (\mathbf{B}_t)^2$ tels que $\phi(\mathbf{u}_1) > \phi(\mathbf{u}_2)$. ϕ étant continue, il existe $\epsilon > 0$ et $\mathbf{B}_t^{(0)}$ tel que :

- $\mathbf{B}_t^{(inf)} = \{\mathbf{u} \in \mathbb{R}^2 \mid \|\mathbf{u} - \mathbf{u}_2\| < \epsilon\}$ et $\mathbf{B}_t^{(sup)} = \{\mathbf{u} \in \mathbb{R}^2 \mid \|\mathbf{u} - \mathbf{u}_1\| < \epsilon\}$ soient entièrement inclus dans \mathbf{B}_t et d'intersection vide
- $\mathbf{B}_t^{(inf)}, \mathbf{B}_t^{(sup)}$ et $\mathbf{B}_t^{(0)} = \mathbf{B}_t \setminus \{\mathbf{B}_t^{(inf)} \cup \mathbf{B}_t^{(sup)}\}$ forment une partition de \mathbf{B}_t
- $\inf_{\mathbf{B}_t^{(sup)}}(\phi) < \sup_{\mathbf{B}_t^{(inf)}}(\phi)$

Soit $\mathbf{z} \in \mathbf{B}_t$, nous définissons la fonction $\psi_{\mathbf{z}} : \mathbf{u} \rightarrow \max(1 - \frac{\|\mathbf{u} - \mathbf{z}\|}{\epsilon}, 0)$ continue sur \mathbf{B}_t .

Nous définissons maintenant la fonction $\psi = \psi_{\mathbf{u}_1} - \psi_{\mathbf{u}_2}$. Étant donné que $\mathbf{B}_t^{(inf)}$ et $\mathbf{B}_t^{(sup)}$ sont entièrement inclus dans \mathbf{B}_t et distincts, il est clair que $\psi \in L_0^2(\mathbf{B}_t)$.

$$\begin{aligned} \int_{\mathbf{B}_t} \psi \phi \, dx &= \int_{\mathbf{B}_t^{(sup)}} \psi \phi \, dx + \int_{\mathbf{B}_t^{(inf)}} \psi \phi \, dx + \underbrace{\int_{\mathbf{B}_t^{(0)}} \psi \phi \, dx}_{= 0 \text{ par construction de } \mathbf{B}_t^{(0)}} \\ &= 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \int_{\mathbf{B}_t^{(sup)}} \psi_{\mathbf{u}_1} \phi \, dx - \int_{\mathbf{B}_t^{(inf)}} \psi_{\mathbf{u}_2} \phi \, dx \\
& \geq \inf_{\mathbf{B}_t^{(sup)}}(\phi) \int_{\mathbf{B}_t^{(sup)}} \psi_{\mathbf{u}_1} \, dx - \sup_{\mathbf{B}_t^{(inf)}}(\phi) \int_{\mathbf{B}_t^{(inf)}} \psi_{\mathbf{u}_2} \, dx
\end{aligned}$$

D'après la construction de $\mathbf{B}_t^{(inf)}$, $\mathbf{B}_t^{(sup)}$, $\psi_{\mathbf{u}_1}$ et $\psi_{\mathbf{u}_2}$, nous avons $\int_{\mathbf{B}_t^{(sup)}} \psi_{\mathbf{u}_1} \, dx = \int_{\mathbf{B}_t^{(inf)}} \psi_{\mathbf{u}_2} \, dx$ et $\inf_{\mathbf{B}_t^{(sup)}}(\phi) < \sup_{\mathbf{B}_t^{(inf)}}(\phi)$.

Nous déduisons donc que $\int_{\mathbf{B}_t} \psi \phi \, dx > 0$ avec $\psi \in L_0^2(\mathbf{B}_t)$.

Or, d'après les hypothèses données dans l'énoncé de la propriété nous avons $\int_{\mathbf{B}_t} \psi \phi \, dx = 0$

Nous aboutissons ici à une contradiction. L'hypothèse “ ϕ est non constante” est donc fausse.

3.5.2 Vecteur vitesse

Soit $(\mathbf{v}, p) \in X \times M$ satisfaisant le problème faible.

Démonstration de $\nabla \cdot \mathbf{v} = 0$

Nous avons $b(\mathbf{v}, \mu) = 0 \, \forall \mu \in M$. Étant donné que $\mathbf{v} \in X$, $\nabla \cdot \mathbf{v} \in L^2(\mathbf{B}_t)$, nous pouvons appliquer la propriété énoncée ci-dessus et conclure que $\nabla \cdot \mathbf{v}$ est constant sur \mathbf{B}_t .

Comme $\mathbf{v} \in \mathbf{X}$, $\int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} \, ds = 0$. Nous avons donc

$$\begin{aligned}
\int_{\mathbf{B}_t} \nabla \cdot \mathbf{v} \, dx &= \underbrace{\int_{\partial \mathbf{B}_t^{(D)}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} \, ds}_{= 0 \text{ car } \mathbf{v} = 0 \text{ sur } \partial \mathbf{B}_t^{(D)}} + \underbrace{\int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} \, ds}_{= 0 \text{ par définition de } X} = 0
\end{aligned}$$

$\nabla \cdot \mathbf{v}$ étant constant, nous venons donc d'établir que $\nabla \cdot \mathbf{v} = 0$.

Démonstration de $\nabla p - \nabla \cdot (\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}) = 0$

\mathbf{v} et p vérifient

$$a(\mathbf{v}, \Phi) + b(\Phi, p) = \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \mathbf{T}) \cdot \Phi \, dx + \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \tilde{\mathbf{f}} \cdot \Phi \, ds \, \forall \Phi \in X$$

soit, en utilisant le fait que $\mathcal{D}(\mathbf{v})$ est symétrique,

$$2\mu \int_{\mathbf{B}_t} \mathcal{D}(\mathbf{v}) : \nabla \Phi dx - \int_{\mathbf{B}_t} p \nabla \cdot \Phi dx = \int_{\mathbf{B}_t} (\nabla \cdot \mathbf{T}) \cdot \Phi dx + \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \tilde{\mathbf{f}} \cdot \Phi ds \quad \forall \Phi \in X \quad (3.7)$$

Comme $(\mathcal{D}(\mathbf{B}_t))^2 \subset (H_0^1(\mathbf{B}_t))^2 \subset X$, l'égalité ci-dessus est vraie pour toute fonction $\Phi \in (\mathcal{D}(\mathbf{B}_t))^2$. L'égalité ci-dessus implique donc

$$\nabla p - \nabla \cdot (2\mu \mathcal{D}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}) = 0 \quad (3.8)$$

au sens des distributions.

Démonstration des conditions aux bords

La condition $\mathbf{v}|_{\partial \mathbf{B}_t^{(D)}} = 0$ est imposée par la définition de X .

L'autre condition, $\mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + \mathbf{S}(\mathbf{v})) = \tilde{\mathbf{f}}$ sur $\partial \mathbf{B}_t^{(N)}$ peut être retrouvée en appliquant formellement la formule de Green dans 3.7, ce qui donne, $\forall \Phi \in X$,

$$! - \int_{\mathbf{B}_t} (2\mu \nabla \cdot \mathcal{D}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}) \cdot \Phi dx + \int_{\mathbf{B}_t} \nabla p \cdot \Phi dx + \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + 2\mu \mathcal{D}(\mathbf{v})) \cdot \Phi ds = \int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \tilde{\mathbf{f}} \cdot \Phi ds$$

d'où, en utilisant 3.8,

$$\int_{\partial \mathbf{B}_t^{(N)}} \left[\mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + 2\mu \mathcal{D}(\mathbf{v})) - \tilde{\mathbf{f}} \right] \cdot \Phi ds = 0 \quad \forall \Phi \in X$$

soit, formellement, $\mathbf{n} \cdot (-p\mathbf{I} + 2\mu \mathcal{D}(\mathbf{v})) = \tilde{\mathbf{f}}$ sur $\partial \mathbf{B}_t^{(N)}$. Cette condition ne peut être correctement démontrée que si $\mathbf{v} \in (H^2(\mathbf{B}_t))^2$. Dans ce cas, la relation 3.8 nous donne $p \in H^1(\mathbf{B}_t)$. Il est alors possible d'appliquer la formule de Green dans 3.7.

Nous rencontrons ici la principale difficulté pour revenir à la formulation forte : nous avons besoin de faire une hypothèse supplémentaire sur \mathbf{v} . Cette difficulté se retrouve dans tous les problèmes avec des conditions aux bords de type Neumann (cf. [Nicaise, 2000]).

3.6 Conclusion

L'étude mathématique des équations de Stokes nous a permis de montrer l'existence et l'unicité d'une solution dans le cas de la formulation faible du problème. Cette solution est aussi valide pour la formulation forte à condition de faire une hypothèse supplémentaire qui permet d'établir le respect des conditions sur $\partial \mathbf{B}_t^{(N)}$.

En outre, bien que s'appliquant à une version simplifiée de notre modèle, cette étude nous a permis de comprendre et de mesurer l'importance de chaque hypothèse dans la démonstration de l'existence et l'unicité de la solution.

Nous n'avons pas fait la démonstration avec l'équation complète, celle de Navier-Stokes. En effet, cette démonstration, étant donné les conditions aux bords que nous avons², semble beaucoup plus lourde et coûteuse en temps. De ce fait, elle sort des objectifs de notre travail. En outre, les simulations effectuées pour résoudre le problème défini ici complété du terme non linéaire des équations de Navier-Stokes ont donné d'excellents résultats numériques, ce qui nous a permis *a posteriori* de valider les choix dans la définition du problème. Par ailleurs, [Coutand and Shkoller, 2002] proposent une démonstration de l'existence et de l'unicité de la solution d'un problème de Navier-Stokes non stationnaire où l'ensemble des frontières sont libres, les conditions au bord imposent l'égalité entre les forces visqueuses et la tension de surface.

Ces différents résultats montrent que notre modèle est bien défini au plan mathématique, ce qui légitime la recherche de solutions numériques. Ce modèle, qui reprend les composants intervenant dans le remodelage cellulaire, fait référence à nombreux paramètres caractérisant le milieu étudié. La détermination de ces paramètres, que nous allons aborder dans le prochain chapitre, est capitale pour la mise en place de simulations en accord avec les observations.

²Il existe des démonstrations simples de l'existence et l'unicité de solution aux équations de Navier-Stokes lorsque l'on impose une vitesse nulle sur les frontières (cf. [Girault, 1979, Çaglar, 2004]).

4 Déterminations des constantes

4.1 Introduction

Le modèle décrit précédemment fait intervenir plusieurs paramètres caractérisant en particulier le cytoplasme et la membrane. Pour obtenir les simulations présentées plus loin, nous avons dû déterminer les valeurs de chacun d’eux. Or les valeurs de ces paramètres sont généralement inconnues pour les dendrites.

Cependant, certains de ces paramètres sont disponibles dans la littérature pour d’autres types de cellules. Quand ils étaient disponibles, nous nous sommes servis des ordres de grandeurs correspondant à ces données.

D’autres paramètres ne sont pas directement accessibles, y compris pour d’autres types de cellules. Dans ce cas nous avons proposé des valeurs de paramètres compatibles avec la littérature et les connaissances actuelles.

Étant donné que le modèle est bidimensionnel, les coefficients utilisés ne correspondent pas directement à ceux mesurés expérimentalement ou estimés en trois dimensions. Dans ce chapitre, nous distinguons ces deux types de paramètres : selon qu’ils sont mesurés, en 3D, ou selon qu’ils sont donnés en 2D. Ces derniers sont déduits des premiers et appelés coefficients apparents. Dans ce chapitre, ils sont notés en ajoutant “app” en exposant au symbole correspondant au paramètre. Dans les autres chapitres, lorsqu’il n’y a pas d’ambiguïté, nous avons supprimé le “app” en exposant pour alléger la notation.

D’une manière générale les équations utilisées en deux dimensions ont la même forme que les équations en trois dimensions ; seuls les coefficients utilisés changent. Pour évaluer la valeur des coefficients apparents, nous avons fait en sorte que notre modèle soit équivalent sur le plan énergétique à un modèle 3D obtenu par extrusion sur $1\mu m$ du plan 2D, c’est-à-dire que le domaine \mathbf{B}_t soit équivalent à la tranche de dendrite Ω représentée sur la figure 2.2 sous l’hypothèse que la partie de dendrite est rectiligne selon l’axe des côtes.

Les unités de références sont la seconde (s), le micromètre (μm) et le pico Newton (pN) . Les autres unités se déduisent de celles-ci. Par exemple les pressions sont exprimées en pico-Newton par micromètre carré, c’est-à-dire en Pascal. Le tableau 4.1 donne la correspondance entre les unités des grandeurs utilisées dans le modèle 2D et celle des grandeurs équivalentes dans le domaine 3D correspon-

dant (obtenu par extrusion de \mathbf{B}_t sur $1\mu m$).

Grandeur	unité en 2D	unité en 3D
Vitesse	$\mu m.s^{-1}$	$\mu m.s^{-1}$
Force surfacique, pression	$pN.\mu m^{-1}$	Pa
Force volumique	$pN.\mu m^{-2}$	$pN.\mu m^{-3}$
Coefficient de tension	$\mu g.\mu m.s^{-2}$	$\mu g.s^{-2} = 10^{-9}J.m^{-2}$
Module de flexion	$\mu g.\mu m^3.s^{-2}$	$\mu g.\mu m^2.s^{-2} = 10^{-21}J$
Coefficient du tenseur \mathbf{T} , k_{Act}	$pN.\mu m^{-1}$	Pa
Coefficient de viscosité	$pN.\mu m^{-1}.s$	$Pa.s$

TAB. 4.1: Conversion entre les unités apparentes et les unités en 3D
Les unités apparentes sont exprimées dans le système d'unité du modèle et les unités en 3D sont exprimées dans le système d'unité usuel.

4.2 Valeurs d'origine expérimentale

4.2.1 Module de flexion

Ce coefficient a beaucoup été étudié pour l'érythrocyte par micro-succion à l'aide de micro-pipette [Evans and La Celle, 1975, Evans and Skalak, 1980, Waugh and Bauserman, 1995, Hwang and Waugh, 1997]. Dans tous les cas les valeurs estimées se situent dans l'intervalle $10^{-20} - 10^{-19}$ J.

L'énergie de flexion de la membrane correspondant à la tranche de dendrite Ω est égale à $\frac{k_f}{2} \int_{\partial\Omega_1} (C - C_0)^2 da^1$. Dans notre modèle, ce même terme énergétique est $\frac{k_f^{app}}{2} \int_{\partial B_t^{(m)}} (C - C_0)^2 ds$. Ces deux termes doivent être exprimés dans la même unité et avoir la même valeur. On a donc $[k_f^{app}] = ML^3T^{-2}$. Pour obtenir k_f^{app} il suffit d'intégrer k_f sur l'épaisseur extrudée. D'où $k_f^{app} = \int_{\text{épaisseur}} d'\Omega k_f dz = k_f \cdot 1\mu m$ soit $k_f^{app} = 2 \cdot 10^2 \mu g \cdot \mu m^3.s^{-2}$ d'après [Waugh and Bauserman, 1995].

4.2.2 Tension de membrane

La tension de membrane a également été étudiée en détail pour l'érythrocyte par micro-succion [Hochmuth and Waugh, 1987, Needham and Hochmuth, 1992] ou par pinces optiques [Hénon et al., 1999, Lenormand et al., 2001]. Elle a aussi été mesurée par micro-succion sur des neutrophiles [Needham and Hochmuth, 1992, Lelièvre et al., 1995] et sur des leucocytes [Evans and Yeung, 1989, Lelièvre et al., 1995].

¹Le terme de courbure Gaussienne (ou courbure totale) n'apparaît pas dans l'expression de l'énergie car Ω ne change pas le type topologique au cours des déformations considérées. D'après le théorème "Egregium" de Gauss, nous savons que deux surfaces isométriques ont la même courbure de Gauss. Il n'y a donc pas variation de la courbure totale; d'où l'absence d'un tel terme dans le Lagrangien.

Les valeurs estimées varient entre 4 et $36 \cdot 10^{-6} J \cdot m^{-2}$. La tension de membrane a également été mesurée pour des neurones de mollusque (limnée des étangs), au niveau du corps cellulaire, dans des conditions expérimentales particulières. Selon la préparation des cellules, la tension de membrane varie de 0.04 à 0.4 mNm^{-1} [Dai et al., 1998].

En procédant de la même façon que dans 4.2.1, nous exprimons l'énergie de tension en trois dimensions $\int_{\partial\Omega} \lambda \frac{\Delta A}{A} dA$ et dans le modèle à deux dimensions $\int_{\partial B_t^{(m)}} \frac{\lambda^{app}}{2} \left\| \frac{\partial \mathbf{r}_m}{\partial s} \right\| ds$. Il en résulte que $[\lambda^{app}] = MLT^{-2}$ et $\lambda^{app} = \lambda \cdot 1\mu m$ soit $\lambda^{app} = 4.8 \cdot 10^3 \mu g \cdot \mu m \cdot s^{-2}$ si l'on prend pour λ la valeur publiée par Lenormand [Lenormand et al., 2001].

4.2.3 Densité massique et viscosité du cytoplasme

Nous considérons le cytoplasme du dendrite comme un fluide visqueux en accord avec les observations de Elson [Elson, 1988]. Ce fluide est essentiellement composé d'eau, de protéines, de structures subcellulaires et de filaments d'actine. Ces derniers étant très minoritaires en terme de volume, la masse volumique du cytoplasme peut être considérée égale à celle de l'eau.

La viscosité du cytoplasme et de son cytosquelette n'a pas été mesurée dans une dendrite. Boal ([Boal, 2002]) indique que la viscosité du cytoplasme d'une cellule se situe entre 1 et $250 Pa \cdot s$.

L'énergie viscoélastique du cytoplasme vaut $\int_{\Omega} (\mu (\nabla \mathbf{v})^T) : \nabla \mathbf{v} dx$. En deux dimensions c'est $\int_{\mathbf{B}_t} (\mu^{app} (\nabla \mathbf{v})^T) : \nabla \mathbf{v} da$. On en déduit donc que $[\mu^{app}] = M \cdot T^{-1}$ et qu'à $\mu = 200 Pa \cdot s$ correspond $\mu^{app} = 200 \mu g s^{-1}$.

Nom	Unité	Variabile	Ordre de grandeur	Référence
densité	$\mu g \cdot \mu m^{-3}$ $10^6 kg \cdot l^{-1}$	ρ	$\left\{ \begin{array}{l} \text{eau : } 10^{-6} \mu g \mu m^{-3} = 1 kg \cdot l^{-1} \\ \text{actine : } 10^{-6} \mu g \mu m^{-3} \end{array} \right.$	[Wagner et al., 1999]
coefficient de viscosité	$\mu g \cdot \mu m^{-1} \cdot s^{-1}$ $Pa \cdot s$	μ_0	1 – 250 Pa.s 100 Pa.s	[Boal, 2002] [Karcher et al., 2003]
tension de membrane	$\mu g \cdot s^{-2}$	λ	$24 \pm 3 \mu Nm^{-1} = 2.4 \cdot 10^4 \mu g \cdot s^{-2}$ $32 \mu Nm^{-1} = 3.2 \cdot 10^4 \mu g \cdot s^{-2}$ $35 - 36 \pm 9 \mu Nm^{-1} = 3.5 - 3.6 \cdot 10^4 \mu g \cdot s^{-2}$ $4 - 15 \cdot 10^{-6} Jm^{-2} = 4 - 15 \cdot 10^3 \mu g \cdot s^{-2}$ $4.8 \cdot 10^{-6} Jm^{-2} = 4.8 \cdot 10^3 \mu g \cdot s^{-2}$ $3.5 \cdot 10^{-5} Jm^{-2} = 3.5 \cdot 10^4 \mu g \cdot s^{-2}$ $2 \cdot 10^{-19} J = 2 \cdot 10^2 \mu g \cdot \mu m^2 \cdot s^{-2}$	[Needham and Hochmuth, 1992, neutrophile au repos] [Lelièvre et al., 1995, neutrophile au repos] [Evans and Yeung, 1989, Lelièvre et al., 1995, leukocyte] [Discher et al., 1994, Hochmuth and Waugh, 1987, Evans and La Celle, 1975] [Lenormand et al., 2001] [Needham and Hochmuth, 1992] [Waugh and Bauserman, 1995, Strey et al., 1995, Hwang and Waugh, 1997, Scheffer et al., 2001] [Evans and Skalak, 1980]
module de flexion de la membrane	$\mu g \cdot \mu m^2 \cdot s^{-2}$	k_f	$10^{-20} - 10^{-19} J = 10^1 - 10^2 \mu g \cdot \mu m^2 \cdot s^{-2}$	[Karcher et al., 2003]
amplitude de la force interne	$0.5 - 1000 pN = 10^3 \mu g \cdot \mu m \cdot s^{-2}$	k_{Force}	$0.5 - 10 pN = 0.5 \cdot 10^3 - 10^4 \mu g \cdot \mu m \cdot s^{-2}$	[Karcher et al., 2003]
nombre de Reynolds		Re	$10^{-7} - 10^{-5}$	Le nombre de Reynolds est égal à $\frac{\rho v L}{\mu}$ où ρ , v , L et μ représentent les valeurs caractéristiques de la densité massique, du module de la vitesse, des dimensions du système et de la viscosité dans le système étudié.

TAB. 4.2: Paramètres de simulation

4.3 Constantes estimées

4.3.1 Coefficients des fonctions phénoménologiques

Certains phénomènes sont mal connus et aucune loi physique n'existe pour les caractériser. Cependant nous disposons d'observations qui permettent de donner des tendances (on sait par exemple que la tension de membrane décroît avec la densité de membrane). Nous avons choisi de rendre compte de ces phénomènes par une fonction phénoménologique dont les paramètres sont déterminés à partir de données expérimentales (*e.g.* relation entre la tension et la densité de membrane [Needham and Hochmuth, 1992]) ou de façon à obtenir un bon comportement du modèle (*e.g.* relation entre le cisaillement et le temps caractéristique d'adaptation de la courbure de repos).

Nous avons choisi de représenter les fonctions phénoménologiques par les sigmoïdes ϕ et ψ (illustrés avec une variable fictive ξ) :

$$\phi(\xi) = \frac{2\tilde{\xi}^{k_x}}{1 + \tilde{\xi}^{k_x}} \quad (4.1)$$

$$\psi(\xi) = \frac{2}{1 + \tilde{\xi}^{k_x}} \quad (4.2)$$

où $\tilde{\xi} = \frac{\xi}{\xi_0}$ et où les paramètres ξ_0 et k_ξ caractérisent respectivement le seuil où les fonctions valent 1 et la pente en $\xi = 1$ (point d'inflexion). ϕ est croissante de 0 à 2 et ψ décroissante de 2 à 0^{2, 3}.

Relation entre la tension et la densité de membrane

ρ_{m0} représente la densité normale de membrane, pour laquelle la tension de membrane est égale à sa valeur de repos. Étant donné qu'il n'existe pas de mesure de ce paramètre et que le lien entre ρ et λ est seulement phénoménologique, nous avons fixé $\rho_{m0} = 1$.

La raideur de pente, caractérisée par $k_{\rho_m} = 2$ donne une pente très douce, compatible avec les observations [Needham and Hochmuth, 1992].

Temps d'adaptation de la courbure de repos

Nous étudierons dans le chapitre 8 différents mécanismes pour la modification de la courbure de repos. Le temps caractéristique d'adaptation de la courbure

²Le coefficient 2 dans l'expression de ϕ et ψ reflète notre choix de privilégier la caractérisation de la situation "normale", lorsque $\xi = \xi_0$ $\phi(\xi) = \psi(\xi) = 1$, plutôt qu'avoir, par exemple, des fonctions normalisées variant sur un intervalle unitaire.

³Dans notre modèle, les valeurs extrémales 0 et 2 ne sont jamais atteintes car les variables ayant le rôle de x sont strictement positives et finies.

de repos τ_{C_0} sera défini ainsi :

$$\frac{1}{\tau_{C_0}} = \beta_0 \frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$$

Le choix des grandeurs α et α_0 sera détaillé au chapitre 8. $\frac{2}{\beta_0}$ est la valeur minimale que peut prendre τ_{C_0} . En l'absence de données à son sujet, nous avons décidé de tester le modèle en choisissant β_0 (exprimé en secondes) dans l'ensemble $\{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\}$, qui contient les valeurs présentant un intérêt à l'échelle de temps de nos simulation (60 secondes au maximum).

4.3.2 Amplitude et support de l'activité de l'actine

Nous avons posé comme conditions sur f_{Act}

- d'être suffisamment continue et dérivable,
- de refléter une distribution d'activité concentrée et paramétrable.

Le choix de :

$$f_{Act}(x, y, t) = e^{-\frac{(x-x_0)^2}{l_x^2} - \frac{(y-y_0)^2}{l_y^2}} \cdot \chi(t) \quad (4.3)$$

où

$$\chi(t) = \frac{t^3}{t_0^3 + t^3} e^{a \cdot t^b} \quad (4.4)$$

répond à ces critères. Cette fonction est C^∞ en espace et permet d'ajuster la forme du support de la force en modifiant le rapport $\frac{l_x}{l_y}$ et sa localisation à l'aide de x_0 et y_0 . La fonction χ permet de rendre compte d'une mise en charge progressive (terme fractionnaire) ajusté par t_0 et de diminuer progressivement l'amplitude du signal (terme exponentiel avec $a < 0$). La figure 4.1 montre le profil de la fonction χ sur 60 secondes pour t_0 , a et b valant respectivement 8, 10^{-17} et 10.

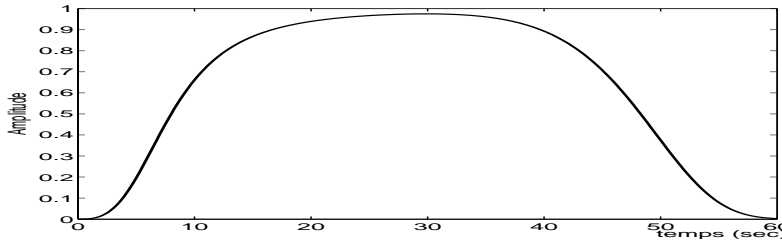


FIG. 4.1: Représentation de $\chi(t)$

L'intervalle de temps s'étend de 0 à 60s. Les paramètres t_0 , a et b valent respectivement 8, 10^{-17} et 10.

En outre, le tenseur \mathbf{T} qui reflète l'activité de l'actine correspond à une force volumique interne valant $\nabla \cdot \mathbf{T}$. L'amplitude maximale de cette force est

$$\max_{\mathbf{B}_t} \left\| \nabla \cdot \left(k_{Act} e^{-\frac{(x-x_0)^2}{l_x^2} - \frac{(y-y_0)^2}{l_y^2}} \cdot \mathbf{u} \otimes \mathbf{u} \right) \right\| = \max_{\mathbf{B}_t} \left\| \nabla \cdot \left(k_{Act} e^{-\frac{(x-x_0)^2}{l_x^2} - \frac{(y-y_0)^2}{l_y^2}} \cdot \begin{bmatrix} u_1^2 & u_1 u_2 \\ u_1 u_2 & u_2^2 \end{bmatrix} \right) \right\|$$

Or $\mathbf{u} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$ donc

$$\begin{aligned} \max_{\mathbf{B}_t} \left\| \nabla \cdot \left(k_{Act} e^{-\frac{(x-x_0)^2}{l_x^2} - \frac{(y-y_0)^2}{l_y^2}} \cdot \mathbf{u} \otimes \mathbf{u} \right) \right\| &= k_{Act} \cdot \max_{\mathbf{B}_t} \left\| \nabla \cdot \left(e^{-\frac{(x-x_0)^2}{l_x^2} - \frac{(y-y_0)^2}{l_y^2}} \cdot \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \right) \right\| \\ &= k_{Act} \cdot \max_{\mathbf{B}_t} \left\| \frac{0}{\frac{\partial(e^{-\frac{(x-x_0)^2}{l_x^2} - \frac{(y-y_0)^2}{l_y^2}})}{\partial y}} \right\| \\ &\leq \frac{2k_{Act}}{l_y} \cdot \max_{y \in \mathbb{R}} \left| \frac{(y-y_0)}{l_y} e^{-\frac{(y-y_0)^2}{l_y^2}} \right| = \frac{2\sqrt{2}e^{-1/2}}{l_y} k_{Act} \end{aligned}$$

Ce maximum est atteint pour $x = x_0$, $y = y_0 \pm \frac{\sqrt{2}}{2}l_y$.

Dans les simulations que nous présentons nous avons utilisé $l_y = 1$ et $y_0 = 1$. Dans ce cas $\frac{2\sqrt{2}e^{-1/2}}{l_y} \simeq 1.7$ et le maximum est atteint au point $(x = 0, y \simeq 0.3)$ qui, selon toute vraisemblance, appartient à $\mathbf{B}_t \forall t \in [0, 60]$. Ainsi k_{Act} représentera l'ordre de grandeur de l'amplitude maximale de la force volumique générée par l'actine.

En accord avec les travaux de [Karcher et al., 2003], nous avons choisi k_{Act} dans l'intervalle $0.5 - 10 pN \mu m^{-2}$.

4.4 Conclusion

Nous venons de fixer les valeurs pour les paramètres du modèle. L'absence de valeurs mesurées sur le neurone au niveau des dendrites nous contraint à adapter celles relevées pour d'autres types de cellules. La table 4.2 rassemble les valeurs d'origine expérimentale. Lorsque nous ne disposons que d'observations qualitatives, nous avons utilisé des fonctions phénoménologiques reproduisant un comportement compatible avec les données expérimentales.

Le modèle est ainsi entièrement défini au niveau théorique. Afin d'être opérationnel, il doit être mis en place au niveau informatique, ce que nous décrivons dans le prochain chapitre.

5 Mise en place des simulations

5.1 Introduction

Dans ce chapitre nous indiquons comment nous avons procédé pour obtenir des simulations numériques à partir du modèle décrit et étudié dans les chapitres précédents.

Dans un premier temps, nous précisons les matériels et les méthodes utilisés et expliquons les raisons de nos choix. Nous détaillons ensuite le développement de scripts, effectué pour étendre les capacités du logiciel utilisé afin de prendre en compte les spécificités du modèle. Après quoi, nous évoquerons les difficultés rencontrées lors la mise en place de ces scripts. Pour finir nous montrerons les tests effectués pour valider numériquement le modèle et les simulations.

5.2 Outils et matériel utilisés

5.2.1 Méthode de résolution

Pour simuler des expériences à l'aide de notre modèle, nous avons choisi de résoudre le système d'équations différentielles et algébriques par la méthode des éléments finis. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir travailler naturellement sur des maillages, et donc des géométries, complexes. Un autre atout de cette approche est qu'il existe de nombreux logiciels éprouvés implémentant cette méthode. L'un des choix de cette thèse était de limiter la partie développement¹, aussi l'utilisation d'un logiciel performant et fiable comme base des calculs était primordiale.

Avant d'arrêter ce choix, nous avons exploré d'autres directions. En particulier des méthodes fondées sur les différences finies et les *level set* ont retenu notre attention. L'absence d'offre logicielle aboutie nous poussé à écarter cette approche pour cette étape.

¹Nous avons développé en DEA [Huc, 2001] un noyau de résolution élémentaire d'équations aux dérivées partielles. Compte tenu de cette expérience, en particulier au temps passé à développer/tester/valider notre logiciel, et de la disponibilité de logiciels validés et performants nous avons décidé d'orienter cette thèse vers les aspects de modélisation au détriment de la partie développement.

5.2.2 Logiciel

Parmi l'offre des logiciels de résolution de système d'équations par la méthode des éléments finis, nous avons retenu le logiciel FEMLAB[©]. Nous avons utilisé la version 2.3. Les arguments qui ont guidé notre choix sont :

- les performances et la fiabilité
- la flexibilité : il est possible d'entrer une grande variété d'équations, éventuellement couplées ; différents algorithmes de résolutions, généraux ou adaptés à des cas spécifiques, sont disponibles ; une gamme d'éléments sont disponibles, il est également possible d'en définir de nouveaux.
- la transparence : basé sur MATLAB[©] dans ses premières versions, aujourd'hui toujours compatible avec ce dernier, ce logiciel permet d'accéder aux structures de données² qu'il utilise pour résoudre le système. Ainsi, il est possible de mener la résolution pas à pas, de contrôler chaque étape, voire de remplacer une procédure utilisée normalement par le logiciel par une procédure développée au sein de l'équipe.

5.2.3 Matériel

Les calculs ont été effectués sur des ordinateurs personnels fonctionnant sous Linux, dotés d'un processeur de type Pentium[®] 4 (fréquence comprise entre 2.4 et 2.6 Ghz), dotés de 1 à 1.5 Go de mémoire vive et de 2 à 4 Go de mémoire virtuelle.

A titre indicatif, la simulation de 60 secondes d'expérience sur une géométrie fine ($N=41$ cf. 5.5.1 pour plus de précision) avec un pas de temps de l'ordre de 0.02 sec demande environ 100h de calcul.

5.3 Programmation

Certes, l'objectif a été de minimiser le temps passé au développement, il a cependant été nécessaire d'y consacrer un certain temps, afin d'adapter le logiciel utilisé à notre projet. En particulier il a fallu gérer la déformation du domaine \mathbf{B}_t au cours du temps, définir le rayon de courbure sur les frontières ainsi que les dérivées par rapport à la longueur d'arc.

²Dans les toutes premières versions les sources des algorithmes de résolution étaient également accessibles. Ce n'est plus vrai maintenant mais les algorithmes sont très bien documentés.

5.3.1 Caractéristiques utilisées

Variables et éléments associés

Nous avons utilisé des éléments triangulaires de type Lagrange pour chacune des variables. Nous donnons dans la table 5.1, pour chaque variable, l'ordre des éléments utilisés.

Toutes ces variables ne sont pas incluses dans le système d'équation résolu par FEMLAB[©]. Cependant il est nécessaire de les définir comme variables pour pouvoir les utiliser dans le système d'équation. Par exemple la courbure de la frontière n'est pas définie dans FEMLAB[©]. La variable C , définie sur la frontière, permet de stocker, en chacun des points de la frontière, la valeur de la courbure est calculée par une procédure que nous avons programmée. De même FEMLAB[©] ne donne pas accès à la dérivée par rapport à la longueur d'arc des variables définies sur la frontière. Nous avons donc défini des variables pour stocker les valeurs de ces dérivées, que nous calculons.

Variable	Domaine de définition	type	ordre	description
v_1, v_2	\mathbf{B}_t	Lagrange	3	vitesse selon les abscisses et les ordonnées
p	\mathbf{B}_t	Lagrange	2	pression dans le fluide
$\lambda_{v_1}, \lambda_{v_2}$	$\partial\mathbf{B}_t$	Lagrange	3	multiplicateurs de Lagrange utilisés pour fixer les conditions aux limites de u et v en formulation faible (sur la frontière libre).
C	$\partial\mathbf{B}_t^{(m)}$	Lagrange	2	courbure de la frontière
C_0	$\partial\mathbf{B}_t^{(m)}$	Lagrange	1	courbure de repos de la frontière
\dot{C}, \dot{C}_0	$\partial\mathbf{B}_t^{(m)}$	Lagrange	1	dérivées par rapport à la longueur d'arc de la courbure et de la courbure de repos
$(C - \ddot{C}_0)$	$\partial\mathbf{B}_t^{(m)}$	Lagrange	1	dérivée seconde par rapport à la longueur d'arc de la différence entre le courbure et la courbure de repos.
ρ_m	$\partial\mathbf{B}_t^{(m)}$	Lagrange	1	densité de membrane
$\dot{\rho}_m$	$\partial\mathbf{B}_t^{(m)}$	Lagrange	1	dérivée par rapport à la longueur d'arc de la densité

TAB. 5.1: Liste des variables et éléments utilisés

Maillage du domaine

Le maillage du domaine \mathbf{B}_t est effectué par la procédure standard de FEMLAB[©]. Les paramètres passés à cette procédure sont récapitulés dans la table 5.2.

En pratique la taille des éléments de maillage est nettement inférieure à la borne donnée dans la table inférieure La taille des éléments doit être inférieure ou

Paramètre	Valeur
taille maximale des éléments du maillage	$1\mu m$
taux de croissance du maillage	1.1
optimisation de la qualité du maillage	oui

TAB. 5.2: Paramètres du maillage

égale à celle des segments qui définissent la frontière (cf. 5.3.2). Sur la frontière $\partial\mathbf{B}_t^{(3)}$, à $t=0$, ces segments mesurent environ $0.4\mu m$ pour une définition de la membrane correcte (cf. 5.5.1). Sur la frontière $\partial\mathbf{B}_t^{(2)}$, dans les mêmes conditions, ils mesurent $1.4\mu m$.

Le taux de croissance du maillage, compris entre 1 et 2, indique le rapport maximal des longueurs de deux arêtes voisines.

La qualité d'un élément du maillage est définie par le nombre $\frac{4\sqrt{3}a}{h_1^2+h_2^2+h_3^2}$, où a désigne l'aire du triangle, h_1 , h_2 et h_3 la longueur de chacun des côtés. Ce nombre varie entre 0 (très mauvais élément - plat) et 1 (excellent élément - équilatéral).

Le maillage initial est optimisé par déplacement des sommets qui n'appartiennent pas à la frontière vers le centre de masse formé par les éléments adjacents. Lors des simulations, nous avons mesuré la qualité du maillage qui reste comprise entre 0.7 et 1 et vaut en moyenne 0.95. La qualité étant considérée comme acceptable à partir de 0.6 (cf. [Femlab, 2001]), ceci correspond à une excellente qualité de maillage.

Algorithme de résolution du système

Pour résoudre les problèmes dynamiques, nous avons utilisé l'algorithme "fl-dae" (spécialisé dans la résolution d'équations différentielles et algébriques) implémenté dans FEMLAB[©]. Il est basé sur la méthode BDF (backward differentiation formula³) d'ordre 2. Nous l'avons utilisé en fixant la tolérance de l'erreur absolue à 0.001.

Pour les problèmes stationnaires, nous utilisons la procédure femnlin de FEMLAB[©]. Elle est fondée sur une méthode de Newton amortie⁴.

³Le principe de cette méthode est le suivant : étant donné l'ordre de la méthode, $k \geq 1$, et une équation différentielle $\frac{\partial u}{\partial t}(t) = f(t)$, la solution au temps t_{n+1} est donnée par la relation $u(t_{n+1}) = q(t_{n+1})$ où q est un polynôme de degré k vérifiant :

- $q(t_i) = u(t_i) \forall i \in [n - k + 1, n]$
- $\frac{\partial q}{\partial t}(t_{n+1}) = f(t_{n+1})$

⁴Étant donnée une solution initiale, U_0 et une fonction L définissant une contrainte $L(U) = 0$, la méthode de Newton définit une nouvelle estimation de la solution, $U_0 + \delta U$ où $\delta U = \frac{\partial L}{\partial U}(U_0)$. Ce procédé est itéré jusqu'à l'obtention d'un résultat satisfaisant ou l'abandon du calcul.

Conditions aux bords

Les conditions aux bords de type Dirichlet, Neumann et mixte sont directement gérées par FEMLAB[©]. Il est également possible de définir des conditions en formulation faible. Nous en avons besoin pour prendre en compte la membrane dans le bilan des forces à la frontière du cytoplasme. Pour cela il est nécessaire de définir des multiplicateurs de Lagrange, λ_{v_1} et λ_{v_2} utilisés par le logiciel pour fixer les conditions dans ce cas. La condition sur l'intégrale de pression (cf. 2.3.1) ne pouvant pas être directement traitée par le logiciel, nous avons imposé que la pression soit nulle sur la frontière 1. Ces deux conditions ne sont pas exactement équivalentes mais cette façon de procéder s'est avérée convenir.

5.3.2 Géométrie utilisée et algorithme de mise à jour

La déformation du domaine en cours de simulation n'est pas gérée par FEMLAB[©]. Nous avons donc mis au point une méthode de mise à jour de la géométrie au cours du temps.

La première étape consiste à définir la géométrie de départ comme un polygone déterminé par un nombre "important" de sommets. Au cours de la simulation, la position de chaque sommet sera mise à jour régulièrement et la géométrie sera définie comme étant le polygone délimité par ces sommets.

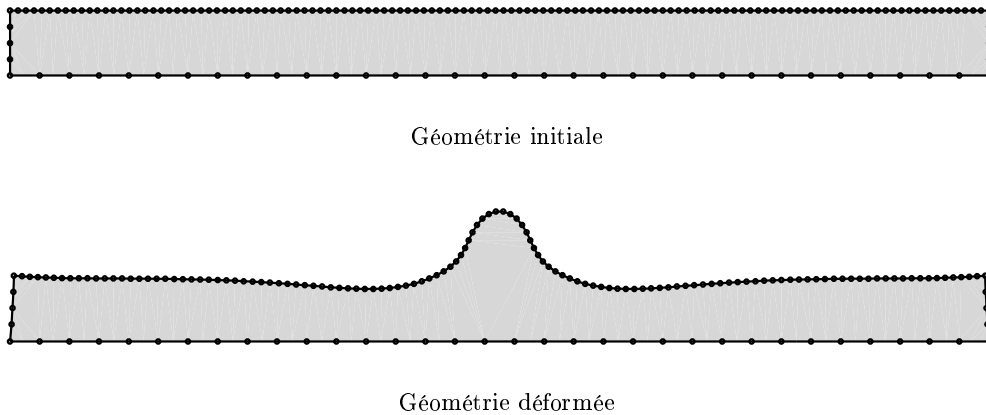


FIG. 5.1: Évolution de la géométrie au cours des simulations

Dans la figure 5.1, les sommets du polyèdre sont très rapprochés sur la frontière supérieure dont on étudie le déplacement. Cela permet de capturer correctement la formation de la protrusion centrale.

Dans les méthodes de Newton amorties, l'estimation de la solution est donnée par $U_0 + \lambda \cdot \delta U$ avec $0 < \lambda \leq 1$. Le coefficient λ est choisi de façon à minimiser $L(U_0 + \lambda \cdot \delta U)$.

Étant donné un pas de temps Δt , l'algorithme de résolution du système sur une géométrie variable est le suivant :

1. Résolution du système d'équations sur géométrie fixe⁵
2. Mise à jour de la géométrie en fonction du déplacement $\Delta t \cdot \mathbf{v}$ pour créer la géométrie $\mathbf{B}_{t+\Delta t}$. Maillage de $\mathbf{B}_{t+\Delta t}$.
3. Interpolation des valeurs des variables sur le nouveau maillage.⁶
4. Mise à jour et calcul des variables de frontière : calcul de la courbure, des dérivées par rapport à la longueur d'arc et mise à jour de la densité de masse.
5. Incrémentation du pas de temps puis retour en 1. tant que l'on n'est pas à la fin de la simulation.

Ceci correspond à un schéma d'Euler d'ordre 1 explicite pour le temps. Il existe des méthodes bien plus performantes. Cependant leur mise en place aurait demandé un énorme travail de programmation, très en dehors des objectifs de la thèse.

5.3.3 Calcul de la courbure

Soient P_{i-1} , P_i et P_{i+1} trois points successifs⁷ de la frontière de \mathbf{B}_t , extrémités des segments définissant la géométrie de \mathbf{B}_t . Si le maillage est fin par rapport à la taille de ces segments, il peut utiliser des points intermédiaires marqués par des croix (x) sur la figure 5.2.

Nous allons illustrer le calcul de la courbure aux noeuds de la géométrie par celui de la courbure au point P_i :

⁵Étant donnée la valeur du nombre de Reynolds (10^{-5}) nous pouvons considérer que les déformations correspondent à une succession d'états stationnaires. Il suffit donc, à chaque pas de temps, de chercher la solution du problème stationnaire. Par souci de vérification, nous avons cependant également procédé en calculant la solution du problème dynamique sur un intervalle de temps correspondant au pas de temps. Cette méthode est beaucoup plus lourde en temps de calcul et en mémoire. Comme attendu, les deux méthodes donnent des résultats semblables.

⁶La mise à jour des coordonnées des points du maillage a pour effet de transporter les noeuds donc les valeurs des grandeurs définies dans la géométrie. Dans l'équation 2.2, le terme de transport de v_1 et v_2 dans un champ de vitesse incompressible $\rho(\mathbf{v} \cdot \nabla)\mathbf{v}$ est donc redonnant avec ce déplacement. Ainsi les valeurs de v_1 et v_2 interpolées sur le nouveau maillage, qui serviront de conditions initiales au pas de temps suivant, ne sont pas exactes. Cependant, étant donnée la très faible valeur du nombre de Reynolds, nous avons vu que le système passe d'un état quasi stationnaire à un autre. Compte tenu de l'unicité de la solution du problème, les conditions initiales pour le champ de vitesse n'affectent pas la solution à l'état stationnaire. Pour de telles valeurs du nombre de Reynolds, le terme de transport est quasi-négligeable. Il est cependant maintenu dans l'équation pour des raisons numériques.

⁷supposés deux à deux distincts, dans le cas contraire la géométrie n'est pas correctement définie.

- Le test du produit vectoriel $\overrightarrow{P_i P_{i-1}} \wedge \overrightarrow{P_i P_{i+1}}$ permet de savoir si les points P_{i-1} , P_i et P_{i+1} sont alignés, auquel cas la courbure est nulle.
- Dans le cas contraire, on détermine l'unique point C équidistant aux trois points P_{i-1} , P_i et P_{i+1} . La valeur absolue de la courbure est égale à $\frac{1}{\|CP_i\|}$. Le signe de la courbure est donné par le signe du produit scalaire $\mathbf{n} \cdot \overrightarrow{P_i C}$ où \mathbf{n} est le vecteur porté par la bissectrice de l'angle $\widehat{P_{i-1} P_i P_{i+1}}$ et orienté vers l'intérieur de \mathbf{B}_t .

Les points intermédiaires utilisés pour le maillage à l'intérieur des segments étant alignés, il est exclu d'y calculer la courbure comme précédemment. Cela introduirait des plages où la courbure serait brusquement nulle. Nous avons choisi de faire évoluer la courbure en ces points par interpolation linéaire des valeurs calculées aux extrémités des segments.

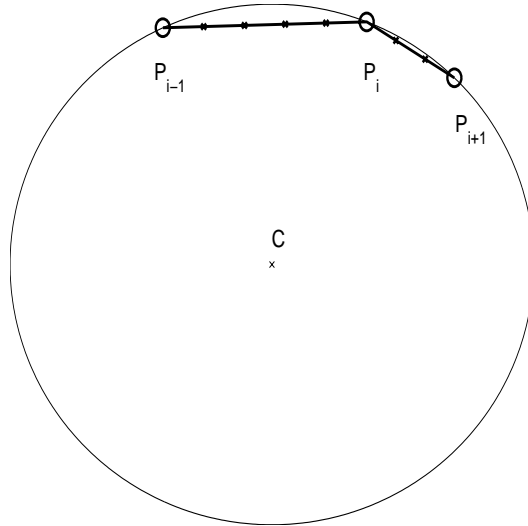


FIG. 5.2: Calcul de la courbure sur la frontière de \mathbf{B}_t

Représentation d'une fraction de la frontière en trait épais, déterminé par deux segments. Les sommets marqués par un rond délimitent les segments tandis que ceux marqué par une petite croix sont des sommets intermédiaires utilisés par le maillage.

5.3.4 Mise à jour de la densité de membrane

La densité de membrane évolue selon une équation de transport en fonction du déplacement de la frontière du cytoplasme. Afin d'alléger la résolution faite par FEMLAB[©], nous ne mettons à jour la densité de membrane que lors de la mise à jour de la géométrie et seulement sur la frontière 3 (là où ρ_m intervient dans les équations). La mise à jour s'opère facilement selon l'algorithme présenté ci-après.

La masse de la membrane sur la frontière 3 est $M = \int_{\partial\mathbf{B}_t^{(3)}} \rho_m ds$. $\partial\mathbf{B}_t^{(3)}$ étant composé de N segments de droite de longueur l_i , on peut facilement se rapporter au cas d'un segment de longueur $L = \sum_{i=1}^N l_i$ composé de sous-segments de longueur et d'ordonnement identiques à ceux de $\partial\mathbf{B}_t^{(3)}$. Notons ρ_i , $i \in [0..N]$ la valeur de ρ_m en chacune des extrémités de ces segments. La fonction densité, ρ_m , étant une fonction polynomiale d'ordre 1 par morceaux, on a $M = \sum_{i=1}^N l_i \frac{\rho_{i-1} + \rho_i}{2}$.

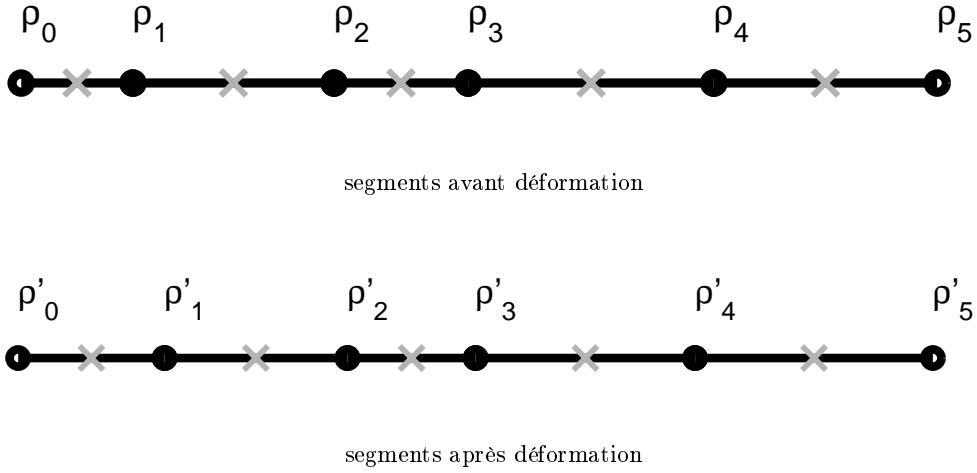


FIG. 5.3: Mise à jour de ρ_m : configuration d'un segment de droite composé de cinq sous-segments avant (a) et après déformation (b)

Soit ρ'_i et l'_i les valeurs mises à jour de ρ et l_i après la déformation. Notons $\delta l_i = l'_i - l_i$

Soit $s_i \forall i \in \{1..N-1\}$ le segment contenant le noeud associé à ρ_i et délimité par les chevrons gris. Afin de mettre à jour ρ_i au cours de la déformation, nous allons imposer qu'il soit modifié en fonction de la variation de la longueur de s_i . Écrivons la longueur du segment s_i :

avant la déformation : $\frac{1}{2}l_i + \frac{1}{2}l_{i+1}$

après la déformation : $\frac{1}{2}l'_i + \frac{1}{2}l'_{i+1}$

Le taux de variation de longueur est donc $\frac{l'_{i-1} + l'_i}{l_{i-1} + l_i}$

On pose $\rho'_i = \rho_i \frac{l_i + l_{i+1}}{l'_i + l'_{i+1}}$

Les valeurs de ρ_m aux extrémités sont mises à jour en fonction de la variation de longueur du "demi-segment" associé : $\rho'_0 = \rho_0 \frac{l_1}{l'_1}$ et $\rho'_N = \rho_N \frac{l_N}{l'_{N1}}$.

Cette méthode respecte, entre autres, les deux conditions fondamentales suivantes :

- Après la mise à jour des valeurs de ρ_i , la masse totale est conservée.

Preuve : Soit

$$\begin{aligned}
M' &= \sum_{i=1}^N l'_i \frac{\rho'_{i-1} + \rho'_i}{2} \\
&= l'_1 \frac{\rho'_0 + \rho'_1}{2} + \sum_{i=2}^{N-1} l'_i \frac{\rho'_{i-1} + \rho'_i}{2} + l'_N \frac{\rho'_{N-1} + \rho'_N}{2} \\
&= l'_1 \frac{\rho_0 \frac{l_1}{l'_1} + \rho_1 \frac{l_1+l_2}{l'_1+l'_2}}{2} + \sum_{i=2}^{N-1} l'_i \frac{\frac{l_{i-1}+l_i}{l'_{i-1}+l'_i} \rho_{i-1} + \frac{l_i+l_{i+1}}{l'_i+l'_{i+1}} \rho_i}{2} + l'_N \frac{\rho'_{N-1} + \rho'_N}{2} \\
&= \rho_0 \frac{l_1}{2} + \rho_1 \frac{l'_1}{2} \cdot \frac{l_1+l_2}{l'_1+l'_2} + \sum_{i=2}^{N-1} \frac{l'_i}{2} \cdot \frac{l_{i-1}+l_i}{l'_{i-1}+l'_i} \rho_{i-1} + \frac{l'_i}{2} \cdot \frac{l_i+l_{i+1}}{l'_i+l'_{i+1}} \rho_i + \rho_{N-1} \frac{l'_N}{2} \cdot \frac{l_{N-1}+l_N}{l'_{N-1}+l'_N} + \rho_N \frac{l_N}{2} \\
&= \rho_0 \frac{l_1}{2} + \rho_1 \frac{l'_1}{2} \cdot \frac{l_1+l_2}{l'_1+l'_2} + \sum_{i=1}^{N-2} \frac{l'_{i+1}}{2} \cdot \frac{l_i+l_{i+1}}{l'_i+l'_{i+1}} \rho_i + \sum_{i=2}^{N-1} \frac{l'_i}{2} \cdot \frac{l_i+l_{i+1}}{l'_i+l'_{i+1}} \rho_i \\
&\quad + \rho_{N-1} \frac{l'_N}{2} \cdot \frac{l_{N-1}+l_N}{l'_{N-1}+l'_N} + \rho_N \frac{l_N}{2} \\
&= \rho_0 \frac{l_1}{2} + \sum_{i=1}^{N-1} \rho_i \left(\frac{l'_{i+1}}{2} \cdot \frac{l_i+l_{i+1}}{l'_i+l'_{i+1}} + \frac{l'_i}{2} \cdot \frac{l_i+l_{i+1}}{l'_i+l'_{i+1}} \right) + \rho_N \frac{l_N}{2} \\
&= \rho_0 \frac{l_1}{2} + \sum_{i=1}^{N-1} \rho_i \frac{l_i+l_{i+1}}{2} + \rho_N \frac{l_N}{2} \\
&= \sum_{i=1}^N l_i \frac{\rho_{i-1} + \rho_i}{2} = M
\end{aligned}$$

- Si la longueur de deux segments consécutifs s_i et s_{i+1} est multipliée par λ alors la densité de membrane ρ_i est divisée par λ .

En effet si $l'_i = \lambda l_i$ et $l'_{i+1} = \lambda l_{i+1}$ alors $\rho'_i = \rho_i \frac{l_i+l_{i+1}}{l'_i+l'_{i+1}} = \frac{\rho_i}{\lambda}$. En particulier, dans le cas d'un déplacement rigide (rotation, translation) la densité est inchangée : $\rho'_i = \rho_i$.

5.3.5 Programmation des dérivées par rapport à la longueur d'arc

Les dérivées par rapport à la longueur d'arc ne sont pas données par le logiciel FEMLAB[©]. Nous avons donc ajouté au programme des variables fictives nommées \dot{C} , \dot{C}_0 , $(\ddot{C} - C_0)$ et $\dot{\rho}$ qui servent à stocker les valeurs des dérivées par rapport à la longueur d'arc que nous calculons à chaque mise à jour des variables C , C_0 et ρ_m à l'aide d'une formule centrée d'ordre 1.

5.4 Problèmes rencontrés

5.4.1 Rappel des limites

Les capacités du matériel utilisé donnent les premières limites quant à la taille du problème à résoudre (nombre de variables, précision du maillage) . De même le temps de calcul limite la taille du problème et la longueur (dans le temps de l'expérience) de la simulation.

5.4.2 Déplacement maximal en fonction de la taille du maillage et du pas de temps

La mise à jour de la géométrie se fait régulièrement de façon à ce que la précision des calculs ne soit pas altérée. Cependant, afin d'obtenir des simulations aussi rapidement que possible, il est intéressant de trouver un pas de temps optimal, c'est-à-dire aussi grand que possible et garantissant des simulations fiables.

Premier critère, le déplacement de chaque point du maillage doit être faible par rapport à la taille de la géométrie pour respecter l'hypothèse d'un petit déplacement entre chaque étape.

A une autre échelle, celle des éléments, il est nécessaire que les éléments ne soient pas "retournés" lors du déplacement des points. Pour cela, il suffit que pour chaque élément (triangulaire), le déplacement de chacun des sommets soit inférieur au rayon du cercle inscrit dans l'élément. Cette condition est suffisante mais souvent trop forte pour être optimale, notamment lorsque le maillage est fin par rapport à la géométrie et le mouvement peu turbulent. Aussi quand cette condition n'est pas respectée le programme affiche-t-il un avertissement sans interrompre les calculs. Une vérification peut être faite *a posteriori* pour les étapes qui ont eu un avertissement.

5.4.3 Précision de la frontière et erreur sur le calcul de la courbure

Il y a également un compromis à trouver au niveau du nombre de segments à utiliser pour définir la frontière. L'avantage d'un grand nombre de segments est de définir très finement les contours et de permettre la "capture" de mouvements compliqués et localisés (cf. figure 5.4) . A l'inverse, compte tenu des méthodes utilisées, un trop grand nombre de segments peut engendrer de grosses erreurs sur le calcul de la courbure (cf. figure 5.5) et, bien sûr, augmenter le temps de calcul. Nous n'avons pas automatisé le choix du nombre d'éléments pour définir la frontière. Nous verrons dans 5.5.1 les choix qui donnent des résultats satisfaisants.

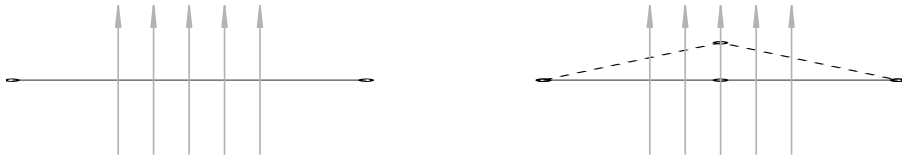


FIG. 5.4: Capture d'un déplacement grâce à un maillage adapté

Nous avons représenté une fraction de frontière dans deux cas de figure : dans le premier, à gauche, la géométrie est grossière (un seul segment est utilisé), dans le second, à droite, la géométrie est plus fine (deux segments la définissent). Les segments en trait plein représentent la configuration initiale. On suppose que la géométrie est soumise à un déplacement vertical vers le haut dans la zone signalée par les flèches grises. Les traits en pointillés représentent la géométrie déformée. Dans le cas de gauche, les traits pleins et pointillés sont confondus car la résolution trop grossière de la géométrie n'a pas "capturé" le déplacement. Dans le cas de droite, une extrémité de segment se trouve dans la zone de déplacement, sa position est donc modifiée et la géométrie mise à jour en accord avec le déplacement.

5.5 Validation du modèle

5.5.1 Différents maillages

Nous avons validé numériquement les simulations en testant l'invariance des solutions par rapport à la finesse du maillage. Le tableau 5.3 contient les caractéristiques de la géométrie (nombre de segments utilisés pour définir la géométrie, nombre de points, d'éléments, et d'éléments de frontière du maillage) en fonction de N qui est égal au quart du nombre de segments utilisés pour définir la géométrie.

N	nombre de segments pour définir la géométrie	nombre de points	nombre d'éléments de frontière	nombre d'éléments
11	44	265	113	415
21	84	291	122	458
31	124	494	154	832
41	164	968	234	1700

TAB. 5.3: Caractéristiques de la géométrie et du maillage en fonction de N .

Les valeurs de cette table correspondent à la géométrie au temps $t=10s$ pour une déformation induite dans les mêmes conditions dans chaque cas. Seul le paramètre N est modifié d'une simulation à l'autre. L'augmentation du nombre d'éléments dans le maillage est due au fait que les segments définissant la géométrie sont de longueur inférieure au pas du maillage maximal imposé.

La table 5.4 indique les différences observées entre les solutions obtenues avec $N_1=41$ et $N_2 \in \{11, 21, 31\}$. Les erreurs ont été caractérisées en évaluant les quan-

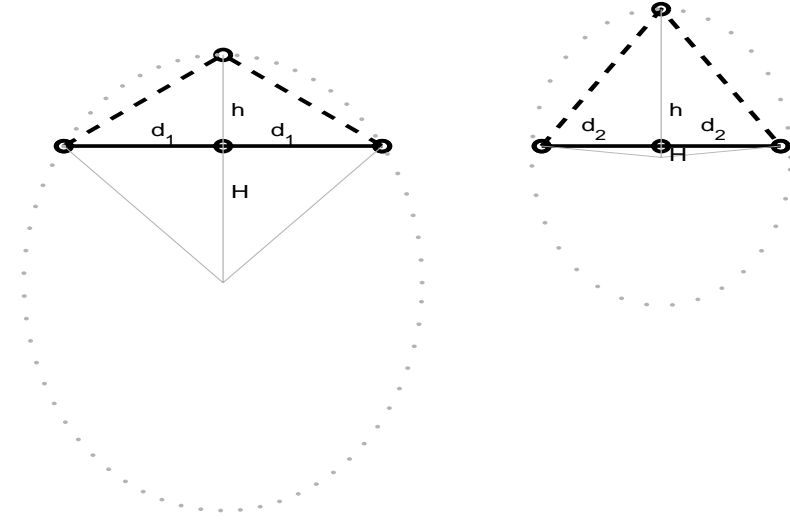


FIG. 5.5: Rayon de courbure en fonction de l'écart inter-points

Nous avons représenté une fraction de frontière rectiligne (trait plein). A gauche les points qui définissent la géométrie sont distants de $d_1 = 0.2$ (unité arbitraire), à droite $d_2 = 0.15$. Nous supposons qu'une erreur $h = 0.1$ (valeur très importante choisie pour la lisibilité de la figure) est commise dans l'estimation de l'ordonnée du point central. La frontière est donc estimée par la courbe en pointillé alors que la position correcte est marquée par les trait pleins. Nous nous intéressons maintenant à l'erreur engendrée sur la valeur de la courbure au point du milieu dans les deux cas. Cette valeur devrait être nulle (frontière rectiligne). Soit r le rayon de courbure au point central, le cercle correspondant est représenté en pointillés gris sur la figure. Notons d la valeur de d_1 ou d_2 selon le cas considéré. En utilisant les relations $r = H + h$ et $H^2 + d^2 = r^2$ on obtient $r = \frac{h^2 + d^2}{2h}$ (en supposant l'erreur non nulle) soit $C = \frac{2h}{h^2 + d^2}$. Dans une situation "normale", on suppose l'erreur h très inférieure au grain de la géométrie. Donc pour une erreur sur le déplacement h donné, l'erreur faite sur la courbure est de l'ordre de $\frac{2h}{d^2}$. Il est donc clair qu'une valeur trop faible de d propage les erreurs dans l'estimation du déplacement de façon importante sur l'estimation de la courbure. Le tableau ci-dessous donne les valeurs de la courbure en fonction de d et h : les deux premières lignes correspondent à la figure ci-dessus, les deux suivantes à des cas plus adaptés aux simulations. Comme attendu, on observe qu'en divisant d par 2 l'erreur propagée sur C est quasiment multipliée par 4.

d	h	r	C
0.2	0.1	0.25	4
0.15	0.1	≈ 0.16	≈ 6
0.2	0.001	≈ 20	≈ 0.05
0.1	0.001	≈ 5	≈ 0.2

tités :

$$\max_{B_t} ((\xi_{N_i} - \xi_{N=41})^2) / \max_{B_t} ((\xi_{N=41})^2)$$

et

$$\int_{B_t} ((\xi_{N_i} - \xi_{N=41})^2) dx / \int_{B_t} \xi_{N=41}^2 dx$$

où ξ_{N_i} est une variable du modèle (v_1, v_2 , ou p) calculée dans le cas $N = N_i$. Le fait que les variables v_1, v_2 , et p s'annulent sur \mathbf{B}_t empêche d'évaluer la quantité $\frac{(\xi_{N_i} - \xi_{N=41})^2}{\xi_{N=41}^2}$ en tout point.

Par définition de N , les solutions calculées pour différentes valeurs de N l'ont été sur des géométries et des maillages différents. Pour comparer ces solutions, nous avons interpolé sur $G_{N_i} \cap G_{41}$ les valeurs de la géométrie G_{N_i} pour $N = N_i$ sur la géométrie G_{41} pour $N = 41$. Les valeurs de $G_{N_i} \setminus G_{41}$ n'ont pas été prises en compte. Sur $G_{41} \setminus G_{N_i}$ nous avons fixé $\xi_{N_i} = 0$.

Nous remarquons que les différences sont très importantes entre les cas $N=11$ et $N=41$. La différence entre les solutions, estimée par la première méthode, donne des résultats similaires pour $N_2=21$ et $N_2=31$. Cela s'explique par les différences (même minimales) entre les géométries G_{N_i} , $N_i = \{21, 31\}$ et la géométrie G_{41} . En effet, il suffit qu'un point du maillage de G_{41} soit dans $G_{41} \setminus G_{N_i}$ pour que la valeur estimée de ξ_{N_i} en ce point soit nulle. Or sur les frontières, en particulier au niveau de la protrusion, les valeurs de v_1, v_2 , et p sont très différentes de 0. Aussi cette première mesure ne permet-elle que de faire la distinction entre le cas $N_2=11$ où les erreurs sont très importantes et les autres, où les erreurs sont beaucoup plus faibles. La deuxième mesure ne donne qu'une moyenne de l'erreur commise mais ne présente pas l'inconvénient que nous venons de décrire. En effet, les géométries G_{N_i} , $N_i = \{21, 31\}$ étant très proches de la géométrie G_{41} , $G_{41} \setminus G_{N_i}$ est réduit et l'intégration de l'erreur sur cette partie est presque négligeable sur l'ensemble. La baisse très sensible de la valeur de cette mesure de l'erreur traduit donc une amélioration sensible avec l'augmentation de N , de la précision de la géométrie et des valeurs calculées.

N_1	N_2	variable	$\max_{B_t}((\xi_{N_1} - \xi_{N_2})^2) / \max_{B_t}((\xi_{N_1})^2)$	$\int_{B_t} ((\xi_{N_1} - \xi_{N_2})^2) dx / \int_{B_t} \xi_{N_1}^2 dx$
41	11	$\xi = u$	40.1%	0.29%
41	11	$\xi = v$	37.3%	0.32%
41	11	$\xi = p$	32.4%	0.33%
41	21	$\xi = u$	4.7%	0.019%
41	21	$\xi = v$	3.4%	0.022%
41	21	$\xi = p$	5.3%	0.012%
41	31	$\xi = u$	4.3%	0.0068%
41	31	$\xi = v$	2.1%	0.0056%
41	31	$\xi = p$	3.1%	0.0041%

TAB. 5.4: Comparaison des solutions pour $N=N_1$ et $N=N_2$ au temps $t=10s$

Une information principale du modèle est le déplacement de l'extrémité du filopode. Nous y avons donc porté une attention particulière, en étudiant les différences des résultats selon les valeurs de N . Il apparaît que dans la figure

5.6, excepté le cas $N = 11$, les résultats sont très proches pour les autres choix de N .

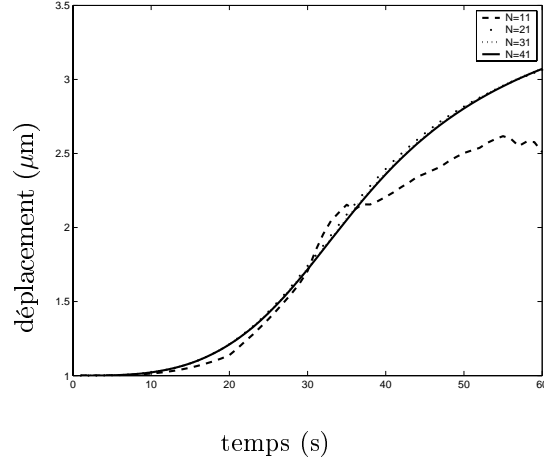


FIG. 5.6: Position de l'extrémité en μm de la protrusion au cours des mises à jour de la géométrie

La courbe en trait plein ($N=41$) sert de référence. Elle est quasi-confondue avec la courbe en pointillés serrés ($N=31$). La courbe en pointillés plus espacés ($N=21$) en est également proche. La courbe en tirets ($N=11$) en est par contre rapidement significativement distante.

5.5.2 Variation du volume total

Nous avons vérifié le respect de la condition d'incompressibilité ($\mathbf{v}_{1,x} + \mathbf{v}_{2,y} = 0$) au cours des simulations. Les résultats (figure 5.7 et table 5.5) montrent que la condition d'incompressibilité est respectée presque partout à un bon niveau, qui est d'autant meilleur que le maillage est fin. On remarque également que c'est au niveau de la frontière de la protrusion que la condition est moins bien respectée. C'est de là que proviennent les grandes valeurs dans la colonne de gauche de la table 5.5. Ces valeurs extrémales traduisent mal le comportement global et ne permettent pas de différencier les résultats obtenus sur les différentes géométries.

N	$max_{B_t}(\mathbf{v}_{1,x} + \mathbf{v}_{2,y})$	$\int_{B_t} \mathbf{v}_{1,x} + \mathbf{v}_{2,y} dx / \int_{B_t} dx$
11	0.45	0.0028
21	0.79	0.0025
31	0.53	0.0016
41	0.35	0.00057

TAB. 5.5: Mesures de la condition d'incompressibilité au temps $t=10s$ en fonction de N

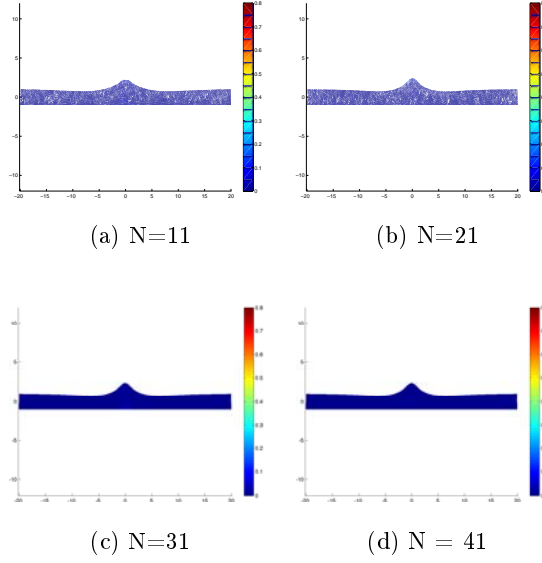


FIG. 5.7: Représentation spatiale de la condition d'incompressibilité au temps $t=10s$ en fonction de N

La couleur code la valeur de $|\nabla \cdot \mathbf{v}| = |v_{1,x} + v_{2,y}|$ en s^{-1} en utilisant la même échelle pour les quatre figures.

D'autre part la variation du volume global, représentée sur la figure 5.8, correspond à l'intégrale de la quantité $\mathbf{v}_{1,x} + \mathbf{v}_{2,y}$ dans l'espace et dans le temps. Nous avons observé le volume global de \mathbf{B}_t en fonction du temps. Bien que la variation reste très faible (moins de 1% dans le pire cas), elle diminue sensiblement avec des valeurs de N plus importantes.

5.5.3 Critère de symétrie

Dans de nombreuses simulations, le système est symétrique par rapport à l'axe des ordonnées. Il doit en être de même pour la solution. Comme cela est montré sur la figure 5.9, cette condition est vérifiée.

5.5.4 Localisation du phénomène

Nous avons testé l'influence du choix du domaine sur les résultats observés. Les dendrites ont des dimensions assez variables et il est important que les résultats présentés ici en soient aussi indépendants que possible. Nous allons donc comparer les résultats obtenus avec des dendrites de diamètres différents. D'autre part nous avons choisi une section de dendrite "longue" : nous allons vérifier ici que cette longueur est suffisante pour que les phénomènes mis en

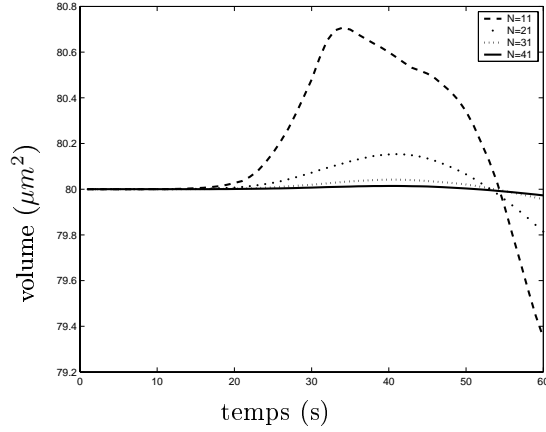


FIG. 5.8: Aire de B_t en μm^2 en fonction du nombre de mises à jour de la géométrie

La variation de volume pour $N=41$ (courbe en trait plein) et pour $N=31$ (pointillés serrés) est inférieure 0.3%. Lorsque $N=21$ (pointillés espacés), la variation de volume atteint 2.5%. La variation de volume reste inférieure à 1% pour $N=11$ (tirets).

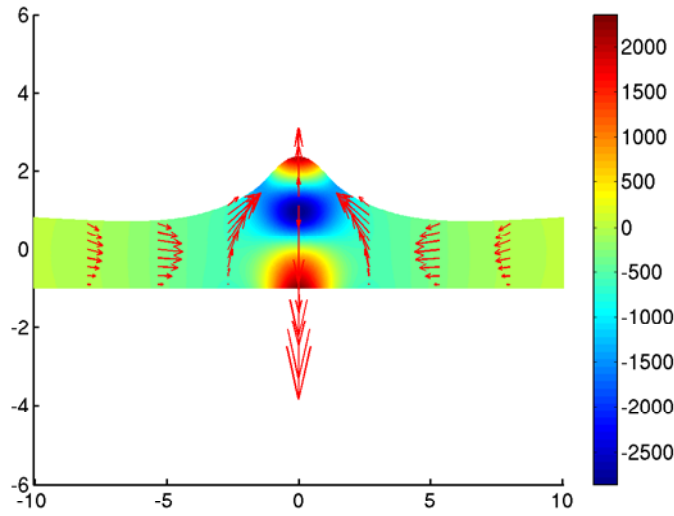


FIG. 5.9: Représentation de la pression et du champ de vitesse.

La couleur code la pression, exprimée en Pascal et les flèches, de longueur proportionnelle au module de la vitesse, indiquent la direction et le sens du champ de vitesse.

évidence n'en dépendent pas.

La modification du diamètre de la dendrite modélisée revient à faire varier l'épaisseur (selon les ordonnées) du domaine \mathbf{B}_t . Notons Δ_e l'épaisseur ajoutée à la dendrite par rapport à la configuration initiale. La figure 5.10 montre la valeur $\|\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}\|_2$ sur des sections verticales de \mathbf{B}_t pour différentes valeurs de Δ_e . Il ressort que plus la dendrite est épaisse, plus la zone d'activité du tenseur

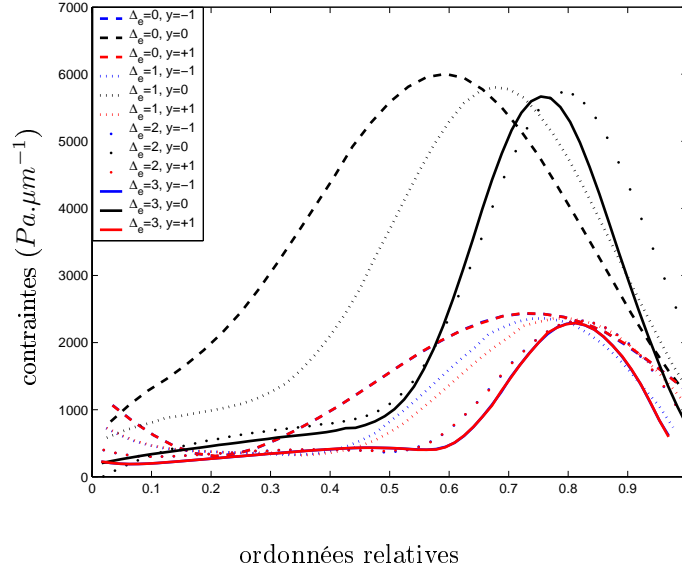


FIG. 5.10: Coupe de la norme 2 du tenseur des contraintes (en $Pa.\mu m^{-1}$) selon l'axe des ordonnées et l'épaisseur du domaine \mathbf{B}_t

Les courbes bleues (respectivement noires et rouges) donnent la valeur de $\|\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}\|_2$ sur le segment obtenu par l'intersection de la droite d'équation $y = -1$ (respectivement $y = 0$ et $y = 1$) et B_t . Ce segment, dont la longueur dépend de Δ_e et de l'équation de la droite, a été normalisé. Toutes les valeurs sont donc représentées sur un intervalle unitaire.

des contraintes est spécifiquement située vers la frontière supérieure.

La figure 5.11 montre que l'épaisseur du dendrite n'a pas d'influence sur la zone d'activité du tenseur des contraintes ni sur les valeurs de celui-ci. De plus, les frontières latérales de la section de dendrite ne sont pas du tout affectées par les événements du centre. Il apparaît même que ces limites auraient pu être fixées un peu moins loin sans perturber les résultats. Nous avons cependant conservé ce domaine principalement pour l'étude de la formation de deux épines. Dans ce cas l'activité n'est plus concentrée au centre mais entre les abscisses -10 et 10.

Par la suite nous sommes restés au cas $\Delta_e = 0$ qui limite la taille de \mathbf{B}_t et donc celle du maillage.

5.5.5 Des résultats compatibles avec les observations

Dans le chapitre 4, nous avons expliqué l'origine des paramètres utilisés dans ce modèle, qui correspondent à des mesures expérimentales. Il est important de remarquer que le modèle ne comporte pas de contradictions *a priori* dans la mesure où, se fondant sur des paramètres réalistes, il donne des comportements réalistes. La force engendrée par l'actine dans notre modèle est de quelques pN

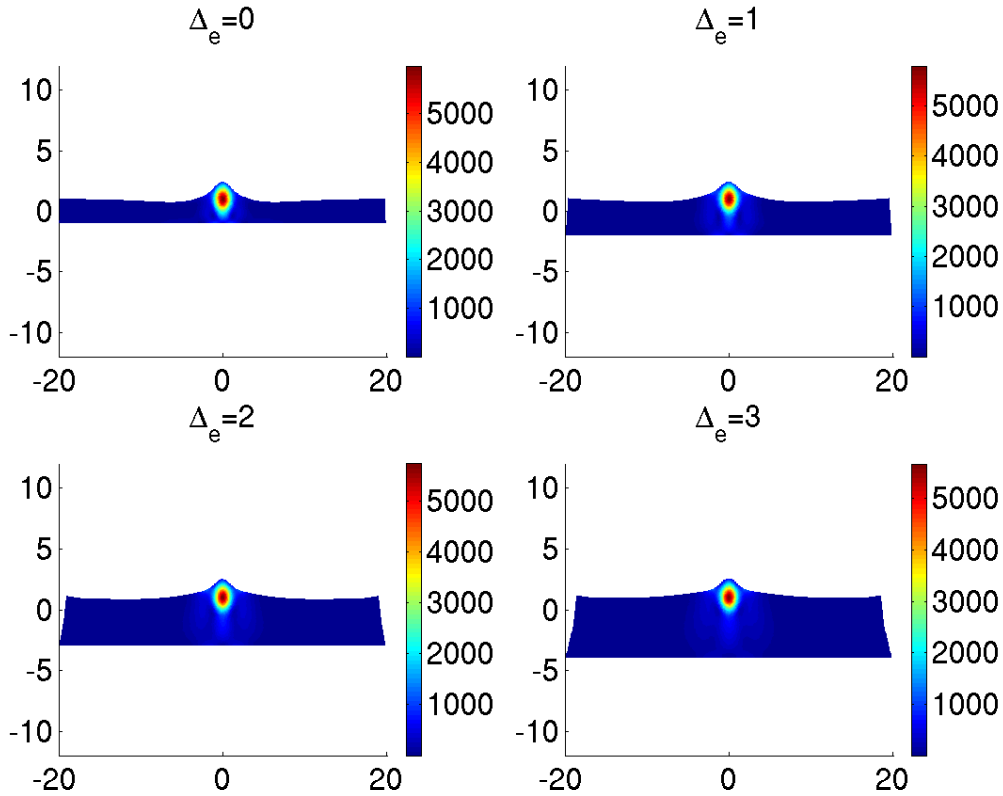


FIG. 5.11: Distribution spatiale de la norme 2 du tenseur des contraintes (en $Pa \cdot \mu m^{-1}$) pour différentes épaisseurs du domaine \mathbf{B}_t

conformément à ce qui est mesuré ou appliqué lors de manipulation sur des cellules.

En particulier la vitesse de progression de l'extrémité de la protrusion est compatible avec les observations faites : des expériences ont permis de mesurer leur vitesse de développement qui peut atteindre jusqu'à $0.1 \mu m \cdot s^{-1}$ [Portera-Cailliau et al., 2003].

Les pressions prédites sont dans l'intervalle des pressions observées dans les cellules.

Grandeur	Valeurs observées
vitesse de protrusion	jusqu'à $0.1 \mu m \cdot s^{-1}$
pression	jusqu'à $10000 Pa$
force	jusqu'à $10 pN$

TAB. 5.6: Observations de référence

5.6 Conclusion

Les simulations du modèle sont obtenues par la résolution du système d'équations différentielles associé. Cette résolution se fait par la méthode des éléments finis à l'aide du logiciel FEMLAB[©]. Les spécificités du modèle nous ont imposé de développer des scripts pour gérer la déformation de la géométrie, l'utilisation, sur les frontières, de la courbure et des dérivées par rapport à la longueur d'arc. Le modèle a été validé numériquement par la comparaison des résultats obtenus dans différentes configurations de maillage et de géométrie, par l'évaluation de la condition d'incompressibilité du fluide et du respect des conditions de géométrie. De plus, les ordres de grandeurs dans les résultats obtenus au cours des premières simulations sont compatibles avec ceux obtenus expérimentalement.

Arrivés à ce stade, nous avons mis en place notre modèle et déterminé les constantes nécessaires à sa définition. Après l'avoir étudié sur le plan théorique, sa mise en place informatique a permis la réalisation et la validation de simulations numériques.

Notre outil est désormais opérationnel pour étudier le rôle de la membrane dans la déformation d'une dendrite au commencement de la spinogénèse.

6 Conséquences d'une variation de la tension de membrane en fonction de la densité de membrane

6.1 Introduction et description du phénomène étudié

Les expériences de J. Solon et P. Bassereau¹ montrent que l'apport de membrane favorise les bourgeonnements.

De plus, nous savons que les propriétés mécaniques de la membrane dépendent de ses hétérogénéités comme, par exemple, sa composition lipidique ou sa densité. Des expériences sur les érythrocytes [Needham and Hochmuth, 1992] montrent que la tension de membrane λ est une fonction décroissante du surplus de la densité de membrane. Plus récemment, [Raucher and Sheetz, 1999] ont montré que lorsque la membrane est tirée (pinces optiques), la cellule utilise ses réserves de membrane pour permettre l'élongation à force constante. Ceci corrobore l'hypothèse de dépendance entre la tension et la densité de membrane. Pour en rendre compte, nous proposons d'établir une relation entre la tension de membrane et $\rho_m(s, t)$, la densité de membrane. La dépendance entre λ et ρ_m est donnée par la fonction sigmoïdale phénoménologique suivante :

$$\frac{\lambda}{\lambda_0} = \frac{2\rho_{m0}^{k_m}}{\rho_{m0}^{k_m} + \rho_m^{k_m}} \quad (6.1)$$

¹cf. www.curie.fr/recherche/themes/detail_equipe.cfm/lang/_fr/in_equipe/66.htm

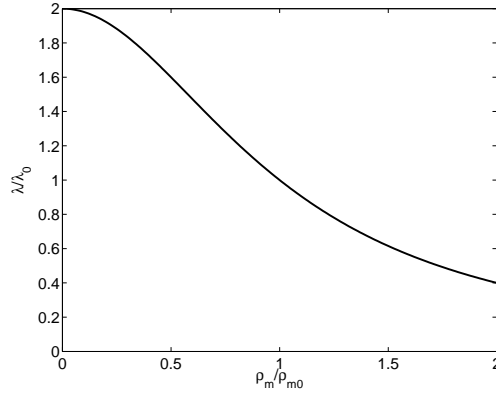


FIG. 6.1: Illustration de la relation entre ρ et λ pour $\rho_{m0} = 1$ et $k_m = 2$.

où λ_0 est la tension de membrane intrinsèque (lorsque $\rho_m = \rho_{m0}$); k_m caractérise le changement de λ en fonction de ρ_m (rapide pour des valeurs élevées, doux pour des valeurs faibles) ρ_{m0} est le seuil de densité entre une membrane tendue ($\rho_m < \rho_{m0}$) et une membrane relâchée ($\rho_m > \rho_{m0}$).

Compte tenu du fait que la membrane est transportée convectivement avec la vitesse du cytoplasme, sa densité varie au cours des simulations. Nous allons étudier ici l'influence de cette relation entre la tension et la densité de membrane sur les résultats des simulations. Dans un premier temps, nous comparerons les cas avec et sans cette hypothèse. Ensuite, nous nous intéresserons à la compétition entre deux épines se formant sur des lieux voisins. Enfin, nous reviendrons sur le choix des paramètres et explorerons d'autres plages de paramètres pour la membrane de la dendrite que ceux mesurés sur des globules rouges.

6.2 Résultats

6.2.1 Comparaison des cas avec et sans relâchement de la tension en fonction de la densité de membrane

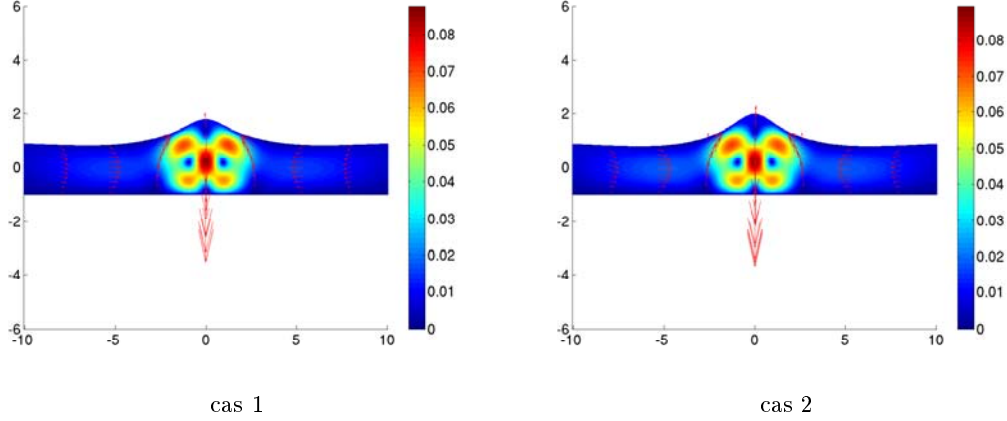


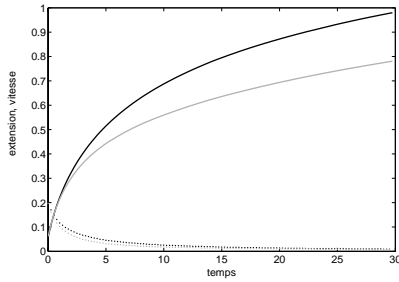
FIG. 6.2: Géométrie après 30 secondes

Déformation et champ de vitesse (le module, en $\mu m.s^{-1}$, est codé par la couleur et la direction par les flèches) au temps $t=30s$. Le tenseur \mathbf{T} , dû à l'actine, dont l'activité est centrée sur le milieu de la frontière supérieure du domaine \mathbf{B}_0 , provoque une déformation. Dans le cas 1, la tension de membrane est constante. Dans le cas 2, la tension de membrane est une fonction décroissante de la densité de membrane.

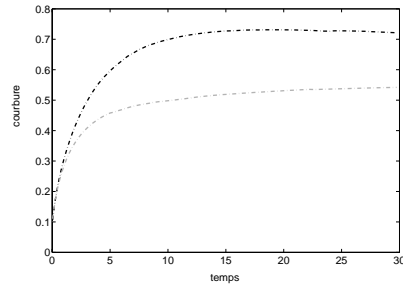
Nous avons observé les conséquences de l'activation du tenseur \mathbf{T} sur les déformations subies par la cellule au cours de 30 secondes. L'amplitude du tenseur \mathbf{T} est donné par les définitions 4.3 et 4.4 avec $\lambda_x = \lambda_y = 1$, $x_0 = 0$, $y_0 = 1$, $a = 10^{-17}$, $b = 10$ et $t_0 = 8$. Le pas de temps utilisé vaut $0.01s$ et 124 segments sont utilisés pour définir la frontière. Sauf mention contraire explicite, ces paramètres seront ceux utilisés dans toute la suite de notre travail. Les autres paramètres utilisés, identiques dans les deux cas, correspondent aux valeurs expérimentales suivantes : $\mu = 200Pa.s$, $\rho = 1kg.L^{-1}$, $k_f = 10^{-21}J$, $\lambda_0 = 5 \cdot 10^{-7}J.m^{-2}$, $\rho_{m0} = 1$. Notons la valeur de la tension : un ordre de grandeur au-dessous des valeurs mesurées expérimentalement sur des globules rouge. Ce choix sera expliqué dans le paragraphe 6.2.3. La seule différence entre les deux simulations est que, dans le cas 1, la tension est constante, alors que dans le cas 2 elle dépend de la densité de membrane comme décrit par l'équation 6.1 avec $\rho_{m0} = 1$ et $k_m = 2$.

Dans le premier cas, au bout de 30 secondes, nous observons une déformation large et ample. Son extension est de $0.8 \mu m$ et la valeur maximale de sa courbure, atteinte au niveau de l'extrémité de la protrusion, est $0.5 \mu m^{-1}$.

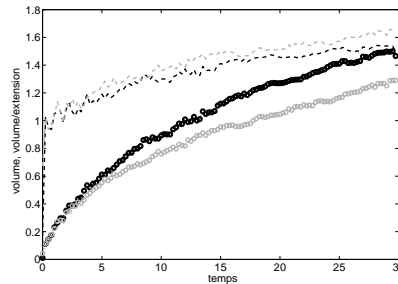
Dans le deuxième cas, où la tension dépend de la densité de membrane, la déformation est plus prononcée. Son extension et sa courbure maximale atteignent respectivement $1 \mu\text{m}$ et $0.7 \mu\text{m}^{-1}$.



(a) Extension et vitesse



(b) courbure



(c) volume et volume/extension

FIG. 6.3: Évolution de différentes grandeurs à l'extrémité de la protrusion. Les courbes grises correspondent au cas 1 (λ est constant), les courbes noires au cas 2 (λ est une fonction de ρ_m). L'extension (sous-figure (a), courbe en trait plein) est exprimée en μm , la vitesse (sous-figure (a), courbe en gros points) en $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$, la courbure (sous-figure (b), courbe en traits alternés $.-$) en μm^{-1} , le "volume" (sous-figure (c), courbe formée de petits cercles) en μm^2 , le rapport du volume sur l'extension (sous-figure (c), courbe en pointillés fins) en μm .

La figure 6.3 montre l'évolution dans les deux cas de différentes grandeurs au niveau de l'extrémité de la protrusion. Les courbes grises et noires correspondent respectivement au cas 1 et au cas 2. Durant les premières secondes, nous observons dans les deux cas une progression rapide de l'extrémité de la protrusion (courbe en trait plein), accompagnée d'une rapide augmentation de la courbure (courbe en traits alternés $.-$). Après une phase transitoire pendant laquelle le déplacement et la courbure augmentent plus rapidement dans le deuxième cas (courbe noire) que dans le premier (courbe grise), le déplacement continue à croître de façon similaire dans les deux cas, mais beaucoup plus lentement et

de façon quasi linéaire avec le temps. Les vitesses (indiquées par les courbes en gros points) traduisent ces observations : elles sont initialement égales, puis plus importantes dans le cas 2 (courbe noire), enfin les deux courbes se rapprochent progressivement pour se confondre. Notons que, malgré la dynamique de \mathbf{T} , la vitesse décroît au cours du temps, lorsque la force de membrane équilibre la poussée d'actine.

Durant la dernière phase, la courbure évolue très peu dans les deux cas, avec un écart de l'ordre de $0.2 \mu m^{-1}$. Cependant la courbure dans le cas 2 diminue très légèrement à la fin de la simulation alors que dans le cas 1 elle progresse, très lentement, jusqu'à la fin.

Le volume de la déformation²(courbe formée de petits cercles) est également plus important dans le cas 2 que le cas 1. Le rapport volume sur extension (courbe en pointillés fins) correspond à la largeur moyenne de l'épine. Il est intéressant de noter que, bien que l'extension de la déformation soit supérieure dans le cas 2, la largeur moyenne reste inférieure à celle du cas 1. L'augmentation de la largeur moyenne au cours du temps traduit dans les deux cas le fait que la membrane, courbée vers l'intérieur au niveau des flancs de la déformation, tend à élargir la déformation pour atteindre un état énergétiquement plus stable, avec des courbures moins importantes.

²Le "volume" est calculé par intégration du volume des points d'ordonnée supérieure à 1 : $\int_{\mathbf{B}_t} (y > 1) da$. Il s'exprime donc en μm^2 .

Le véritable volume, en μm^3 , est estimé par multiplication de cette valeur par $1\mu m$, ce qui revient à considérer l'extrusion de \mathbf{B}_t sur $1\mu m$.

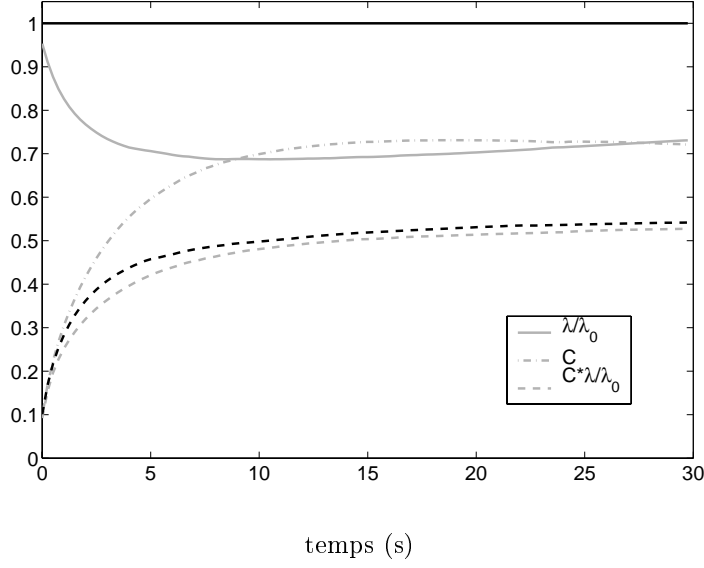


FIG. 6.4: Évolution de la tension, de la courbure et de leur produit à l’extrémité de la déformation

Les courbes noires correspondent au cas 1 (λ est constant), les courbes grises au cas 2 (λ est une fonction de ρ_m). Les courbes grises correspondent au cas 1 (λ est constant), les courbes noires au cas 2 (λ est une fonction de ρ_m). L’extension est exprimée en μm , la vitesse en $\mu m.s^{-1}$, le “volume” en μm^2 , le rapport du volume sur la largeur en μm .

L’analyse des forces normales³ développées par la membrane montre qu’au cours de ces simulations, le terme $-\lambda C$ prédomine sur les termes $k(\frac{\partial^2 C}{\partial s^2} - \frac{\partial^2 C_0}{\partial s^2})$ et $-kC^2(C - C_0)$. Aussi, l’équilibre entre les forces internes du cytoplasme et les forces développées par la membrane permet des courbures plus importantes dans le cas 1 que dans le cas 2 du fait de la diminution de la tension. La figure 6.4 montre l’évolution de la courbure et de leur produit à l’extrémité de la déformation. Dans le cas 1, $\frac{\lambda}{\lambda_0}$ est constant et égal à 1, aussi les courbes de la courbure et du produit de la courbure par $\frac{\lambda}{\lambda_0}$ sont-elles confondues.

³Afin d’alléger le texte, nous désignons par le terme de “force” des grandeurs qui en trois dimension peuvent être des forces volumiques (à l’intérieur du cytoplasme) ou des forces surfaciques (au niveau de la membrane) équivalentes à des pressions. Le contexte et les unités utilisées permettent de faire la distinction entre chaque cas. Nous rappelons que l’équivalence entre notre modèle (2D) et la description 3D est faite en considérant une extrusion de \mathbf{B}_t sur $1\mu m$ d’épaisseur.

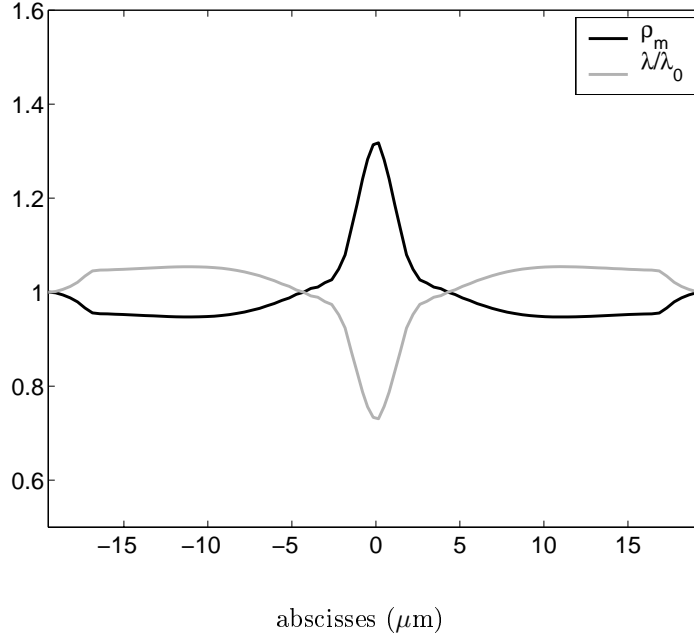


FIG. 6.5: Profils de la densité de membrane et de la tension

Densité de membrane ($\frac{\rho_m}{\rho_{m0}}$, noir) et tension de la membrane ($\frac{\lambda}{\lambda_0}$, gris). La membrane s'accumule nettement au centre de la frontière qui correspond à l'extrémité de la protrusion représentée sur la figure 6.2 (cas 2). Le transport de ρ_m étant conservatif, l'accumulation au centre est accompagnée d'une baisse de la densité de membrane de part et d'autre de la déformation. L'accumulation de membrane provoque une baisse de tension d'un facteur 26% au centre et une augmentation de la tension de 5% au maximum sur les côtés.

Nous observons qu'au cours de la déformation, la membrane, transportée selon le champ de vitesse du cytoplasme, est plus concentrée au niveau de l'extrémité de l'extrusion. Dans le cas 2, ce surplus de membrane relaxe localement la tension, ce qui a pour effet de diminuer les forces développées par la membrane et donc de faciliter la progression de la déformation. Ce mécanisme est néanmoins contrôlé par la conservation de la quantité totale de membrane : la concentration au niveau de l'extrémité reste limitée, ce qui induit une augmentation de tension sur les flancs (cf. figure 6.5).

La figure 6.5 montre, à $t=30s$, la répartition de la densité de membrane (courbe noire) et la tension (courbe grise) dans le deuxième cas. Notre modèle prédit une augmentation de 32% de la densité de membrane par convection, accompagnée d'une baisse de 26% de la tension de membrane. Ce fort gradient de membrane induit l'assouplissement de la membrane au centre de la protrusion et une rigidification sur les côtés.

6.2.2 Compétition entre deux déformations voisines

Nous avons simulé, sur une durée de 30 secondes, la croissance de deux épines voisines et étudié l'influence de leur distance sur leur morphologie. Nous avons modifié le modèle pour que l'activation de l'actine se fasse en deux foyers dont les centres sont distants de Δ_x , Δ_x prenant les valeurs 2, 4, 6, 8 et 10 μm . Les paramètres de la simulation correspondent aux valeurs expérimentales suivantes : une viscosité du cytoplasme de 200 Pa.s, une tension de repos de la membrane de $5 \cdot 10^{-6} \text{Jm}^{-2}$, un module de flexion de $1 \cdot 10^{-20} \text{J}$ et une valeur k_{Act} de $10 \text{pN} \cdot \mu\text{m}^{-2}$. La valeur de k_{Act} est beaucoup plus importante que dans les simulations exposées au paragraphe précédent (où $\lambda = 5 \cdot 10^{-7} \text{Jm}^{-2}$ était utilisé).

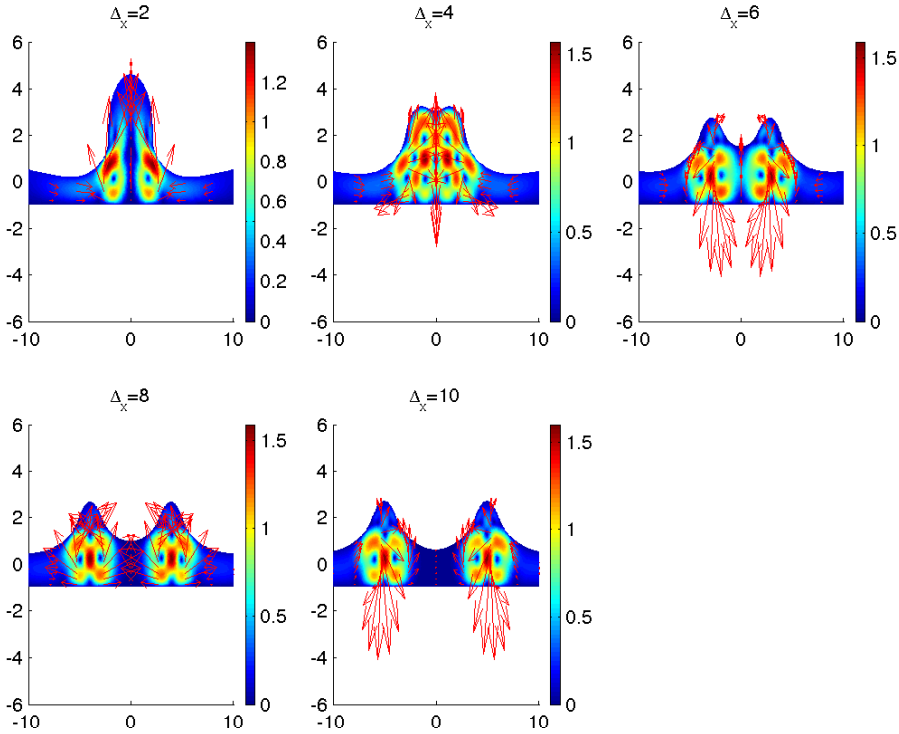


FIG. 6.6: Champ de vitesse à $t=15\text{s}$ en $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$. La couleur indique le module de la vitesse (en $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$) et les flèches sa direction.

La figure 6.6 montre la géométrie et le champ de vitesse au temps $t=15\text{s}$. En premier lieu, nous remarquons que la valeur de k_{Act} , nettement plus importante que précédemment, induit des déformations beaucoup plus marquées. Nous observons que pour $\Delta_x = 2$ les deux foyers d'activation de l'actine sont si proches qu'il n'y a pas de différenciation en deux épines mais croissance rapide d'une seule.

Dans ce cas, la croissance trop rapide n'a pas permis de mener la simulation à terme⁴. Dans les quatre autres cas, la simulation n'a pas posé problème. La figure 6.7 représente les configurations au temps $t=30s$. Pour $\Delta_x = 4$, les protrusions, déjà peu distinctes à $t=15s$, sont complètement fusionnées à $t=30s$. Dans les trois derniers cas, les protrusions restent distinctes mais le col formé par la membrane entre les deux protrusions est d'autant plus haut que Δ_x est faible. Dans tous les cas on observe un épaissement des épines au fil du temps.

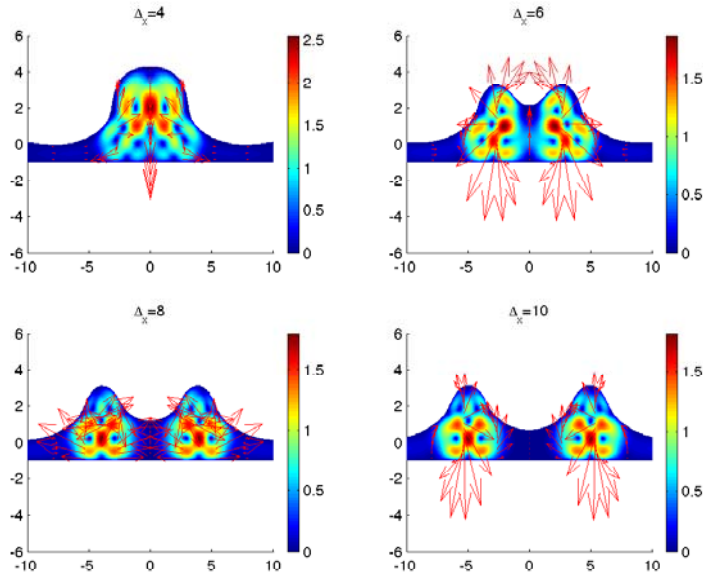


FIG. 6.7: Champ de vitesse ($\mu m \cdot s^{-1}$) à $t=30s$

La couleur indique le module de la vitesse (en $\mu m \cdot s^{-1}$) et les flèches sa direction.

Nous avons voulu savoir si la proximité de deux déformations voisines peut modifier leur longueur. Il apparaît que plus les déformations sont proches, plus leur extension maximale et leur vitesse de croissance sont importantes. Les déformations qui fusionnent sont particulièrement avantagées dans leur extension : pour $\Delta_x = 2$ la longueur de la protrusion dépasse $3.6\mu m$ à $t=15s$ contre $1.7\mu m$ pour $\Delta_x \geq 6$ au même instant et une longueur entre $2.6\mu m$ et $2.7\mu m$ à $t=30s$.

⁴Lorsque la vitesse de la membrane est trop rapide par rapport au pas de temps, il est possible que le schéma numérique utilisé pour le temps (schéma d'Euler d'ordre 1) soit instable. Dans ce cas, l'erreur commise sur la position (d'équilibre) de la membrane s'amplifie au fil des itérations, entraînant la divergence du calcul.

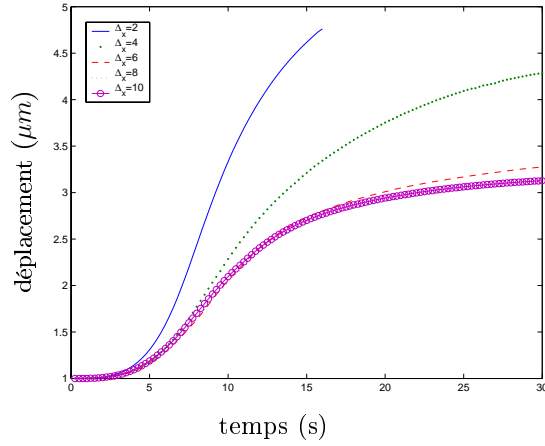


FIG. 6.8: Déplacement de l'extrémité des épines (μm) en fonction du temps (s) pour différentes valeurs de Δx

La même tendance est observée pour la progression du volume de la protrusion : les écarts sont cependant moins importants et les valeurs plus étalées. Au bout de 15 secondes, le volume de la protrusion varie entre $4,7\mu m^3$ ($\Delta_x = 8$ et 10) et $7\mu m^3$ ($\Delta_x = 2$) en passant par $5,1\mu m^3$ ($\Delta_x = 6$) et $6,3\mu m^3$ ($\Delta_x = 4$). A la fin de la simulation (t=30s) le volume de la protrusion varie entre $6,9\mu m^3$ ($\Delta_x = 8$ et 10) et $9,3\mu m^3$ ($\Delta_x = 4$) en passant par $7,9\mu m^3$ ($\Delta_x = 6$).

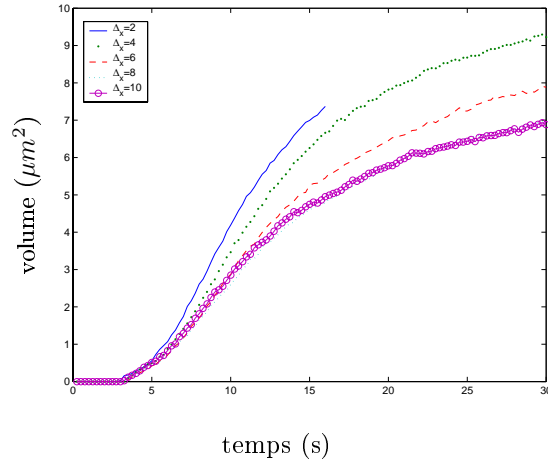


FIG. 6.9: Volume des protrusions (μm^3) en fonction du temps (s) pour différentes valeurs de Δx

6.2.3 Exploration d'autres plages de paramètres

Les résultats précédents montrent que la tension de membrane joue un rôle très important dans les déformations simulées. Nous avons vu que la courbure de membrane est essentiellement limitée par sa tension. Compte tenu du fait que les déformations obtenues sont assez peu importantes et surtout de ce que la courbure de la membrane reste modeste, nous avons décidé de prendre en compte des valeurs de tension inférieures à celles mesurées lors des expériences sur le globule rouge. Nous avons fait une série de simulation durant 15 secondes en faisant varier la tension de membrane entre 5 et $5000\mu g.s^{-2}$. Dans chaque cas, nous avons simulé la déformation obtenue pour une valeur de k_{Act} comprise entre $0.2pN\mu m^{-2}$ et $5pN\mu m^{-2}$ et pour chaque simulation nous avons examiné les valeurs moyennes de la courbure et de la vitesse sur les 15 secondes de simulation. Afin d'obtenir l'ensemble de ces simulations en un temps raisonnable (plus de 30 jours de calcul sur un ordinateur exclusivement dédié à cette tâche), nous n'avons pas pris de valeur inférieure à 0.01s pour le pas de temps utilisé pour la mise à jour du maillage. L'ensemble des neuf simulations faites avec les couples (k_{Act}, λ_0) valant $(0.5pN.\mu m, 5\mu g.s^{-2})$, $(1pN.\mu m, 5\mu g.s^{-2})$, $(2pN.\mu m, 5\mu g.s^{-2})$, $(5pN.\mu m, 5\mu g.s^{-2})$, $(0.5pN.\mu m, 50\mu g.s^{-2})$, $(1pN.\mu m, 50\mu g.s^{-2})$, $(2pN.\mu m, 50\mu g.s^{-2})$, $(5pN.\mu m, 50\mu g.s^{-2})$ ou $(5pN.\mu m, 500\mu g.s^{-2})$ n'ont pas pu être menées sur 15 secondes à cause de la vitesse de déplacement de la frontière, trop importante par rapport à ce pas de temps. Les valeurs correspondant à ces paramètres, présentées dans les figures ci-dessous, ont été calculées sur les étapes de calculs menées correctement, c'est-à-dire sur un intervalle de temps inférieur à 15 secondes. Étant donnée la dynamique de \mathbf{T} , les déformations les plus importantes sont à attendre en fin de simulation : les valeurs moyennes sur les premières secondes sont donc inférieures à celles que l'on aurait dû obtenir. Aussi, pour ces neuf jeux de paramètres, les estimations des moyennes de la vitesse et de la courbure sont-elles inférieures aux valeurs attendues et doivent conséquemment être exploitées avec prudence.

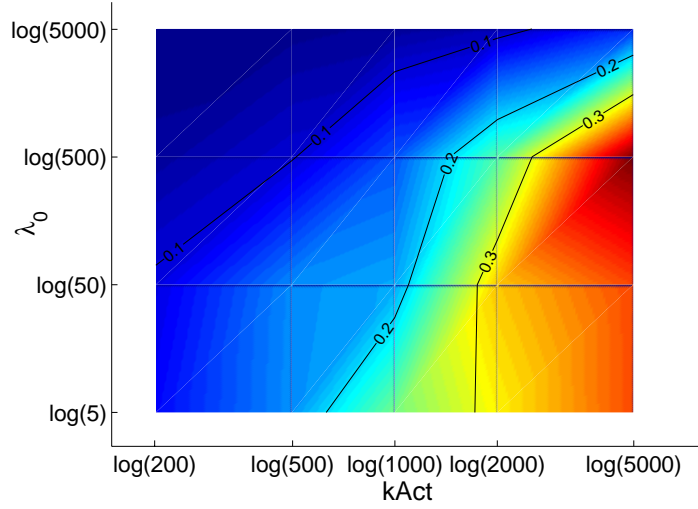


FIG. 6.10: Moyenne de la vitesse en fonction de $\log(k_{Act})$ et $\log(\lambda_0)$ sur 15 secondes de simulation

k_{Act} et λ_0 sont respectivement exprimés en $pN.\mu m^{-1}$ et en $\mu g.\mu m.s^{-2}$. La couleur code la vitesse moyenne en fonction de k_{Act} et λ_0 . Les courbes de niveau (en noir) représentent les niveaux $0,1 \mu m.s^{-1}$, $0,2 \mu m.s^{-1}$ et $0,3 \mu m.s^{-1}$ soit respectivement un déplacement $1,5 \mu m$, $3 \mu m$ et $4,5 \mu m$ en 15 secondes.

Bien qu'une partie des résultats soit minorée, nous observons qu'à force constante plus la tension de membrane est importante, moins importante est la vitesse de l'extrémité de la protrusion.

Comme attendu, nous observons sur la figure 6.10 que la vitesse moyenne augmente lorsque k_{Act} augmente et lorsque la tension de membrane diminue. Il est intéressant de remarquer que la vitesse moyenne reste inférieure à $0,2 \mu m.s^{-1}$ pour de nombreux couples (k_{Act}, λ) , même pour les valeurs les plus basses de la tension de membrane (comme dit précédemment, nous ne prenons pas en compte les simulations où les calculs n'ont pas abouti).

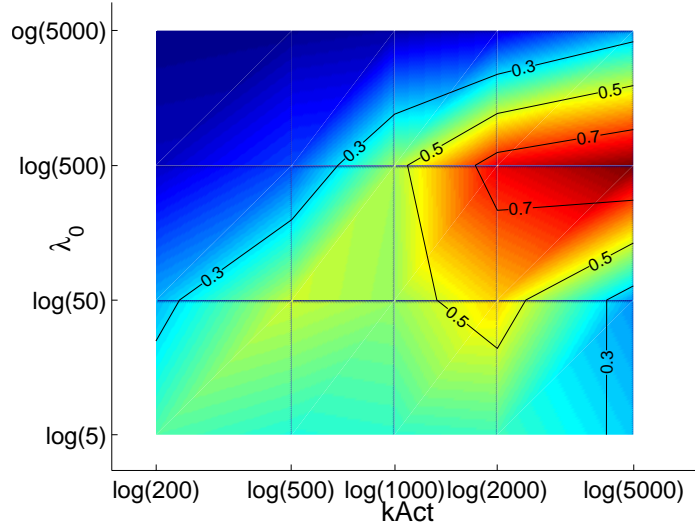


FIG. 6.11: Moyenne de la courbure en fonction de $\log(k_{Act})$ et $\log(\lambda_0)$ sur 15 secondes de simulation

k_{Act} et λ_0 sont respectivement exprimés en $pN.\mu m^{-1}$ et en $\mu g.\mu m.s^{-2}$. La couleur code la moyenne de la courbure à l'extrémité de la protrusion en fonction de k_{Act} et λ_0 . Les courbes de niveau (en noir) représentent les niveaux $0,3 \mu m^{-1}$, $0,5 \mu m^{-1}$ et $0,7 \mu m^{-1}$.

Si l'on ne prend en compte que les résultats exacts, c'est-à-dire ceux qui correspondent aux simulations menées sur 15 secondes, nous observons que la moyenne de la courbure est une fonction décroissante de la tension de membrane et croissante de la force.

La figure 6.11 montre la valeur moyenne de la courbure durant les simulations. Il apparaît que pour λ_0 valant $5000 \mu g.\mu m.s^{-2}$, valeur correspondante à la tension de membrane mesurée sur des globules rouge, les valeurs moyennes de courbure sont faibles, inférieures à $0,3 \mu m^{-1}$. Une valeur de λ_0 un ordre de grandeur en dessous permet d'obtenir des courbures beaucoup plus marquées.

6.3 Discussion

6.3.1 Rôle de la membrane dans les déformations

Au cours du développement d'une protrusion, en réponse à une poussée d'actine, différentes grandeurs permettant de caractériser la déformation évoluent (cf. figure 6.3). Étant donné que l'amplitude de la force développée au cours du temps augmente, seul le comportement de la membrane peut expliquer ce que nous observons, à savoir une progression de plus en plus lente de l'extrémité de la déformation. Nous pouvons définir trois phases :

1. Dans les premiers instants, la déformation est faible donc la courbure reste également faible. Les forces développées par la membrane sont par

conséquent négligeables : la membrane ne joue presque aucun rôle et la vitesse, due à la poussée d'actine, est tout de suite importante. Dans les deux cas illustrés par la figure 6.2 les comportements sont très proches.

2. Au fur et à mesure que la déformation grandit, et donc que croissent la courbure et les gradients de densité de membrane, les forces engendrées par la membrane augmentent et s'opposent de plus en plus à la poussée de l'actine. Durant cette phase, l'hypothèse de relaxation de la tension de membrane en fonction de la densité de membrane change le comportement du modèle car, dans ce cas, la tension de membrane au sommet de la déformation diminue.
3. Lorsque la membrane est tendue, les forces internes ne permettent ni d'étirer la membrane sur les flancs pour progresser ni de supporter une courbure plus importante. On observe une vitesse de progression de la déformation presque nulle et un élargissement de la déformation visant à réduire la courbure formée sur les bords et au centre de la déformation.

6.3.2 La tension de membrane dans les dendrites semble inférieure à celle des globules rouges

Les résultats obtenus dans ce chapitre montrent que les déformations obtenues avec des tensions comparables à celles mesurées sur des globules rouges sont très larges et peu prononcées (résultats non montrés, seules les moyennes de vitesse et de la courbure à l'extrémité de la déformation sont données dans les figures 6.10 et 6.11), même pour des forces internes importantes à l'échelle des forces cellulaires. Lors de la spinogénèse, les déformations observées sont nettement plus importantes tant au niveau de l'extension de la protrusion que de la courbure maximale observée. Or les globules rouges sont des cellules sans noyau, dont la fonction et la morphologie sont sensiblement différentes des neurones. En particulier, on n'observe pas de déformations comparables à l'émergence de filopodes. De plus, les importantes valeurs de tension de membrane mesurées sur le corps cellulaire de neurones sur des mollusques ([Dai et al., 1998]) correspondent à un endroit de la cellule qui n'est pas appelé à se déformer et où le cortex d'actine est très dense (comme c'est également le cas dans les globules rouges). Or, la tension de membrane est vraisemblablement déterminée par le cortex, la bi-couche lipidique étant très souple comme le montre la formation de rides à la surface des cellules. Le cortex d'actine est donc probablement beaucoup plus diffus dans les dendrites.

Aussi est-il légitime d'envisager une tension de membrane nettement inférieure pour une dendrite que pour un globule rouge. C'est ce que nous avons

fait en testant des paramètres jusqu'à trois ordres de grandeur en dessous de la valeur initiale. Les résultats montrent que des valeurs trop faibles de la tension ($5 \cdot 10^{-8} Jm^{-2}$ et $5 \cdot 10^{-7} Jm^{-2}$) ne permettent pas de rendre compte d'un comportement réaliste. En particulier, les vitesses obtenues⁵ par simulation sont supérieures à celles observées par [Portera-Cailliau et al., 2003] ($0.1 \mu m.s^{-1}$ au maximum).

6.3.3 La vitesse moyenne de protrusion est élevée

D'une façon générale, la vitesse moyenne de progression de la déformation est plus importante dans nos simulations que dans les observations expérimentales (cf. [Portera-Cailliau et al., 2003]). Il y a plusieurs explications à cela.

En premier lieu, la nature du milieu extra-cellulaire n'est pas prise en compte par notre modèle. Aucune résistance externe n'est opposée à la progression de la déformation, en particulier, nous n'avons pas simulé la présence d'une terminaison présynaptique.

Ensuite notre méthode de calcul de la moyenne, sur les quinze premières secondes, n'inclut que la phase pendant laquelle le rôle de la membrane est peu important, dans les cas où la tension de membrane est très faible ($5 \cdot 10^{-8} Jm^{-2}$ et $5 \cdot 10^{-7} Jm^{-2}$). Pour ces cas, la déformation (et donc les forces de membrane) augmentant au cours des 15 secondes suivantes, la vitesse diminuerait, ce qui diminuerait la valeur de la vitesse moyenne sur 30 secondes.

6.3.4 Pas de concurrence pour le recrutement de matière

Les simulations montrent qu'il n'y a pas compétition entre deux épines voisines. En effet, plus les épines se développent à proximité, plus la longueur et le volume de la protrusion sont importants. Cette coopération peut trouver plusieurs explications. En premier lieu, la tension de membrane importante favorise la fusion de deux épines voisines en arrondissant les lieux de forte courbure. On remarque par ailleurs l'épaississement de l'extrémité de la protrusion entre les temps $t=15s$ et $t=30s$ (comparer figures 6.6 et 6.7). En second lieu, le recrutement de matière ne pose pas de problème, comme le montre la figure 6.9. Cela

⁵Dans certains cas, les valeurs de vitesse moyenne sont sous-estimées, les simulations ayant été interrompues à cause de la trop grande vitesse de déplacement de la frontière. La valeur représentée est la moyenne sur les premiers instants des 15 secondes de simulation. Lorsque la force est maximale et permet d'obtenir sans problème les simulations pour une valeur de tension donnée, nous observons que la vitesse augmente continuellement au cours des 15 secondes de simulation, ce qui montre que, dans ces cas, le rôle de la membrane est négligeable. Nous en concluons que pour des forces internes plus importantes, le rôle de la membrane restera négligeable, donc que la vitesse deviendra de plus en plus importante sur les 15 premières secondes.

peut s'expliquer par la viscosité modeste du milieu au vu des caractéristiques de la membrane et de la force générée par l'actine.

7 Modélisation de l'apport de membrane

7.1 Description du phénomène

La membrane d'une cellule est en permanence renouvelée par la fusion de vésicules lipidiques du cytoplasme (l'exocytose) et la formation de vésicules vers le cytoplasme (l'endocytose). Ces vésicules permettent la régulation des quantités de protéines ou de récepteurs sur la membrane, ou bien l'exportation (ou l'importation) du matériel cellulaire. En général, comme il y a équilibre entre l'exocytose et l'endocytose, ces phénomènes ne présentent pas d'intérêt dans le cadre de notre modèle.

Cependant, certains phénomènes cellulaires favorisent localement l'exocytose ou l'endocytose, par exemple pour enrichir la membrane ou libérer des messagers chimiques. Du fait de la fusion de vésicules dans la membrane ou au contraire de la formation de vésicules à partir de la membrane, l'exocytose et l'endocytose provoquent respectivement l'augmentation et la diminution locale de la densité de membrane. Des variations qui peuvent aller jusqu'à 10%, comme on l'observe par exemple pour les cils de l'oreille interne, nécessitant un important trafic de vésicules lipidiques pour fonctionner (cf. [Griesinger et al., 2004]¹)

Dans la LTP et la spinogénèse, l'augmentation de l'exocytose permet en particulier l'apport de récepteurs AMPA à la membrane, via la fusion de celle-ci avec des vésicules porteuses de ces récepteurs. A notre connaissance, aucune étude n'a donné d'estimation de la dynamique de l'ajout de membrane par les vésicules lipidiques lors de la LTP. Néanmoins, [Applegate et al., 1987] ont mis en évidence l'augmentation, lors de la LTP, du nombre de vésicules dans la zone active et dans sa périphérie. Il est important de noter par ailleurs que les voies de signalisation favorisant l'exocytose correspondent en partie à celles menant à

¹[Griesinger et al., 2004] ont réparti ce trafic sur des amas de quatre cellules : la membrane est endocytée au rythme de $0.8\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ sur cils externes et de $1,7\mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$ sur les cils internes. Les conditions expérimentales (forte concentration de Ca^{2+}), mises en place pour les mesures, accentuent ce phénomène et les valeurs mesurées sont estimées 2,5 fois supérieure à celles *in vivo*. Malgré cette correction, le taux d'apport ou de retrait de membrane reste très important. Si l'on considère qu'il se fait sur une surface de $20\mu\text{m}^2$ sur chaque cellule pendant quinze secondes, cela représente un apport global de plus de 10% de membrane.

la polymérisation de l'actine (cf. [van Rheenen and Jalink, 2002]). Nous faisons donc l'hypothèse que là où l'actine est activée, il y a ajout de membrane.

Dans ce chapitre, nous complétons notre modèle pour prendre en compte une augmentation de la densité de membrane due à un déséquilibre entre l'exocytose et l'endocytose. L'équation de comportement de la densité de membrane est donc augmentée d'un terme de source. Compte tenu de la proximité des voies de signalisation de l'actine et de l'exocytose, nous proposons de faire correspondre la variation temporelle de l'amplitude de ce phénomène avec celle du tenseur \mathbf{T} , par l'intermédiaire de la fonction χ . Nous étudierons la localisation spatiale de la fusion des vésicules. Dans un premier temps, nous la supposerons Gaussienne, centrée sur l'activité de l'actine, avec un facteur d'échelle spatiale λ_{Ves} . Le paramètre k_{Ves} contrôle la quantité de membrane apportée.

L'équation de comportement de la densité de membrane s'écrit comme précédemment en ajoutant le terme de source correspondant à l'excès d'exocytose :

$$\frac{\partial \rho_m}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_m \mathbf{V}) = \frac{k_{Ves}}{\lambda_{Ves}} e^{-\left(\frac{x}{\lambda_{Ves}}\right)^2} \chi(t) \quad (7.1)$$

Dans l'ensemble de ce chapitre, certains paramètres sont identiques pour toutes les simulations. Ils correspondent aux valeurs suivantes (exprimées dans un contexte 3D) $\mu = 200 Pa.s$, $\rho = 1 kg.L^{-1}$, $k_f = 5 \cdot 10^{-21} J$, $\lambda_0 = 5 \cdot 10^{-7} J.m^{-2}$, $\rho_{m0} = 1$, $k_{Act} = 1 pN.\mu m$; les paramètres qui seront plus particulièrement étudiés sont k_{Ves} , taux de fusion des vésicules avec la membrane, et λ_{Ves} qui donne la distribution spatiale de cet apport.

7.2 Résultats des simulations

7.2.1 Effet de l'intensité pour un ajout au centre

Nous avons testé l'effet d'un ajout de membrane au niveau de la poussée d'actine en fonction de la quantité de membrane apportée. En l'absence de données précises à ce sujet, nous avons parcouru un important intervalle de valeurs pour k_{Ves} . Comprises entre $10^{-5} \mu m.s^{-1}$ et $10^{-2} \mu m.s^{-1}$, ces valeurs correspondent à un ajout de membrane entre $0,007 \mu m^2$ et $5,5 \mu m^2$ en 15 secondes, soit un ajout de membrane quasiment négligeable ou au contraire très massif compte tenu des dimensions d'un neurone et d'une épine. Il est donc très probable que les valeurs réelles soient comprises dans cet intervalle.

La figure 7.1 montre la géométrie déformée au bout de 15 secondes de simulation en fonction de la valeur de k_{Ves} . Nous observons que, contrairement aux résultats attendus, plus l'apport de membrane est intense, moins la déformation

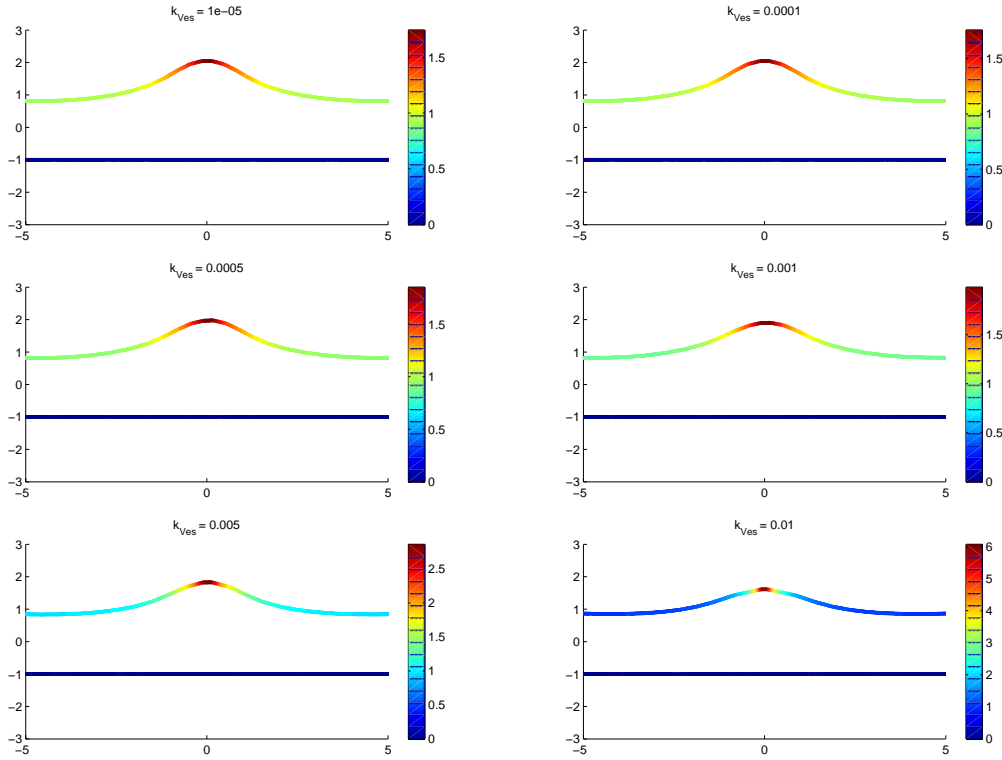


FIG. 7.1: Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à $t=15s$ en fonction de k_{Ves} (en $\mu m.s^{-1}$)

La couleur représente la densité de membrane. $\lambda_{Ves} = 1\mu m$, la valeur de k_{Ves} est indiquée au-dessus de chaque sous-figure.

est importante. La densité de membrane, représentée par la couleur du contour sur cette figure, augmente avec $\log(k_{Ves})$. La répartition spatiale de la densité varie également en fonction de k_{Ves} : plus l'apport de membrane au centre est important, plus le gradient de densité membrane s'élève au centre.

Dans la figure 7.2, nous avons tracé de façon systématique la valeur de la hauteur de la déformation (courbe en trait plein), de la courbure à son extrémité (courbe en traits alternés), du volume de la protrusion (courbe en pointillés) et la largeur de la déformation (courbe en tirets) en fonction de k_{Ves} . Les mesures ont été faites dans les mêmes configurations que celles illustrées dans la figure 7.1.

La hauteur, le volume et la largeur sont des fonctions décroissantes de la quantité de membrane ajoutée (excepté pour une valeur en ce qui concerne la largeur). A l'inverse, la courbure à l'extrémité est une fonction croissante de k_{Ves} .

Les forces tangentes développées par la membrane dépendent du gradient de

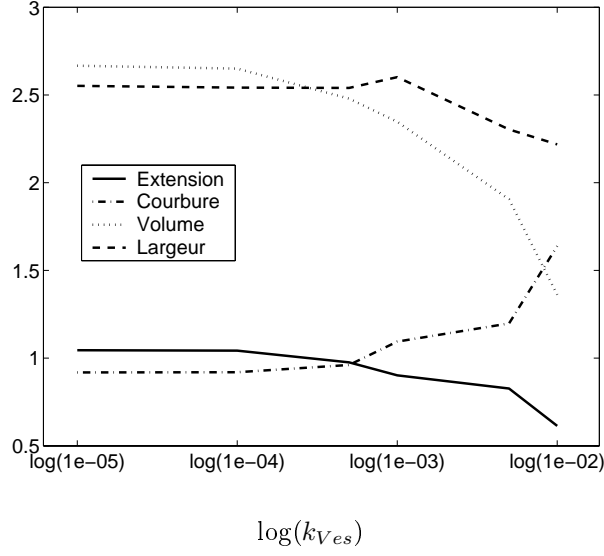


FIG. 7.2: Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la protrusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 15 secondes de déformation en fonction du logarithme de k_{Ves} (exprimé en $\mu m.s^{-1}$)

La courbe en trait plein représente l'extension de la protrusion à $t=15s$, celle en traits alternés (. et -) représente la courbure à l'extrémité de la protrusion, celle en pointillés représente le volume de la déformation et celle en tirets, sa largeur.

$\lambda_{Ves} = 0.5\mu m$, la valeur de $\log(k_{Ves})$ est indiquée sur l'axe des abscisses, k_{Ves} est exprimé en $\mu m.s^{-1}$.

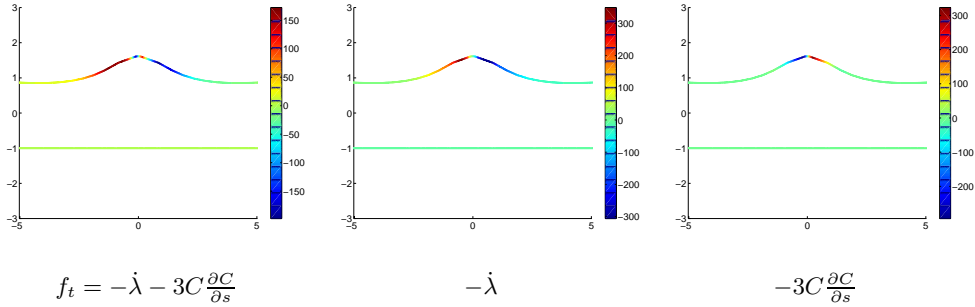


FIG. 7.3: Force tangente et ses composantes à $t=15s$ pour $k_{Ves} = 0.01\mu m.s^{-1}$. La couleur code l'intensité des forces par unité de surface (exprimées en $pN.\mu m^{-1}$). $k_{Ves} = 0.01\mu m.s^{-1}$, $\lambda_{Ves} = 0.5\mu m$.

tension et du gradient de courbure (cf. équation 2.6 et figure 7.3). A tension homogène, les forces sont dirigées dans le sens inverse du gradient de courbure si la courbure est positive et dans le sens du gradient si la courbure est négative. A courbure homogène, elles sont dirigées dans le sens inverse du gradient de tension. L'extrémité de la déformation représente un maximum pour la courbure

qui est positive et un minimum pour la tension. Il y a donc deux effets opposés au centre, le gradient de tension induisant une force tangentielle centripète et le gradient de courbure, une force tangentielle centrifuge. Le rapport du module de flexion sur la tension étant très faible, la membrane est accumulée au centre. Plus k_{Ves} est important, plus l'accumulation de membrane au centre est marquée et donc plus le gradient de tension est élevé. Cela provoque une forte concentration de membrane au centre et une baisse très sensible de la tension de membrane. Cependant, pour $k_{Ves} = 0.01 \mu m.s^{-1}$, nous observons que ce phénomène est atténué au centre à cause de la variation rapide de la courbure. Celle-ci variant sur une distance plus courte que la tension, les gradients de ces deux valeurs ne prennent pas leurs valeurs extrémales aux mêmes endroits. La figure 7.3 montre qu'à proximité immédiate du centre, sur une zone réduite, le gradient de courbure induit une force centrifuge. Un peu plus loin du centre, le gradient de tension induit une force centripète plus importante.

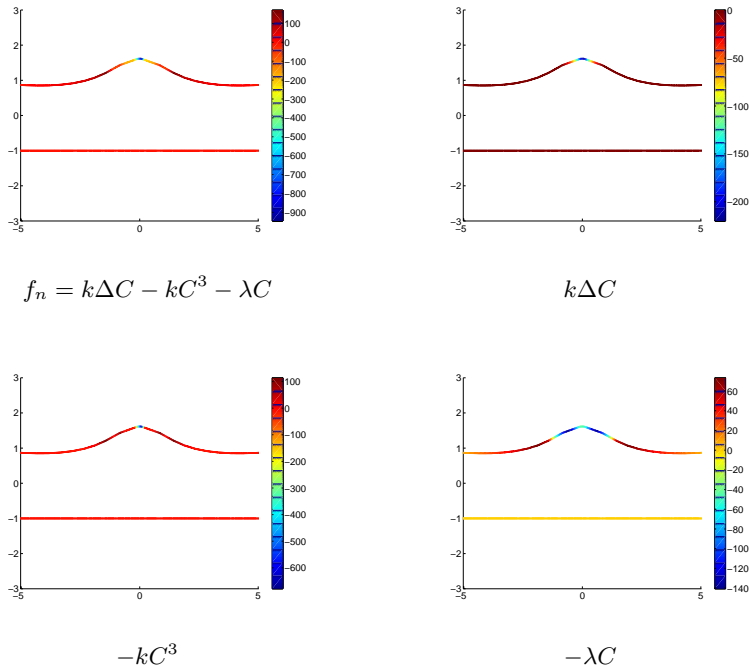


FIG. 7.4: Force normale et ses composantes à $t=15s$ pour $k_{Ves} = 0.01 \mu m.s^{-1}$. La couleur code l'intensité des forces (exprimées en $pN.\mu m^{-1}$). $k_{Ves} = 0.01 \mu m.s^{-1}$, $\lambda_{Ves} = 0.5 \mu m$.

Les forces normales sont composées de trois termes (équation 2.5 et figure 7.4), dont l'un dépend de la tension de membrane et de la courbure. Compte tenu de l'écart entre les valeurs de la tension de membrane et du module de flexion, ce terme est habituellement majoritaire. Lorsque k_{Ves} est important, la tension

de membrane est très réduite là où la courbure est forte : ce terme devient négligeable. La courbure et son Laplacien ayant des valeurs importantes, les termes dépendant du Laplacien et du cube de la courbure prennent des valeurs non négligeables, comparables au terme qui dépend de la tension. Les forces normales sont plus importantes que pour des valeurs de k_{ves} inférieures.

7.2.2 Effet de la largeur de la zone d'excès d'exocytose pour un ajout au centre

Nous avons également testé, pour une quantité donnée de membrane², l'effet d'un changement de la répartition de l'ajout de membrane. Pour cela nous avons repris l'équation 7.1 pour décrire la dynamique de la densité de membrane en faisant varier la valeur de λ_{ves} . Nous avons ici fixé $k_{ves} = 0.001 \mu m.s^{-1}$, valeur pour laquelle l'ajout de membrane favorisait le plus la déformation dans les résultats précédents.

Encore une fois, il n'existe pas de données au sujet de λ_{ves} . Nous avons exploré le comportement du modèle pour des valeurs comprises entre $0.5 \mu m$ et $16 \mu m$. Pour $\lambda_{ves} = 0.5 \mu m$, plus de 99,5% de l'apport de membrane se fait entre les abscisses $-1 \mu m$ et $1 \mu m$. Lorsque $\lambda_{ves} = 16 \mu m$, 7% seulement de l'apport de membrane se fait sur le même intervalle. Le premier cas correspond à un ajout de membrane très localisé ; le second représente un ajout de membrane généralisé à l'échelle de notre modèle.

La figure 7.5 montre la géométrie déformée et la répartition de la densité de membrane au temps $t=15s$ pour les différentes valeurs de λ_{ves} . Les valeurs maximales de la densité de membrane, 1.97, 1.98, 1.92, 1.85, 1.80 et 1.77 pour λ_{ves} valant respectivement 0.5, 1, 2, 4, 8 et $16 \mu m$, décroissent en fonction de λ_{ves} . Cela reflète la façon dont est apportée la membrane : pour les petites valeurs de λ_{ves} l'apport, localisé autour du centre, augmente sensiblement la densité de membrane ; pour les grandes valeurs de λ_{ves} l'apport est étalé de part et d'autre du centre mais n'augmente que faiblement la densité sur cette même zone.

La géométrie de la déformation est proche d'un cas à l'autre. Cependant la figure 7.6 permet diviser les résultats en deux groupes selon que $\lambda_{ves} \leq 2 \mu m$ (groupe 1) ou que $\lambda_{ves} \geq 4 \mu m$ (groupe 2). Bien que dans chaque groupe les résultats soient très proches, nous notons des différences d'un groupe à

²La façon dont l'équation 7.1 a été implémentée dans le modèle ne respecte pas exactement cette condition : le terme de source est considéré comme ponctuel et dépend seulement de l'abscisse des points. En particulier, la longueur des éléments du maillage n'est pas prise en compte. Cependant, les déformations n'étant menées que sur quinze secondes et les déformations restant modestes, l'erreur commise est insignifiante. Les vérifications que nous avons effectuées confirment qu'elle n'a qu'un effet négligeable sur les simulations.

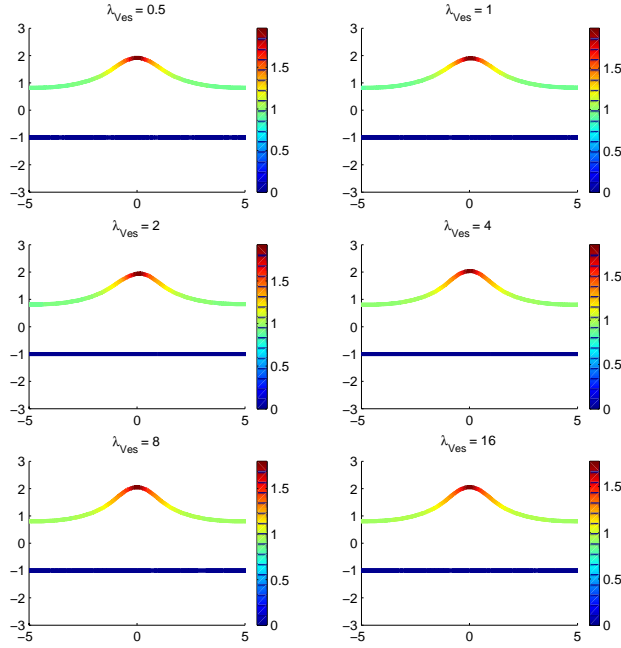


FIG. 7.5: Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à $t=15s$ en fonction de λ_{Ves} .

La couleur représente la densité de membrane. Les paramètres utilisés sont $k_{Ves} = 0.001\mu m.s^{-1}$, la valeur de λ_{Ves} (en μm) est indiquée au-dessus de chaque sous-figure.

l'autre. L'extension et le volume de la déformation sont plus importants dans le deuxième groupe que dans le premier. La largeur et la courbure sont au contraire moins importantes le deuxième groupe que dans le premier.

Nous remarquons également que, dans le deuxième groupe encore, les valeurs de l'extension, de la courbure, du volume et de la largeur correspondent à celles de la figure 7.2 pour les valeurs de k_{Ves} les plus faibles. Autrement dit, pour les grandes valeurs de λ_{Ves} , l'ajout de membrane est dilué sur une zone importante et son effet devient négligeable.

Les résultats décrits ici rejoignent donc ceux précédemment obtenus : un ajout important de membrane au centre pénalise le développement de la protrusion en termes de longueur et de volume, mais favorise une courbure au centre et une largeur moyenne plus importantes.

7.2.3 Comparaison entre un ajout au centre et un apport sur les côtés

Pour continuer cette étude, nous avons comparé les effets d'un ajout de membrane selon qu'il est effectué au centre ou à $2\mu m$ de part et d'autre du centre.

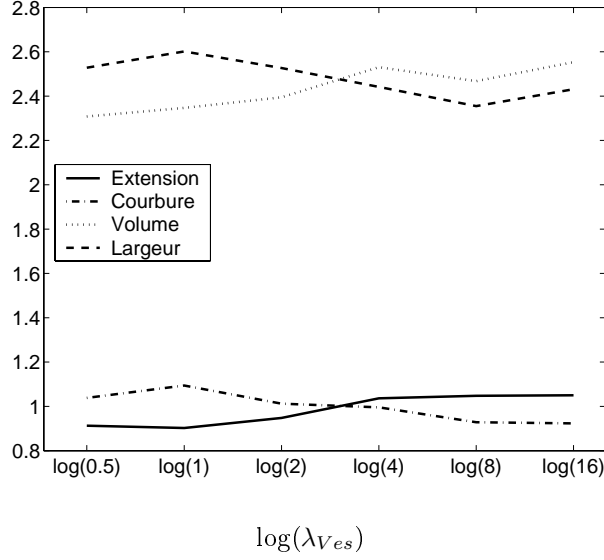


FIG. 7.6: Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la protrusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 15 secondes de déformation en fonction de λ_{Ves}

La courbe en trait plein représente l'extension de la protrusion à $t=15s$, celle en traits alternés (. et -) représente la courbure à l'extrémité de la protrusion, celle en pointillés représente le volume de la déformation et celle en tirets, sa largeur.

Les paramètres utilisés sont $k_{Ves} = 0.001 \mu m \cdot s^{-1}$, la valeur de $\log(\lambda_{Ves})$ est indiquée sur l'axe des abscisses, λ_{Ves} est exprimé en μm .

Nous avons modélisé l'apport de membrane de part et d'autre dans le terme de source de l'équation 7.2 sans changer la signification de λ_{Ves} et k_{Ves} . Ce terme est la somme de deux Gaussiennes de largeur caractéristique λ_{Ves} , centrées en $\pm x_{Ves} = 2\mu m$, multipliées par $\frac{k_{Ves}}{2}$, le facteur 2 tenant compte de la présence de deux Gaussiennes.

$$\frac{\partial \rho_m}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_m \mathbf{V}) = \frac{k_{Ves}}{2\lambda_{Ves}} \left(e^{-\left(\frac{x+x_{Ves}}{\lambda_{Ves}}\right)^2} + e^{-\left(\frac{x-x_{Ves}}{\lambda_{Ves}}\right)^2} \right) \chi(t) \quad (7.2)$$

La figure 7.7 montre la géométrie de la déformation au temps $t=20s$ et la densité de membrane. A gauche, la membrane est ajoutée au centre. A droite, la membrane est ajoutée de part et d'autre du centre, à $2\mu m$. La déformation est nettement plus importante lorsque la membrane est apportée sur les côtés. La densité de membrane est beaucoup plus élevée au centre lorsque l'ajout se fait au centre : nous avons vu que le déplacement de la membrane est dans ce cas favorisé par le gradient de tension. L'ajout très localisé ($\lambda_{Ves} = 0.5\mu m$) de membrane au centre (figure 7.7 à gauche) amplifie ce gradient et donc la

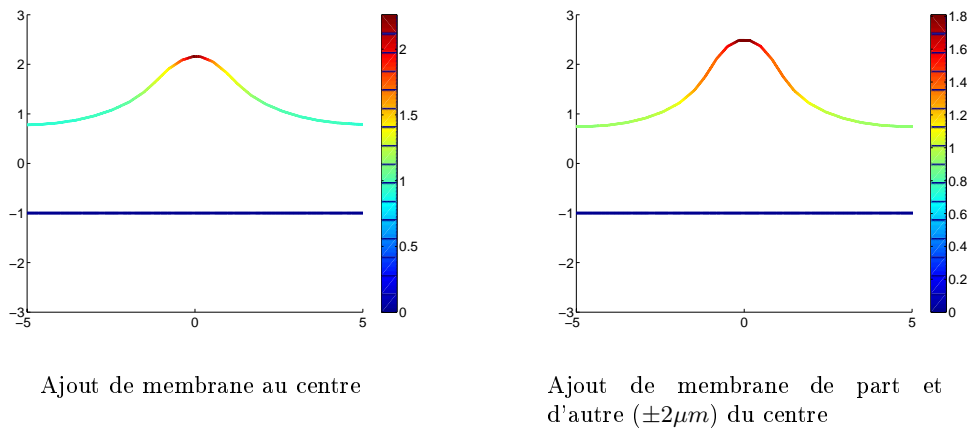


FIG. 7.7: Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à $t=20s$. La couleur représente la densité de membrane. Les paramètres utilisés sont $k_{V_{es}} = 0.001\mu m.s^{-1}$, $\lambda_{V_{es}} = 0.5\mu m$. A gauche, $x_{V_{es}} = 0\mu m$ et à droite $x_{V_{es}} = 2\mu m$.

concentration de membrane au centre. Il en résulte une densité de membrane de 2,25 contre 1,8, dans le cas où l'ajout se fait à $2\mu m$ du centre.

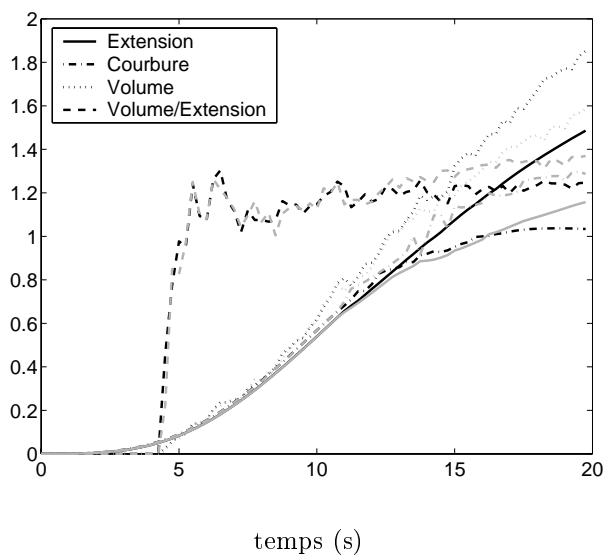


FIG. 7.8: Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la protrusion, et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité durant 20 secondes selon que l'ajout de membrane est fait au centre (courbe grise) ou à $2\mu m$ de part et d'autre (courbe noire) en fonction du temps (en s).

Les paramètres utilisés sont $k_{V_{es}} = 0.001\mu m.s^{-1}$, $\lambda_{V_{es}} = 0.5\mu m$. Les courbes grises correspondent à $x_{V_{es}} = 0\mu m$; les noires à $x_{V_{es}} = 2\mu m$.

L'évolution de l'extension, du volume, de la largeur de la protrusion et de la courbure à son extrémité sont représentées sur la figure 7.8. Les courbes grises correspondent à l'ajout de membrane au centre (cas 1) et les courbes noires à l'ajout de membrane sur les côtés (cas 2).

Les quatre grandeurs évoluent de manière identique dans les deux cas pendant les dix premières secondes. Ensuite la longueur et le volume de la déformation deviennent nettement plus importants dans le cas 2 que dans le cas 1. En effet, dans le cas 1 (courbe grise), la vitesse de progression de l'extrémité de la protrusion diminue, alors que dans le cas 2 (courbe noire), elle continue à vitesse presque constante. Au temps $t=20$ s, l'extension vaut $1,47\mu\text{m}$ dans le cas 1 et $1,15\mu\text{m}$ dans le cas 2. Le volume suit une évolution analogue. Au temps $t=20$ s, il vaut $1,85 \mu\text{m}^2$ dans le cas 1 et $1,58 \mu\text{m}^2$ dans le cas 2. La courbure au bout de la protrusion progresse de façon plus importante lorsque l'ajout de membrane se fait au centre. Enfin, la largeur moyenne reste stable dans le cas 2 (courbe noire) mais augmente légèrement dans le cas 1 (courbe grise).

Lorsque l'ajout de membrane se fait au pied de la protrusion (à $2\mu\text{m}$ du centre, de chaque côté), l'extension au bout de 20 seconde est de $1,49\mu\text{m}$, la courbure de $1.04\mu\text{m}^{-1}$. Sans ajout de membrane (résultats non illustrés), ces grandeurs valent respectivement $1,47\mu\text{m}$ et $0,98\mu\text{m}^{-1}$ ce qui prouve que l'apport, fait proximité du centre ($2\mu\text{m}$ de part et d'autre), favorise la formation de la protrusion, tant au niveau de son extension que de sa courbure. Bien que ce phénomène soit peu marqué, nous l'avons observé systématiquement à partir de $\simeq 17$ s sur les simulations menées jusqu'à 30s.

7.2.4 Influence de la distance entre le centre et les lieux d'apport de membrane

Dans les sections précédentes, nous avons vu qu'un ajout au centre gêne le développement de la protrusion alors qu'un ajout sur les côtés le favorise. Nous avons ensuite essayé de caractériser la distance à partir de laquelle l'ajout de membrane est positif pour la protrusion. Pour cela, nous avons modélisé un apport de membrane concentré ($\lambda_{Ves} = 0.5$) en deux lieux, situés de part et d'autre du centre à une distance x_{Ves} . Nous avons mené des simulations pour des valeurs de x_{Ves} variant entre 0.5 et $4\mu\text{m}$.

La figure 7.9 montre la déformation obtenue au bout de 30 secondes de simulation et la répartition de la densité de membrane. La valeur maximale de la densité de membrane est une fonction décroissante de x_{Ves} . Pour $x_{Ves} = 0.5\mu\text{m}$, la densité maximale obtenue au centre vaut 2.36. Pour $x_{Ves} = 4\mu\text{m}$, elle vaut 1.42. La quantité de membrane ajoutée étant la même dans chaque cas, la ré-

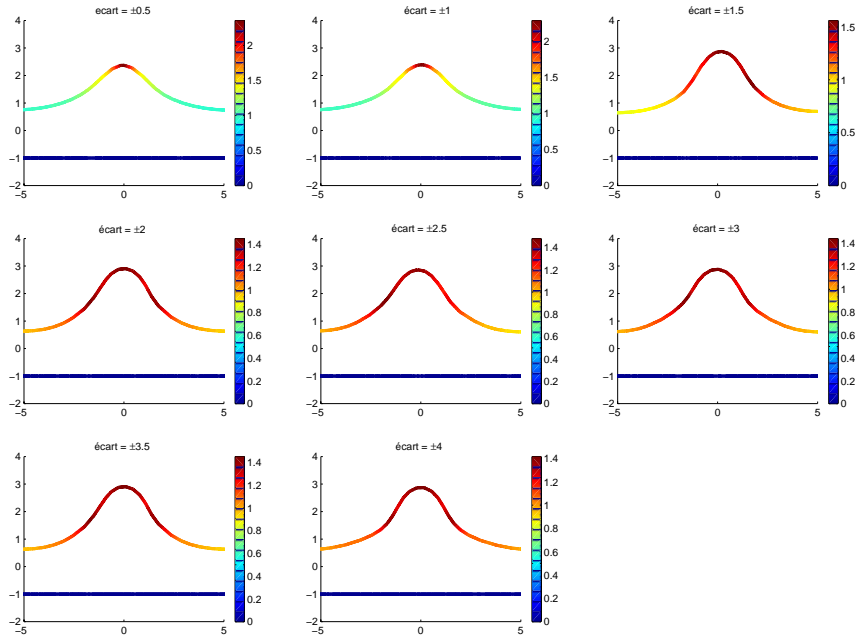


FIG. 7.9: Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à $t=30s$ en fonction de $\text{écart} = x_{VES}$ (en μm)

La couleur représente la densité de membrane. Les paramètres utilisés sont $k_{VES} = 0.001\mu m.s^{-1}$, $\lambda_{VES} = 0.5\mu m$. La valeur de x_{VES} est indiquée (en μm) au-dessus de chaque sous-figure

partition spatiale est d'autant plus large que x_{VES} est grand. Cependant, même pour les plus grandes valeurs de x_{VES} , lorsque l'apport de membrane se fait assez loin du centre de la déformation, il n'y a pas d'accumulation aux lieux mêmes de l'apport de membrane : le transport de la membrane par le champ de vitesse concentre la membrane vers le centre dans tous les cas.

La figure 7.10 donne (1) les valeurs de la hauteur de la déformation (trait plein), (2) de la courbure à l'extrémité de la protrusion (courbe en traits alternés), (3) de son volume (courbe en pointillés) et (4) la largeur de la déformation (courbe en tirets) en fonction de l'écart de l'apport relativement au centre.

La hauteur de la déformation est plus faible pour les valeurs de x_{VES} inférieures $1,5\mu m$ mais la courbure à l'extrémité de la protrusion est plus grande. Ces cas sont intermédiaires entre un ajout au centre ($x_{VES} = 0\mu m$) et un ajout éloigné ($x_{VES} \geq 2\mu m$).

Pour $x_{VES} \geq 2\mu m$, nous retrouvons le comportement vu précédemment, correspondant à un ajout de membrane sur les côtés. Un comportement quasi identique est observé sur une plage de valeurs de x_{VES} comprises entre 2 et $3.5\mu m$.

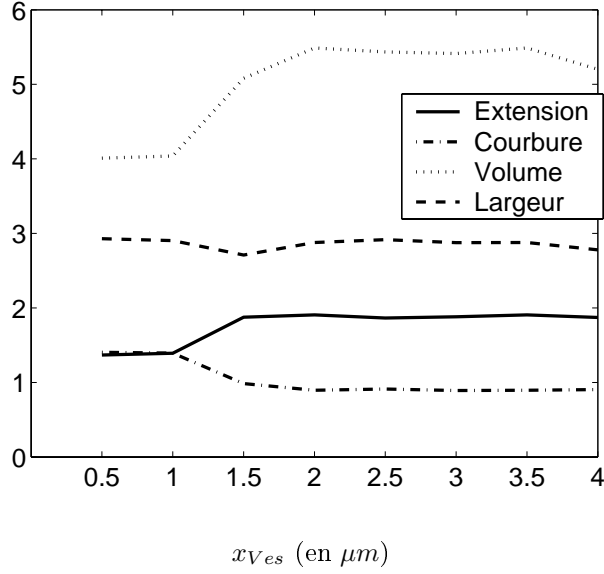


FIG. 7.10: Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la protrusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 30 secondes de déformation en fonction de x_{Ves} (en μm).

La courbe en trait plein représente l'extension de la protrusion à $t=15s$, celle en traits alternés (. et -) représente la courbure à l'extrémité de la protrusion, celle en pointillés représente le volume de la déformation et celle en tirets, sa largeur.

Les paramètres utilisés sont $k_{Ves} = 0.001 \mu m \cdot s^{-1}$, $\lambda_{Ves} = 0.5 \mu m$. La valeur de x_{Ves} (en μm) est indiquée sur l'axe des abscisses.

Nous vérifions que lorsque l'ajout se fait trop loin du centre de la déformation, l'ajout de membrane contribue moins au développement de la protrusion. Nous observons une baisse du volume de la protrusion pour $x_{Ves} > 3.5 \mu m$. La valeur de la courbure, en revanche, n'est pas modifiée. La largeur moyenne de la protrusion n'est pas non plus affectée de façon notable par la valeur de x_{Ves} .

7.2.5 Influence de k_{Ves} pour un ajout de membrane à distance du centre

Pour étudier l'influence, sur la déformation, de la quantité de membrane ajoutée à distance du centre, nous avons fait varier k_{Ves} entre 10^{-5} (apport de membrane presque nul) et 10^{-2} (apport important de membrane). Nous avons choisi une valeur de $\lambda_{Ves} = 0.5 \mu m$ et $x_{Ves} = 2 \mu m$ qui correspond à la plage de valeurs pour laquelle nous avons observé un effet positif de l'ajout de membrane sur l'importance de la déformation.

La figure 7.11 montre que pour $k_{Ves} \in \{10^{-5}, 10^{-4}, 5 \cdot 10^{-4}\} \mu m \cdot s^{-1}$ l'ajout de membrane est très faible et presque indétectable. Dans les autres cas, $k_{Ves} \in$

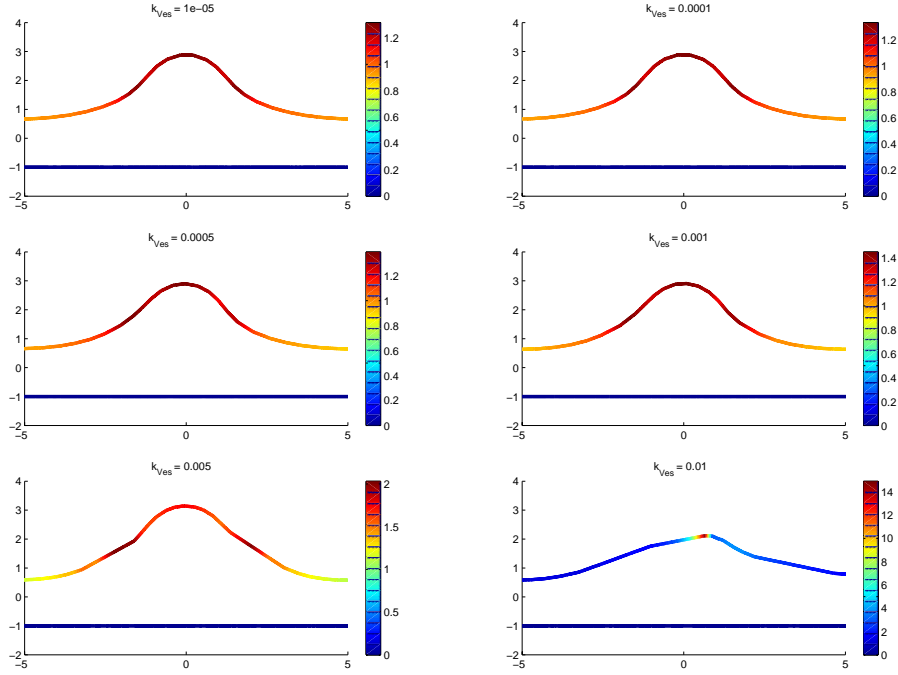


FIG. 7.11: Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à $t=30s$ en fonction de k_{Ves} (en $\mu m.s^{-1}$)

La couleur représente la densité de membrane. Les paramètres utilisés sont $x_{Ves} = 2\mu m$ $\lambda_{Ves} = 0.5\mu m$, la valeur de k_{Ves} est indiquée (en $\mu m.s^{-1}$) au-dessus de chaque sous figure.

$\{10^{-5}, 10^{-4}, 5 \cdot 10^{-4}\} \mu m.s^{-1}$, la comparaison des résultats à $t=15s$ (non montrés) avec ceux de la figure 7.1 (ajout de membrane au centre), montre que la densité de membrane atteint des valeurs moins importantes et qu'elle est augmentée sur une plus grande aire. Pour $k_{Ves} = 5 \cdot 10^{-3} \mu m.s^{-1}$ et particulièrement pour $k_{Ves} = 10^{-2} \mu m.s^{-1}$, les flancs de la déformation sont rectilignes.

Sur la figure 7.12, nous observons que pour des valeurs de k_{Ves} inférieures ou égales à $5 \cdot 10^{-3} \mu m.s^{-1}$, l'extension, la largeur, la courbure et le volume augmentent avec k_{Ves} . Pour $k_{Ves} = 10^{-2} \mu m.s^{-1}$, comme le montre la figure 7.11, le gradient de densité de membrane (donc de tension de membrane) et la courbure sont très élevés au centre. Les forces développées par la membrane y sont considérables et la hauteur et le volume de la protrusion sont nettement moins significatifs dans ce cas que pour les autres. Par contre la courbure à l'extrémité de la déformation et sa largeur y sont plus prononcées.

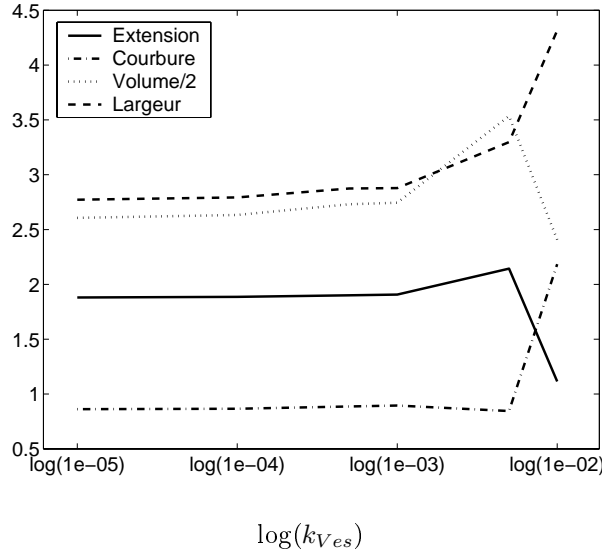


FIG. 7.12: Extension (en μm), volume (en μm^3), largeur (en μm) de la protrusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 30 secondes de déformation en fonction de k_{Ves} (en $\mu m.s^{-1}$)

La courbe en trait plein représente l'extension de la protrusion à $t=15s$, celle en traits alternés (. et -) représente la courbure à l'extrémité de la protrusion, celle en pointillés représente le volume de la déformation et celle en tirets, sa largeur.

Les paramètres utilisés sont $x_{Ves} = 2\mu m$ $\lambda_{Ves} = 0.5\mu m$, la valeur de k_{Ves} (en $\mu m.s^{-1}$) est indiquée sur l'axe des abscisses.

7.2.6 Effet, pour un ajout sur les côtés, de la largeur de la zone d'ajout de membrane

Dans cette dernière section nous allons étudier l'effet de la concentration de l'ajout de membrane lorsqu'il se fait à $x_{Ves} = 2\mu m$ de part et d'autre du centre et $k_{Ves} = 0.001\mu m.s^{-1}$. Nous avons repris pour λ_{Ves} le même ensemble de valeurs qu'en 7.2.2 : $\{0.5, 1, 2, 4, 8, 16\}\mu m$.

La répartition de la densité de membrane au temps $t=15s$, représentée pour chaque valeur de λ_{Ves} dans la figure 7.13, varie peu d'un cas à l'autre. La concentration maximale, obtenue au centre, est cependant légèrement plus élevée pour $\lambda_{Ves} = 2\mu m$ ($\rho_m = 1.85$) que pour les autres valeurs de λ_{Ves} . Pour $\lambda_{Ves} = 0.5\mu m$, la valeur de ρ_m au centre ($\rho_m = 1.82$) est due à la convection de membrane. Pour $\lambda_{Ves} = 16\mu m$, ρ_m est plus faible ($\rho_m = 1.78$) : l'ajout de membrane dans la partie centrale est moindre que pour $\lambda_{Ves} = 2\mu m$, moins de membrane étant disponible dans le voisinage immédiat de l'épine. Pour les valeurs de λ intermédiaires entre 0.5 et $2\mu m$ ou entre 2 et $16\mu m$, les résultats sont eux aussi intermédiaires.

La figure 7.14 montre qu'aucune des quatre grandeurs représentées (extension,

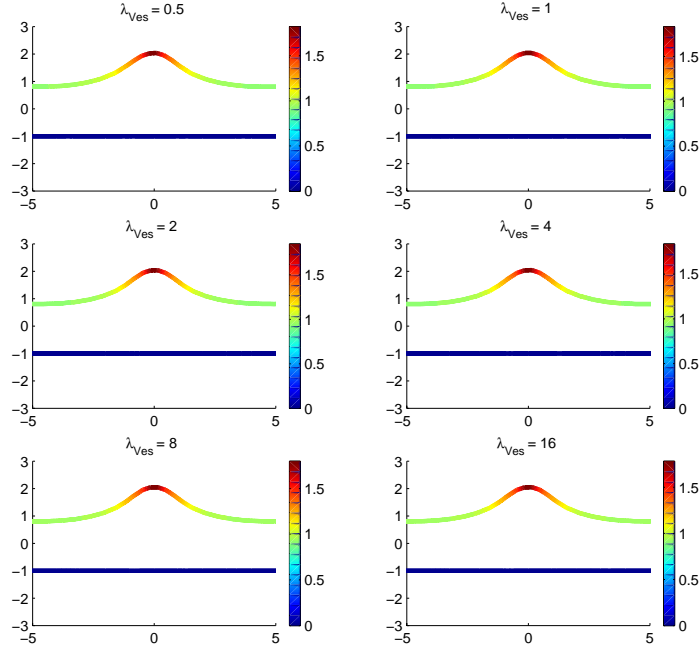


FIG. 7.13: Géométrie déformée et répartition de la densité de membrane à $t=15s$ en fonction de λ_{Ves} (en μm)

Les paramètres utilisés sont $x_{Ves} = 2\mu m$ $k_{Ves} = 0.001\mu m.s^{-1}$, la valeur de λ_{Ves} est indiquée au-dessus de chaque sous-figure.

courbure, volume et largeur de la protrusion) ne varie sensiblement en fonction de λ_{Ves} . L'extension maximale de la protrusion varie de façon infime d'un cas à l'autre. Les autres variables, en particulier la courbure, oscillent très légèrement selon les valeurs de λ sans qu'il soit possible de dégager une tendance.

7.3 Discussion

7.3.1 Lieux d'apport de membrane

Les diverses simulations montrent l'importance du (ou des) lieu(x) d'apport de la membrane. Effectué au niveau de la poussée de l'actine, l'ajout provoque l'émergence d'une déformation moins haute et plus large que dans le cas où il n'y a aucun apport de membrane. De part et d'autre du centre de poussée, l'apport permet au contraire le développement d'une déformation légèrement plus importante que dans le cas d'un apport nul de membrane. Les simulations ont montré que le modèle présente ce comportement pour des valeurs de x_{Ves} (distance du centre aux lieux d'ajout de membrane) et λ_{Ves} (largeur spatiale de la Gaussienne modélisant l'apport de membrane) dans des intervalles larges (de

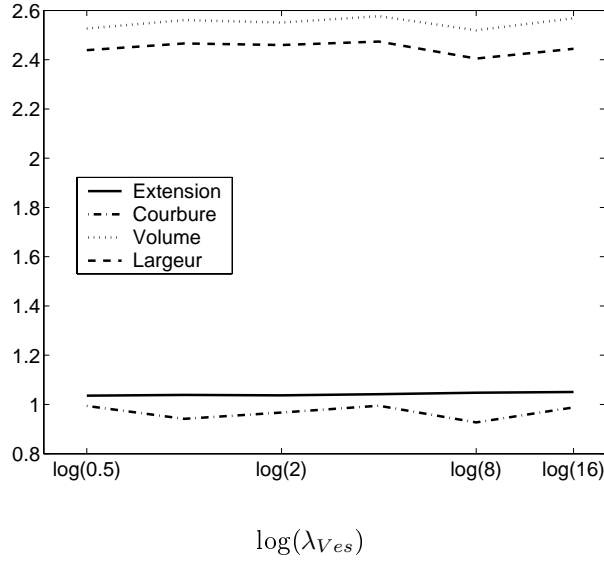


FIG. 7.14: Extension (en μm), volume (en μm^2), largeur (en μm) de la protrusion et courbure (en μm^{-1}) à son extrémité au bout de 15 secondes de déformation en fonction de λ_{Ves} (en μm)

La courbe en trait plein représente l'extension de la protrusion à $t=15s$, celle en traits alternés (. et -) représente la courbure à l'extrémité de la protrusion, celle en pointillés représente le volume de la déformation et celle en tirets, sa largeur.

Les paramètres utilisés sont $x_{Ves} = 2\mu m$ $k_{Ves} = 0.001\mu m.s^{-1}$, la valeur de $\log(\lambda_{Ves})$ est indiquée sur l'axe des abscisses, λ_{Ves} est exprimé en μm .

2 à $3.5\mu m$ pour x_{Ves} et de 0.5 à $16\mu m$ pour λ_{Ves}).

Certes, la fusion de certaines vésicules avec la membrane a été expérimentalement mise en évidence au niveau du centre de la déformation : c'est notamment le cas pour les vésicules qui apportent du matériel moléculaire (dans la LTP, par exemple, des récepteurs sont acheminés vers la densité post-synaptique de cette façon). On peut cependant faire le raisonnement suivant : il est peu plausible qu'un trafic massif de vésicules existe entre le cytoplasme et la membrane au centre de la déformation. En effet, les filaments, assemblés en fagots là où la poussée est exercée, encombrant probablement trop l'espace pour permettre une circulation intense de vésicules. Ce raisonnement est corroboré par la démonstration d'un excès d'exocytose en périphérie de la zones active (cf. [Applegate et al., 1987]) : ces lieux n'étant pas aussi encombrés par le réseau d'actine, un déplacement intense de vésicules à ce niveau est donc *a priori* facile.

En conclusion, le modèle suggère que l'apport de membrane ne doit pas être fait au centre de la déformation mais légèrement à distance, au niveau des pieds de la protrusion. Les connaissances biologiques actuelles confirment que

cet endroit est le plus plausible pour un apport de membrane.

7.3.2 Conséquences d'un gradient de tension pour les déformations locales

L'ajout de membrane ne favorise le développement de la protrusion que lorsque les gradients de densité de membrane et de tension restent "raisonnables". Lorsque l'ajout de membrane est très localisé, proche du centre et intense, nous observons une concentration très importante de membrane au centre ; la courbure y est importante puis diminue rapidement ; les dérivées première et seconde par rapport à la courbure sont également importantes.

Lorsque l'ajout de membrane se fait de façon modérée au pied de la déformation, la membrane est moins concentrée mais plus régulièrement répartie sur l'ensemble de la déformation. Cela permet la formation d'une protrusion légèrement plus prononcée en extension et en volume.

7.3.3 Importance des termes non classiques dans l'expression des forces de membrane

Dans ce modèle, nous avons conservé l'ensemble des termes issus de la dérivation du Laplacien (cf. 2.4, 2.6 et 2.5). A l'inverse, dans les travaux où la tension de membrane a été mesurée, seuls les termes linéaires sont pris en compte dans les équations d'équilibre de la membrane obtenues à l'aide des équations de Laplace.

Dans cette section, nous appellerons "termes classiques" $-\lambda C$ pour la force normale et $\dot{\lambda}$ pour la force tangente.

Les paramètres disponibles pour fixer les caractéristiques mécaniques de la membrane des globules rouges indiquent que le rapport du module de flexion sur la tension est très faible. Ainsi, dans l'expression des forces, tous les termes dont le module de flexion est un facteur sont très faibles devant ceux où la tension est un facteur. Il n'est donc pas étonnant que souvent seuls les termes classiques ayant la tension comme facteur aient été retenus et les autres négligés.

Nos simulations suggèrent la remise en question de cette approximation à cause de la formation de courbures importantes et la baisse de la tension suite à l'ajout de membrane. Lorsque ces deux phénomènes sont cumulés, les termes non classiques contribuent pour plus de la moitié à la force normale. Pour illustrer ces cas, examinons les différentes contributions aux forces normale et tangente là où elles sont les plus importantes (c'est-à-dire au niveau de l'extrémité de la protrusion, pour la composante normale, et sur les flancs de la protrusion, pour

la composante tangente) avec les paramètres suivant : $x_{Ves} = 0\mu m$ (ajout au centre), $\lambda_{Ves} = 1\mu m$, $k_{Ves} = 0.5\mu m.s^{-1}$ et $t = 15s$.

- Au sommet de la déformation, la force normale est dirigée vers l'intérieur de la cellule et a une amplitude de $690 pN.\mu m^{-1}$. Elle est composée de trois termes ($f_n = -\lambda C + k(\frac{\partial^2 C}{\partial s^2} - \frac{\partial^2 C_0}{\partial s^2}) - kC^2(C - C_0)$) valant respectivement $-212 pN.\mu m^{-1}$, $420 pN.\mu m^{-1}$ et $58 pN.\mu m^{-1}$
- Nous avons évalué la force tangente $f_t = -\frac{\partial \lambda}{\partial s} + k(2C\frac{\partial C_0}{\partial s} - 3C\frac{\partial C}{\partial s} + \frac{\partial C}{\partial s}C_0) = -\frac{\partial \lambda}{\partial s} - 3kC\frac{\partial C}{\partial s}$ ($C_0=0$ ici) sur les flancs de la déformation au niveau d'un point du maillage de coordonnées $(-0.52, 1.83)$. Chacun des deux termes qui la composent vaut ($-\frac{\partial \lambda}{\partial s}$ et $-3kC\frac{\partial C}{\partial s}$) respectivement $92pN.\mu m^{-1}$, $214pN.\mu m^{-1}$ et leur somme $-122pN.\mu m^{-1}$, le signe moins indiquant une force dirigée dans le sens inverse des abscisses curvilignes.

Force est de constater que, dans la mesure où ils sont issus des propriétés physiques de la membrane, les termes non classiques ne peuvent être négligés.

7.3.4 Limites du modèle

Le modèle rend compte du fait que les inhomogénéités de densité de membrane dues à l'apport de membrane par les vésicules provoquent des mouvements de membrane tangentiellement à la frontière du cytoplasme : la membrane se déplace dans le sens du gradient de tension, c'est-à-dire dans le sens inverse du gradient de densité de membrane.

Ainsi, lorsque la membrane s'accumule, un gradient de tension se forme. Il provoque un déplacement de la membrane vers les zones de faible tension, c'est-à-dire vers les zones de forte densité de membrane. En l'absence d'autres phénomènes, la membrane se concentre indéfiniment, ce qui n'est bien sûr pas biologiquement ni physiquement réaliste. En effet, même si la membrane peut former de nombreuses rides et ainsi augmenter fortement sa densité, ce phénomène est forcément limité.

Il existe des moyens qui permettraient techniquement d'éviter cette anomalie du modèle. L'ajout d'un terme de diffusion de densité de membrane le long de la membrane est une solution. Cette diffusion dégraderait d'une part les fortes densités de membrane (à condition que le coefficient de diffusion soit suffisant face à la vitesse de convection de la membrane) et d'autre part ramènerait la membrane à un état homogène au repos. L'ajout dans le Lagrangien d'un terme énergétique, pénalisant les fortes densités de membrane limiterait également les trop grandes concentrations.

8 Dynamique pour la courbure de repos

8.1 Description

Dans les deux chapitres précédents, nous avons étudié les conséquences de mécanismes connus, décrits dans la bibliographie. Nous allons maintenant nous servir du modèle pour tester les conséquences de mécanismes plausibles mais qui n'ont pas été mis en évidence jusqu'ici.

La courbure de repos est supposée initialement nulle. Les observations montrent qu'une épine nouvellement formée, ayant atteint le stade adulte, se stabilise pour une période pouvant durer plusieurs mois (cf. [Grutzendler et al., 2002] et [Trachtenberg et al., 2002]). Les mécanismes biologiques étant habituellement économes, il est très probable que la cellule modifie la structure de la membrane (surtout au niveau du cortex sous-jacent à la bi-couche lipidique) afin de minimiser l'énergie nécessaire à maintenir la structure déformée en place. Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'ajout de membrane peut être un moyen d'atteindre cet objectif. Nous savons également que certaines protéines, comme l'amphiphysine, lorsqu'elles sont insérées dans la membrane, modifient localement la courbure de repos de la membrane ([Lee and Schekman, 2004]). Par ailleurs, la courbure de repos de la membrane¹ est déterminée par le cortex d'actine, la bi-couche lipidique se révélant très flexible, comme le montre la formation de rides en cas de compression. L'actine étant très active au niveau de la déformation, ses filaments sont renouvelés continuellement. Ainsi, le cortex d'actine adopte les formes des nouvelles configurations : on peut faire l'hypothèse très raisonnable que sa courbure de repos s'adapte à la configuration courante au cours d'une déformation.

Nous proposons de modéliser ce phénomène en adaptant la courbure de repos à la courbure courante avec un temps de caractéristique τ_{C_0} :

$$\frac{\partial C_0}{\partial t}(s, t) = \frac{1}{\tau_{C_0}(s, t)}(C(s, t) - C_0(s, t)) \quad (8.1)$$

¹Dans notre modèle nous appelons membrane le complexe formé par la bi-couche lipidique et le cortex d'actine (cf. 2.2.3).

τ_{C_0} , qui dépend de la réorganisation du cortex d'actine, est supposé dépendre de la position et du temps. Pour cela, nous étudierons différentes hypothèses pour relier τ_{C_0} aux autres données du modèle, en l'écrivant la forme :

$$\frac{1}{\tau_{C_0}} = \beta_0 \frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$$

où $\frac{2}{\beta_0}$ est la valeur minimale de τ_{C_0} , α une variable définie au niveau de la membrane et α_0 le seuil à partir duquel l'effet de α sur τ_{C_0} devient sensible. Lorsque $\frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2} = 0$ ou que $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$, τ_{C_0} est infini : il n'y a pas d'adaptation de C_0 à la courbure actuelle.

Nous allons proposer et étudier plusieurs définitions de α qui correspondent à des hypothèses différentes. Ces hypothèses ne sont pas incompatibles entre elles et très certainement toutes interviennent, avec plus ou moins d'importance, dans la réalité. Pour mieux comprendre les effets de chacune, nous avons décidé de les traiter ici séparément.

- H1 la variable α est constante et homogène, valant α_0 .
- H2 α est corrélé à l'amplitude du tenseur \mathbf{T} , par la relation $\alpha = \alpha_0 \cdot \chi(t)$.
- H3 Nous définissons α comme une fonction du tenseur des contraintes du fluide $\alpha = f_\alpha(\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T})$. Nous proposons de tester le modèle pour deux définitions de f_α : l'une correspondant aux contraintes de cisaillement et l'autre étant définie à partir des valeurs propres de $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$.

Dans ce chapitre, certains paramètres sont identiques pour toutes les simulations. Le pas de temps pour la mise à jour de la géométrie est de 0.05s. Ils correspondent aux valeurs $\lambda_{Ves} = 2\mu m$, $k_{Ves} = 0.001$, $\mu = 200Pa.s$, $\rho = 1kg.L^{-1}$, $k_f = 5 \cdot 10^{-21}J$, $\lambda_0 = 5 \cdot 10^{-7}J.m^{-2}$, $\rho_{m0} = 1$, $k_{Act} = 1pN.\mu m$; outre la définition de α , les paramètres qui seront plus particulièrement étudiés sont α_0 , le seuil à partir duquel l'effet de α sur τ_{C_0} est sensible, et β_0 , qui indique la vitesse maximale d'adaptation.

8.2 Mise en place informatique

Jusqu'à-là C_0 était défini dans le modèle mais n'était pas modifié au cours des simulations. La dynamique introduite ici a nécessité quelques adaptations. Étant donné que l'équation 8.1 fait référence à la courbure et que cette dernière est recalculée à chaque mise à jour de la géométrie, le calcul de C_0 est effectué dans le même temps. Nous avons mis en place un schéma d'Euler explicite, d'ordre 1

en temps. Le calcul de α se fait à partir des valeurs de $\chi(t)$ et de $f_\alpha(\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T})$ interpolées sur les points de la frontière.

8.3 Résultats

8.3.1 α est homogène et constant

Ici $\alpha = \alpha_0$ à tout instant et sur l'ensemble de la membrane. La vitesse d'adaptation de C_0 ne dépend donc que de l'écart entre la courbure et la courbure de repos. Le temps caractéristique d'adaptation vaut $\frac{2}{\beta_0}$.

Cette définition correspond à l'hypothèse d'une adaptation passive et homogène de la membrane à la nouvelle configuration. Ceci peut être interprété comme le résultat du *treadmilling* permanent dû à la polarité des filaments d'actine, régénérant continuellement les filaments. Si une déformation est maintenue pendant un temps de $3\tau_0$ par exemple, alors l'écart entre C et C_0 est réduit de plus de 95%, quelle que soit la synchronisation spatiale ou temporelle avec les autres événements cellulaires.

Comme nous le précisons dans l'introduction, nous avons fait le choix de séparer artificiellement les différents mécanismes qui pourraient conduire à une modification de C_0 . Cependant il est clair que le mécanisme étudié ici, s'il existe, induit forcément une dépendance au signal (non constant et non homogène) responsable de la polymérisation et la dépolymérisation de l'actine.

Étant donné que nous imposons $\alpha = \alpha_0$, la valeur de α_0 n'a pas d'importance, tant que $\alpha_0 \neq 0$, ce que nous supposons. Nous allons effectuer des simulations en faisant varier la valeur de β_0 dans l'ensemble $\{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} \text{ s}^{-1}$.

Sur la figure 8.1, la courbe épaisse, en gris clair, montre l'évolution de $\chi(t)$, soit l'intensité en fonction du temps du tenseur \mathbf{T} . Nous pouvons schématiser son évolution en trois phases :

1. entre $t=0\text{s}$ et $t=20\text{s}$, $\chi(t)$ augmente de 0 à un peu moins de 1,
2. de $t=20\text{s}$ à $t=40\text{s}$, $\chi(t)$ est stable juste en dessous de 1,
3. de $t=40\text{s}$ à $t=60\text{s}$, $\chi(t)$ diminue pour être presque nulle à $t=60\text{s}$.

Nous observons que dans les deux cas, la vitesse de progression de l'extrémité de la déformation (courbe en pointillés), est importante et positive, dans la phase (1), sensiblement plus faible dans la phase (2), importante mais négative dans la phase (3). Dans les trois phases, le module de la vitesse pour $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$ (courbe grise en pointillés) est supérieur ou égal à celui obtenu pour $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ (courbe noire en pointillés). L'extension maximale vaut $2\mu\text{m}$ et $2.1\mu\text{m}$ respectivement lorsque $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ et $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$.

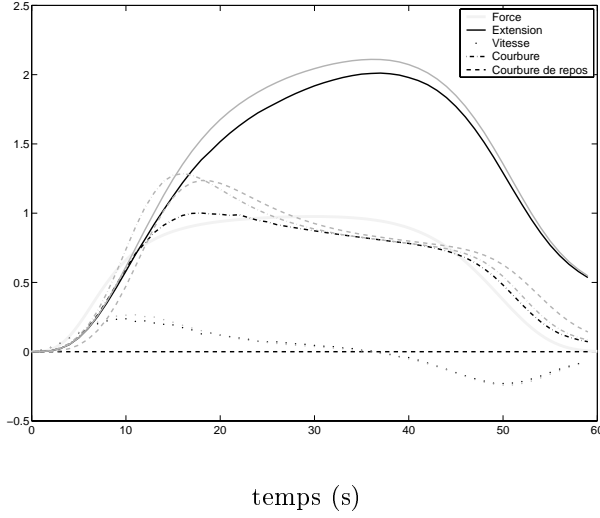


FIG. 8.1: $\chi(t)$ (courbe épaisse et claire), extension (en μm), vitesse (en $\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$), courbure (en μm^{-1}) et courbure de repos (en μm^{-1}) à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ (courbes fines noires) et $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$ (courbes fines grises) en fonction du temps (en s)

Lorsque $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$, la courbure de repos est nulle partout et à tout instant. Lorsque $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$, la courbure de repos suit l'évolution de la courbure de façon rapprochée, avec pour conséquence de diminuer les forces dues à la flexion - ce qui explique la plus grande extension observée pour $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$.

La courbure (figurée en tirets et points alternés), la courbure de repos (en tirets) et leur différence (en trait plein) sont représentées en fonction de la valeur de β_0 sur la figure 8.2.

Pour les valeurs de β_0 supérieures ou égales à 0.5 s^{-1} , l'adaptation de la courbure de repos étant rapide, les courbes de la courbure et de la courbure de repos sont presque similaires. Leur dissemblance est négligeable en dehors des périodes où la courbure augmente ($t < 20$ secondes) ou diminue ($t > 50$ secondes) fortement. La valeur maximale de la courbure, environ $1.3 \mu\text{m}^{-1}$ est atteinte entre $t=15\text{s}$ et $t=16\text{s}$. Dès lors, bien que la force exercée par le fluide soit encore croissante, la courbure diminue, traduisant un élargissement de l'extrémité de la déformation.

Pour les valeurs de β_0 inférieures à 0.5 s^{-1} , l'adaptation de la courbure de repos est lente comparée à la vitesse de variation de la courbure. Dans ce cas, la courbure de repos joue le rôle de mémoire (de la configuration précédente). Pour $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$, cette mémoire est infinie : l'état de référence reste la configuration rectiligne. Dans les autres cas, pendant presque toute la première moitié de la simulation, la courbure de repos reste longtemps à la courbure. Dans la deuxième

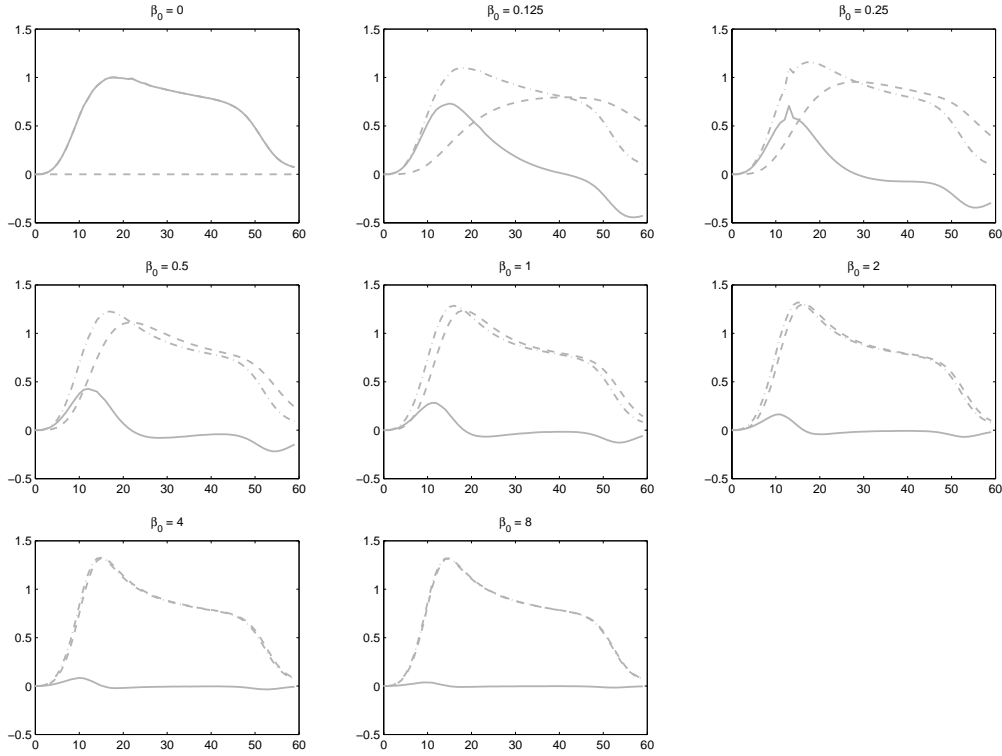
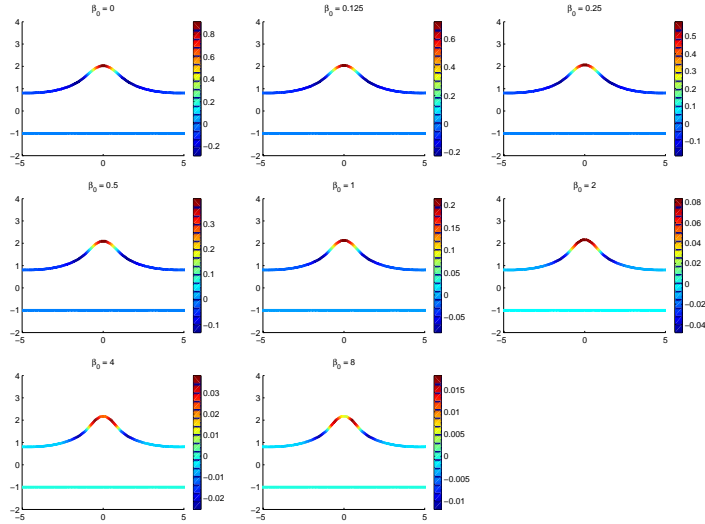


FIG. 8.2: Courbure (figurée en traits alternés), courbure de repos (en tirets) et leur différence ($C - C_0$, en trait plein), en μm^{-1} en fonction du temps (s), à l'extrémité de la protrusion pour $\{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$

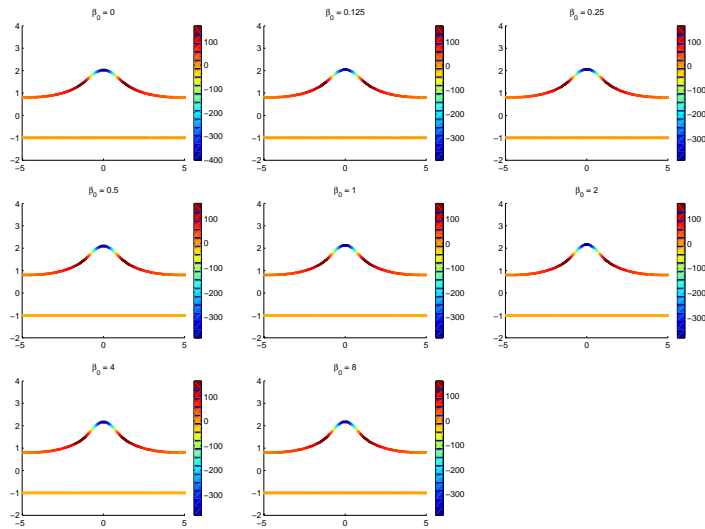
moitié, en revanche, la courbure diminue rapidement, tandis que la courbure de repos conserve de grandes valeurs plus longtemps. Par conséquent, le terme de la force normale $-kC^2(C - C_0)$ s'oppose aux forces de tension et ralentit la rétractation de la protrusion. A $t=60s$, l'extension de la protrusion vaut $0.58\mu m$ et $0.57\mu m$ lorsque β_0 vaut respectivement 0.125 et $0.25 s^{-1}$. Pour $\beta_0 = 0 s^{-1}$, la contribution de la flexion à la force normale est inversée puisque dans ce cas $C > C_0$ et l'extension à $t=60s$ est plus faible à $0.53\mu m$.

La figure 8.3.1 (a) montre la géométrie de la cellule à $t=15 s$ ainsi que la distribution spatiale des valeurs de $C - C_0$ pour différentes valeurs de β_0 . Pour $\beta_0 \leq 2 s^{-1}$, la différence $C - C_0$ a une répartition spatiale comparable dans tous les cas mais l'échelle des valeurs augmente lorsque β_0 diminue. Pour $\beta_0 \geq 2 s^{-1}$ cette différence diminue toujours avec l'augmentation de β_0 mais sa répartition diffère. L'écart $C - C_0$ est plus important sur les côtés qu'au centre, ce qui a des conséquences sur la répartition des forces dues à la flexion, puisque cette répartition dépend de la valeur de $C - C_0$ et de sa dérivée seconde par rapport à la longueur d'arc. Dans le cas où $C - C_0$ présente deux maxima locaux sur les



(a) $C - C_0$.

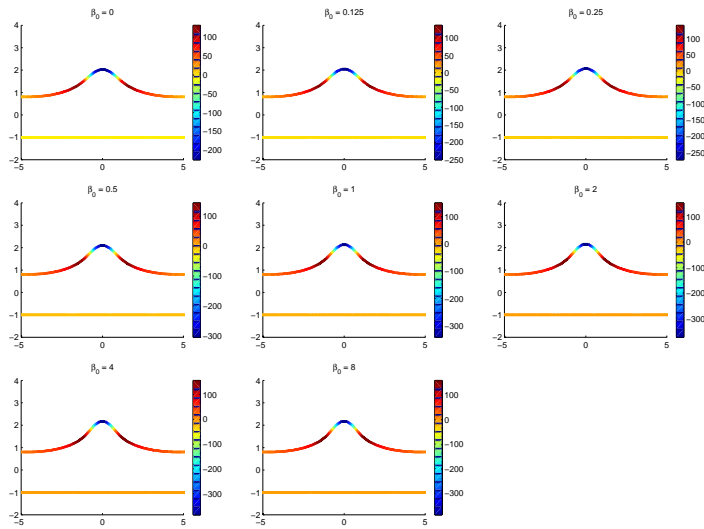
La couleur indique la valeur de $C - C_0$ en μm^{-1}



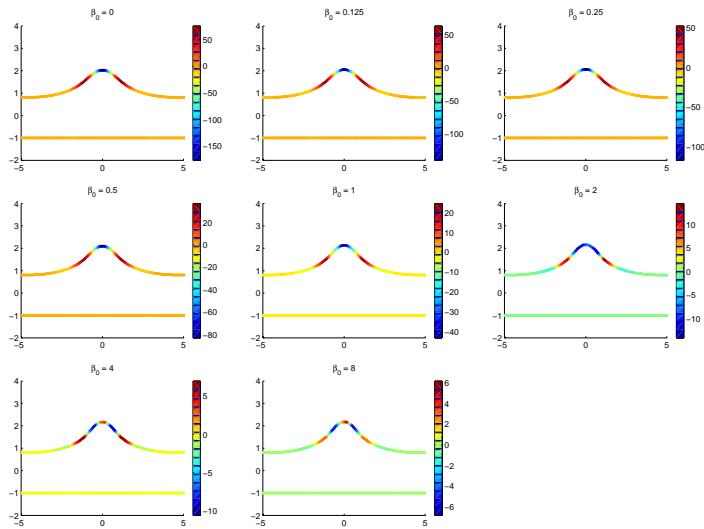
(b) Forces normales

La couleur indique la valeur de la force en $pN.\mu m^{-1}$

FIG. 8.3: Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$ à $t=15 s$



(c) composante due à la tension
La couleur indique la valeur de la force en $pN \cdot \mu m^{-1}$



(d) composante due à la flexion
La couleur indique la valeur de la force en $pN \cdot \mu m^{-1}$

Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$ à $t=15 s$

côtés et un minimum local au centre, la valeur de $\Delta(C - C_0)$ est importante.

En effet la contribution à la force normale due à la flexion, représentée figure 8.3.1 (d), est très différente entre les faibles et fortes valeurs de β_0 . Lorsque β_0 est faible, la flexion induit une force vers l'intérieur de la déformation, d'autant plus grande et rassemblée au centre que β_0 est faible. Pour les deux plus grandes valeurs de β_0 , la variation de $C - C_0$ induit une force, dominante dans le terme dû à la flexion, orientée dans le sens de progression de la protrusion. La contribution à la force normale due à la tension, représentée en 8.3.1 (c), a une distribution semblable dans tous les cas. Les valeurs minimales (mais maximales en valeur absolue), obtenues à l'extrémité de la déformation sont essentiellement reliées à la courbure. Plus β_0 est grand, plus les déformations et les forces dues à la tension sont importantes : ces forces dominent les forces dues à la flexion, comme le montre la distribution des forces normales totales (figure 8.3.1 (b)). Cependant, lorsque β_0 est grand, la contribution moindre des forces dues à la flexion à la force générale de rappel (vers le bas) permet un développement plus important de la déformation et de sa courbure au centre.

8.3.2 α correspond au signal de l'actine

Conservant toujours l'hypothèse selon laquelle la polymérisation et la dépolymérisation de l'actine modifient de la courbure de repos, assemblant et désassemblant continuellement des filaments, nous intégrons au modèle le fait que cette même actine est responsable des déformations. Nous définissons $\alpha = \alpha_0 \cdot \chi(t)$ avec $\alpha_0 \neq 0$ et faisons varier la valeur de β_0 dans l'ensemble $\{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} \text{ s}^{-1}$.

Ainsi, là où l'actine est activée et génère une force, le taux de renouvellement des filaments est-il plus important. Nous traduisons cela par une valeur de α supérieure et donc τ_{C_0} inférieur (τ_{C_0} est cependant minoré par la valeur $\frac{2}{\beta_0}$). Là où l'actine n'est pas activée, le temps caractéristique d'adaptation est infini.

Vu que la courbure et la courbure de repos sont initialement égales et que le changement de courbure ne se produit qu'à proximité du lieu où l'actine est activée, l'adaptation de courbure ne peut se produire que là. Nous n'avons donc pas ajouté de dépendance spatiale dans la définition de α .

Les courbes de la figure 8.4 montrent l'évolution de l'extension, de la courbure et de la courbure de repos à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$ (courbes grises) et $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ (courbes noires). Comme précédemment, la déformation est plus prononcée lorsque $\beta = 1 \text{ s}^{-1}$. L'extension maximale observée vaut $2.1 \mu\text{m}$, et conserve la même valeur qu'avec la première hypothèse.

Comme l'adaptation de la courbure de repos ne se fait pas aussi rapidement que dans le cas précédent, $\chi(t)$ étant nettement inférieur à 1 dans les 10 pre-

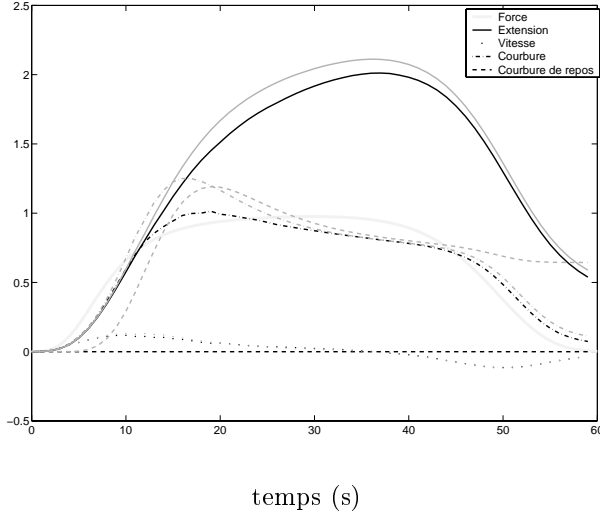


FIG. 8.4: Extension (en μm), vitesse (en $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$), courbure (en μm^{-1}) et courbure de repos (en μm^{-1}) à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ (courbe noire) et $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$ (courbe grise) en fonction du temps (en s)

mières secondes, l'évolution de C_0 est moins importante au début de la simulation. Au-delà de $t = 40 \text{ s}$, $\chi(t)$ diminue pour se rapprocher de 0 à $t = 60 \text{ s}$. Comme $\alpha = \alpha_0 \cdot \chi(t)$, le temps d'adaptation de C_0 à C augmente. Effectivement, nous constatons que, contrairement à ce que nous avons obtenu avec l'hypothèse (1), C_0 garde une valeur importante ($0.64\mu\text{m}^{-1}$) en fin de simulation. Ceci provoque une diminution des forces favorisant la rétractation de la déformation : alors que pour l'hypothèse (1) la courbure et la hauteur de la protrusion étaient comparables à $t=60 \text{ s}$, ici le maintien de C_0 au-dessus de $0.64\mu\text{m}^{-1}$ induit un ralentissement dans le processus de retour à l'état initial. A $t=60 \text{ s}$, la différence entre les cas $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ et $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$ est de $0.5\mu\text{m}^{-1}$ pour la courbure et de $0.04\mu\text{m}$ pour l'extension. Lorsque $\chi(t) = 0$, le retour vers une configuration de repos est modifié par la courbure de repos fixée et non nulle. Il y a compétition entre les forces dues à la tension et celles dues à la courbure de repos. Le coefficient de tension étant très supérieur au module de flexion, les premières prédominent.

La figure 8.5 représente l'évolution de la courbure, de la courbure de repos et de leur différence pour les différentes valeurs de β_0 .

Pour $\beta_0 \geq 0.5 \text{ s}^{-1}$, l'évolution de C_0 suit celle de C avec un faible temps de retard. Pendant les 40 premières secondes, leur évolution est comparable. Ensuite, lorsque $\chi(t)$ diminue, plus β_0 est important, plus l'adaptation de C à C_0 persiste. Ensuite, lorsque $\chi(t) \simeq 0$, C_0 se maintient à 0.7, 0.64, 0.58, 0.52 et

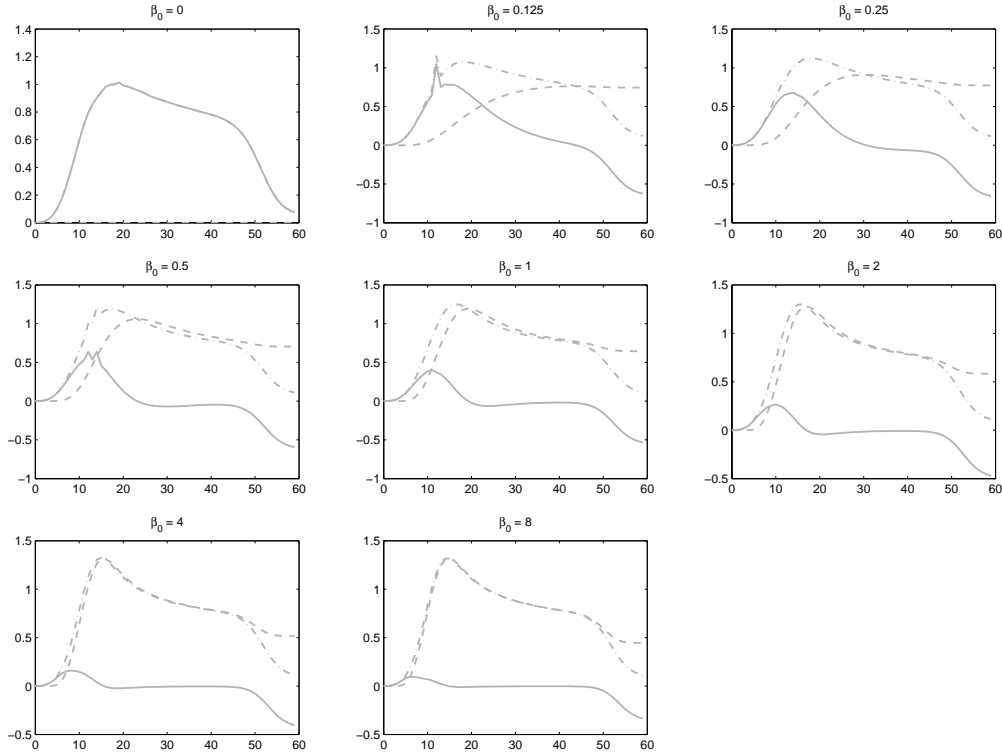


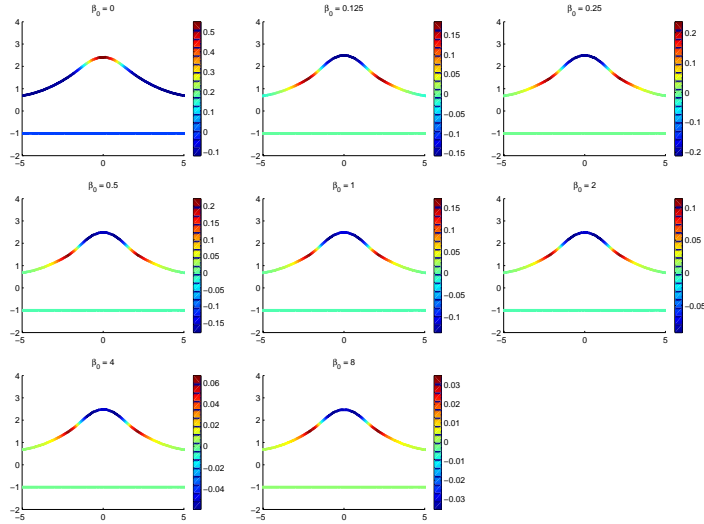
FIG. 8.5: Courbure (figurée en traits alternés), courbure de repos (en tirets) et leur différence $C - C_0$, en trait plein), en μm^{-1} en fonction du temps (s), à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$

$0.45 \mu m^{-1}$ pour β_0 valant respectivement 0.5, 1, 2, 4, 8 s^{-1} .

Pour $\beta_0 \leq 0.5 s^{-1}$, C_0 augmente lentement en début de simulation, jusqu'à atteindre la valeur de C (entre $t=25$ s et 45 s, C est quasiment constant). Une fois cette valeur atteinte, C_0 ne varie presque plus. En effet dans un premier temps $C_0 = C$ et C reste quasi-constant. Ensuite C diminue mais β s'annule. A $t = 60$ $C_0 = 0.74 \mu m^{-1}$ ($\beta_0 = 0.25 s^{-1}$) ou $C_0 = 0.77 \mu m^{-1}$ ($\beta_0 = 0.125 s^{-1}$).

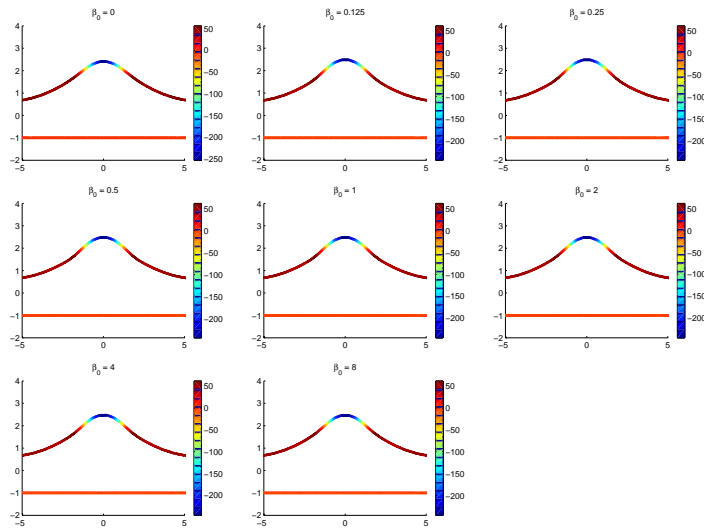
Pour l'ensemble des valeurs de $\beta_0 \in \{\frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$, plus β_0 est faible, plus l'écart $C - C_0$ (courbe en trait plein, sur la figure 8.5) est grand à $t=60$ s. Pour des valeurs de β_0 inférieures, ce phénomène n'est plus forcément vrai : en effet si la valeur de β_0 est trop faible, la valeur de C_0 ne sera que peu modifiée lorsque C augmentera. Aussi lorsque C redeviendra nul, $C - C_0$ sera proche de 0 comme le montre le cas extrême $\beta_0 = 0 s^{-1}$.

La hauteur de la protrusion (en μm) à $t=60$ s est 0.54, 0.6, 0.6, 0.59, 0.58, 0.58, 0.57, $0.56 \mu m$ pour β_0 valant respectivement 0, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 8 s^{-1} . Cela montre que plus la différence entre C et C_0 est importante, moins le retour à la configuration initiale est facile.



(a) $C - C_0$

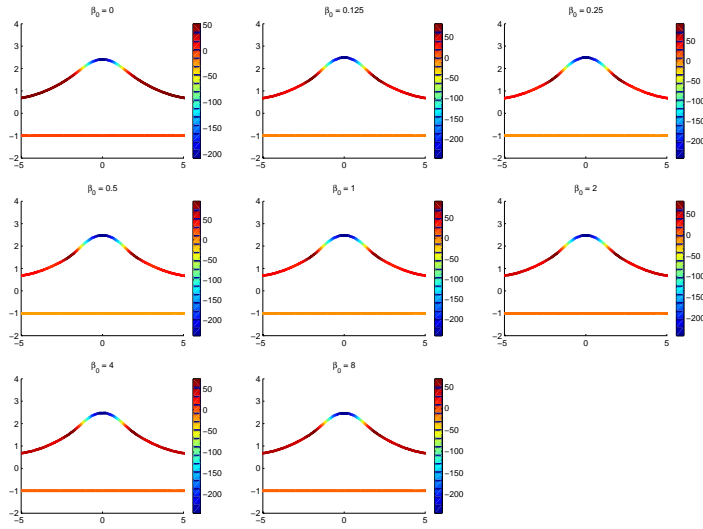
La couleur indique la valeur de $C - C_0$ en μm^{-1}



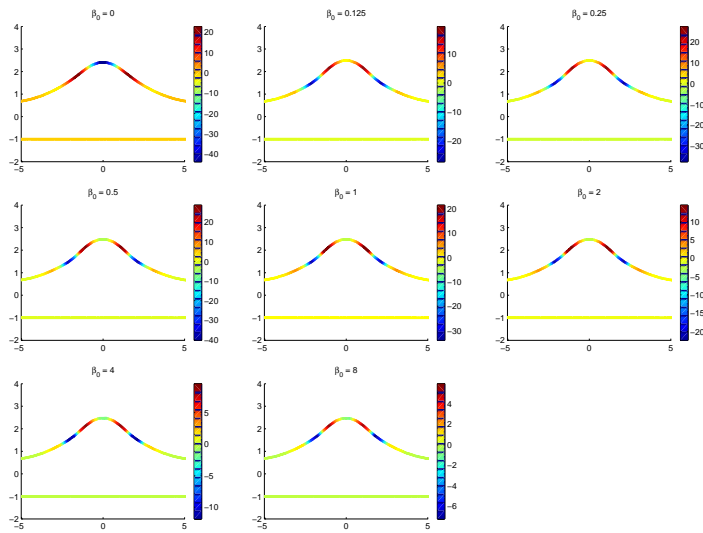
(b) Forces normales

La couleur indique la valeur de la force en $pN.\mu m^{-1}$

FIG. 8.6: Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$ à $t=15s$



(c) Forces dues à la tension
La couleur indique la valeur de la force en $pN.\mu m^{-1}$



(d) Forces dues à la flexion
La couleur indique la valeur de la force en $pN.\mu m^{-1}$

Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$ à $t=15s$

La figure 8.3.2 (a) montre la géométrie et la distribution de $C - C_0$ pour les différentes valeurs de β_0 à $t=50$ s. Cet instant appartient à la phase de rétractation de la protrusion : après avoir été déformée par l'activité de l'actine puis la diminution de celle-ci, la cellule ne se déforme plus que sous la contrainte de la membrane, qui tente de revenir vers un état énergétiquement plus stable.

Hormis pour $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$, où $C_0 = 0$ et donc $C - C_0 = C$, la répartition spatiale de $C - C_0$ présente dans tous les cas des valeurs positives sur les flancs de la protrusion et des valeurs négatives au centre. Les valeurs extrémales de $C - C_0$ sont proches en valeur absolue. Selon les valeurs de β_0 , ces valeurs extrémales varient de $0.03 \mu\text{m}^{-1}$ pour $\beta_0 = 8 \text{ s}^{-1}$ à $0.2 \mu\text{m}^{-1}$ pour $\beta_0 \in \{0.25, 0.5\} \text{ s}^{-1}$.

Examinons les conséquences de la répartition de $C - C_0$ sur les forces dues à la flexion de la membrane élastique (cf. à la figure 8.3.2 (d)). Pour cela nous allons comparer le cas où $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ avec ceux où $\beta_0 \neq 0 \text{ s}^{-1}$. $|C - C_0|$ est nettement supérieur dans le premier cas. Au centre $\Delta(C - C_0) < 0$ lorsque $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ alors que $\Delta(C - C_0) > 0$ lorsque $\beta_0 \neq 0 \text{ s}^{-1}$. Ainsi, les forces de flexion sont assez importantes et orientées vers l'intérieur lorsque $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ mais négligeables lorsque $\beta_0 \neq 0$. Sur les côtés de la déformation, lorsque $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$, les forces sont orientées vers l'extérieur, ce qui tend à aplatir la déformation au niveau de son extrémité, c'est-à-dire là où la courbure est maximale. Pour les autres valeurs de β_0 , les forces de flexion sur les côtés sont positives immédiatement de part et d'autre du centre et négatives plus à l'extérieur. Cela crée un moment qui tend à restaurer une déformation prononcée. L'amplitude des forces est maximale pour $\beta_0 = 0.5 \text{ s}^{-1}$ où elles varient entre $-40pN \cdot \mu\text{m}^{-1}$ (forces orientées vers l'extérieur) et $+30pN \cdot \mu\text{m}^{-1}$ (forces orientées vers l'intérieur).

Bien entendu, les forces normales dues à la flexion sont accompagnées de celles dues à la tension (cf. 8.3.2 (c)). Les géométries étant proches, quelle que soit la valeur de β_0 , et les forces normales de flexion ne dépendant que de la courbure, il y a peu de différences entre les valeurs et la répartition des forces de tension. On remarque que, pour les valeurs de $\beta_0 \in [0.125, 0.5] \text{ s}^{-1}$, la déformation est plus prononcée - avec une courbure au centre légèrement supérieure donc des forces de tension plus importantes.

Le coefficient de tension étant nettement supérieur au module de flexion, la force normale développée par la membrane rend compte davantage des similarités des forces de tension que des différences des forces de flexion observées selon les valeurs de β_0 . Cependant la force normale au centre est inférieure de 4 et 2.8%, dans les cas où β_0 vaut respectivement 0.5 s^{-1} et 8 s^{-1} , par rapport au cas où $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$: ceci rend compte de la résistance opposée au retour à l'état initial qu'induit la modification de la courbure de repos. Étant donnée

la différence d'importance entre les deux phénomènes de tension et de flexion, les forces de flexion ne font que freiner le mouvement imposé par les forces de tension mais sont insuffisantes pour maintenir la déformation.

8.3.3 α représente les contraintes de cisaillement

La dernière hypothèse est que les liens entre les filaments d'actine et la membrane, fortement sollicités par les contraintes mécaniques, peuvent être brisés. Les fragments de filament obtenus n'étant pas coiffés, ils sont très réactifs et ont tendance soit à reformer rapidement des liens avec la membrane remodelée, soit à croître par polymérisation à partir des extrémités nouvellement créées. Ainsi, ils stabilisent la nouvelle géométrie. Nous proposons donc de relier α aux contraintes mécaniques exercées au niveau de la membrane. Dans un premier temps, nous cherchons à caractériser les lieux où nous supposons que les filaments sont brisés en fonction du module de cisaillement. Nous définissons :

$$\alpha = |\mu(v_{1,y} - v_{2,x})|$$

Ainsi l'adaptation de C_0 à C sera d'autant plus rapide que le module de cisaillement sera grand. La différence avec les précédentes hypothèses est qu' α varie en fonction non seulement du temps mais aussi de la position.

Nous avons choisi la valeur de α_0 en fonction des simulations précédentes, de façon à ce que β varie significativement entre les lieux où le cisaillement est minimal et ceux où il est maximal. Nous avons retenu la valeur $40\mu m \cdot Pa$. Des simulations ont été menées pour β_0 prenant chacune des valeurs de l'ensemble $\{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$.

L'extension de la protrusion est représentée par la courbe pleine sur la figure 8.7. Lorsque $\beta_0 = 1 s^{-1}$, son évolution est très proche de celle obtenue lorsque nous avons fait la première hypothèse ($\alpha = \alpha_0$). Elle est maximale à $t=36$ s et atteint $2.1\mu m$. La courbure est plus importante pour $\beta_0 = 1 s^{-1}$ que pour $\beta_0 = 0 s^{-1}$: elle atteint $1,2\mu m^{-1}$ à $t=15$ s (alors qu'elle atteignait $1,28\mu m^{-1}$ à $t=16$ s lors du test de la première hypothèse). Cela traduit l'apparition d'une déformation tout aussi longue mais légèrement plus trapue à l'extrémité.

Nous remarquons qu'au cours des vingt premières secondes le décalage entre les courbes de C et C_0 est nettement plus important que pour la première hypothèse où ($\frac{1}{\tau_0} = \frac{1}{2}\beta_0$) : le temps d'adaptation caractéristique, τ_0 , est nettement plus important ici.

A partir de $t=20$ s et jusqu'à $t=40$ s, $\chi(t)$ reste proche de 1. Comme pour les autres hypothèses, nous observons une diminution de la courbure à l'extrémité

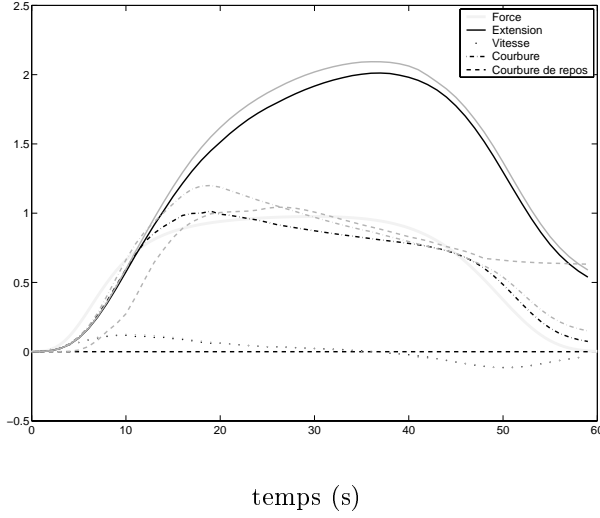


FIG. 8.7: Extension (en μm), vitesse (en $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$), courbure (en μm^{-1}) et courbure de repos (en μm^{-1}) à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ (courbe noire) et $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$ (courbe grise) en fonction du temps (en s)

de l'extension. Durant cette phase, la courbure de repos continue à s'adapter à la courbure et donc diminue également.

Au-delà de $t=40 \text{ s}$, $\chi(t)$ diminue rapidement, entraînant la rétractation de la protrusion. Alors que la courbure diminue, la courbure de repos se maintient au-dessus de $0.6\mu\text{m}^{-1}$, ce qui indique que τ_0 est important à l'extrémité de la déformation durant cette phase et donc que le module de cisaillement est faible. Durant cette phase, l'extension de la déformation est légèrement supérieure pour $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$ comparé au cas où $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$.

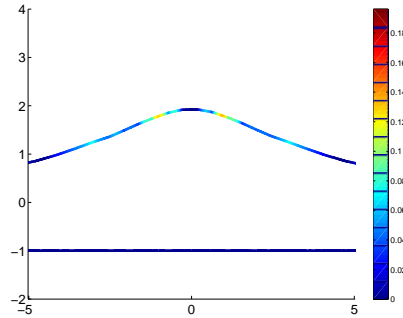
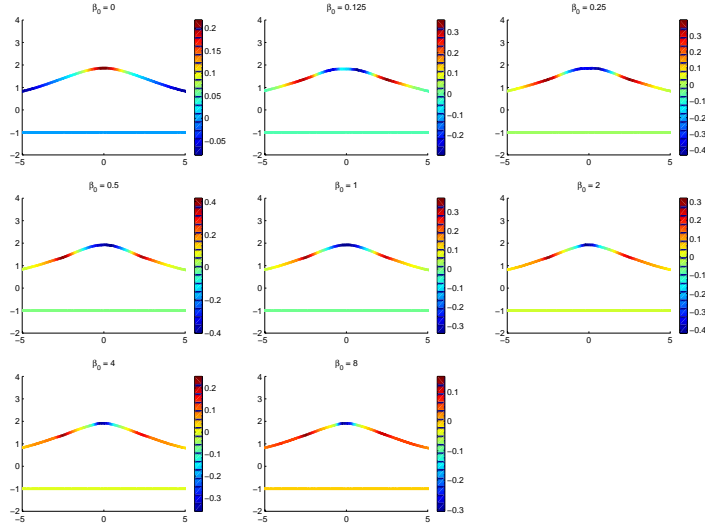


FIG. 8.8: Géométrie et valeur de $\beta_0 \frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$ (en s^{-1}) sur la frontière 3 à $t=55 \text{ s}$ pour $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$

La figure 8.8 indique la géométrie et la valeur de $\frac{1}{\tau_0} = \beta_0 \frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$ sur $\partial\mathbf{B}_t^{(m)}$ à

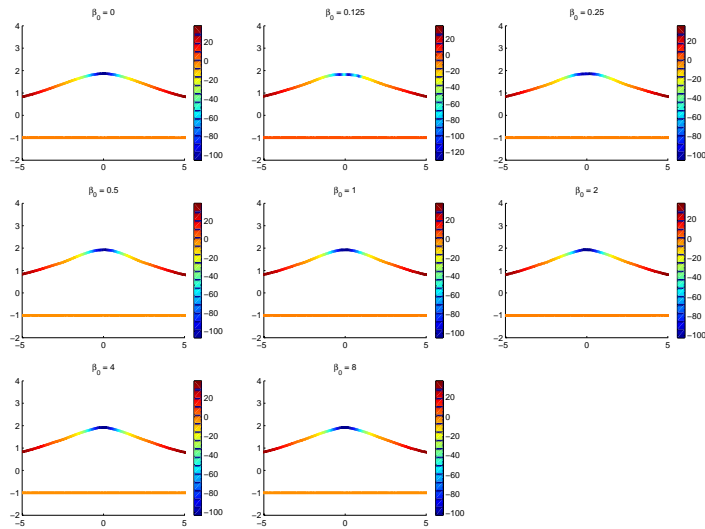
$t=55$ s, dans la phase où les forces développées par la membrane contraignent la protrusion à se rétracter. Nous remarquons que le module de cisaillement est peu important ; $\frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$ reste inférieur à $0.2s^{-1}$. Au sommet de la protrusion, cette quantité est presque nulle, ce qui explique le maintien de la courbure de repos à cet endroit en dépit de la diminution de courbure.

Les valeurs de différence $C - C_0$ sur la frontière sont représentées sur la figure 8.10 (a). Pour $\beta_0 \geq 0.5 s^{-1}$, les valeurs de $C - C_0$ ont une répartition et une amplitude comparables : un maximum autour de $0.4\mu m^{-1}$ au niveau des abscisses $\pm 3\mu$ et un minimum autour de $-0.4\mu m^{-1}$ au niveau du centre. Cependant les variations de $C - C_0$ sont d'autant plus abruptes que β_0 est élevé. Pour $\beta_0 = 0s^{-1}$ la tendance est inversée puisque $C - C_0 = C$ est positif au centre et négatif sur les côtés. Pour $\beta_0 \in \{0.125, 0.25\} s^{-1}$, la répartition est proche de celle obtenue pour des valeurs non nulles de β_0 mais l'amplitude est moins importante et $C - C_0$ présente un maximum local au centre. Ceci nous permet de comprendre la répartition des forces normales de flexion exercées par la membrane sur le cytoplasme, illustrées sur la figure 8.10 (d). D'une manière générale l'amplitude de la composante normale des forces de flexion est relativement élevée, comparée aux résultats obtenus avec les précédentes hypothèses. Pour $\beta_0 \geq 0.5s^{-1}$, les forces normales de flexion sont orientées vers l'extérieur au centre et vers l'intérieur sur les côtés. Elles favorisent donc le retour vers une déformation plus importante, contrairement au cas où $\beta_0 = 0s^{-1}$ où les forces de flexion participent à l'aplanissement de la membrane. Pour $\beta_0 \in \{0.125, 0.25\} s^{-1}$ la composante normale de la force de flexion est négative aux environs des abscisses $\pm 2.5\mu m$, positive plus au centre et négative au centre. Une telle distribution de forces favoriserait la scission de la protrusion en deux. Pour $\beta_0 \geq 0.5s^{-1}$ et $\beta_0 = 0s^{-1}$, la composante normale des forces de tension, représentée sur la figure 8.10 (c), a une répartition comparable aux résultats obtenus avec les hypothèses précédentes. Plus la valeur de β_0 est grande, plus la courbure et les forces de tension sont importantes. Par contre, pour $\beta_0 \in \{0.125, 0.25\} s^{-1}$, la courbure est faible au centre : la frontière présente un plateau à ce niveau. Par conséquent les forces de tension sont relativement faibles à cet endroit. La présence de ce plateau peut s'expliquer par les forces de flexion, considérables à ce niveau, qui ont provoqué une rétractation sensiblement plus rapide au centre de la déformation. Pour une fois, les forces totales normales (cf. 8.10 (b)) ne sont donc pas le simple reflet des forces de tension, même si, bien sûr, dans la plupart des cas ces dernières restent dominantes. Ainsi nous avons identifiés comportements différents où la flexion joue un rôle non négligeable : pour $\beta_0 = 0.125 s^{-1}$ l'importante force normale, au centre, dirigée vers l'intérieur, est due à la flexion et pour $\beta_0 = 8 s^{-1}$ la force



(a) $C - C_0$

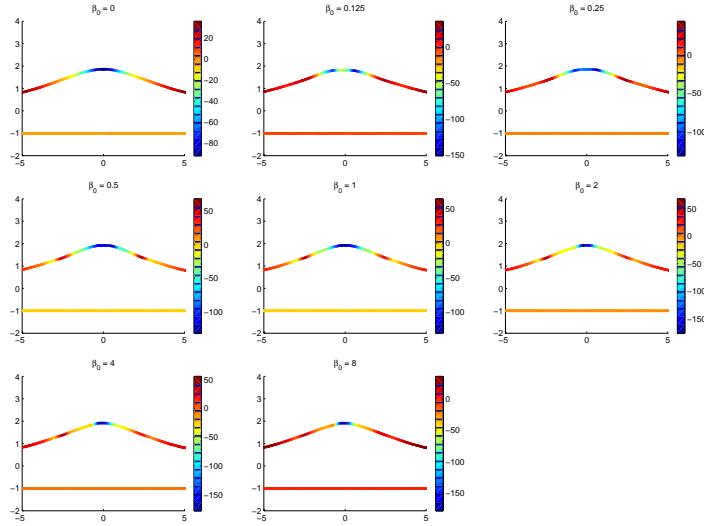
La couleur indique la valeur de $C - C_0$ en μm^{-1}



(b) Forces normales

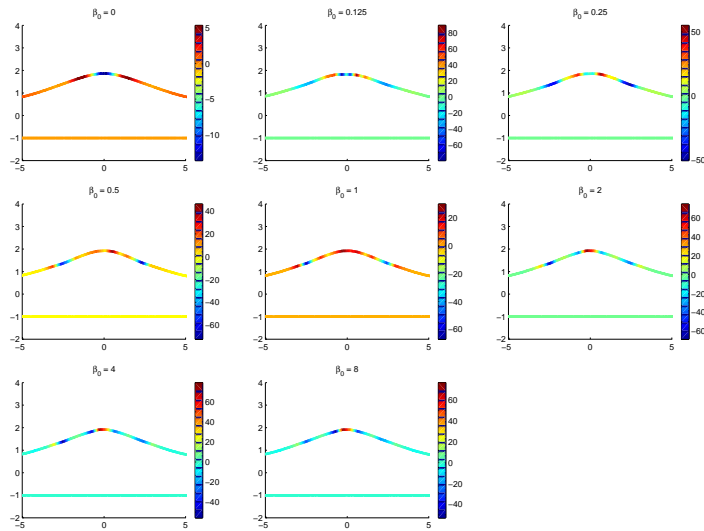
La couleur indique la valeur de la force en $pN.\mu m^{-1}$

FIG. 8.9: Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$ à $t=55s$



(c) Forces dues à la tension

La couleur indique la valeur de la force en $pN.\mu m^{-1}$



(d) Forces dues à la flexion

La couleur indique la valeur de la force en $pN.\mu m^{-1}$

FIG. 8.10: Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$ à $t=55s$

totale, réduite par la force de flexion, n'est pas supérieure à celle obtenue avec $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ bien que la courbure soit plus importante.

8.3.4 α représente les valeurs propres de $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$.

Pour finir, nous gardons l'hypothèse selon laquelle les efforts mécaniques importants sont susceptibles de briser des filaments d'actine qui, en se régénérant, vont adopter la géométrie déformée comme géométrie de repos. Cette fois nous relierons α aux valeurs propres de $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$ en utilisant une grandeur qui rappelle les contraintes de von Mises en élasticité. Nous définissons :

$$\alpha = \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 - \lambda_1 \cdot \lambda_2}$$

où λ_i désigne les valeurs propres du tenseur $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$. Comme pour la précédente définition, α n'est ni constant dans le temps ni homogène. Nous allons voir maintenant l'impact de cette redéfinition sur la distribution des valeurs de α et sur la dynamique de la déformation.

Nous avons choisi la valeur de α_0 en fonction des simulations précédentes et de façon à ce qu'elle soit aussi discriminante que possible. Nous avons fixé $\alpha_0 = 80pN \mu m^{-1}$ et β_0 parcourt l'ensemble $\{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} \text{ s}^{-1}$. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus en 8.3.3 et, donc, sont présentés en annexe.

8.4 Discussion

Les modifications apportées au modèle nous permettent de rendre compte d'une dynamique de la courbure de repos : il est possible de définir sa loi de comportement à partir des autres variables et des coordonnées de chaque point. Nous avons restreint l'étude du comportement de la courbure de repos à des lois de comportement de la forme

$$\frac{\partial C_0}{\partial t} = \frac{1}{\tau_0}(C - C_0)$$

où τ_0 prend plusieurs définitions.

Les simulations ont montré que, quelle que soit la définition de τ_0 , dès lors que la courbure de repos s'adapte notablement à la courbure, alors le développement de la protrusion est favorisé.

La première hypothèse (τ_0 est constant et homogène) est utilisée pour rendre compte de l'adaptation passive du cortex à la géométrie courante, laquelle pourrait s'expliquer par un renouvellement continu des filaments d'actine par *tread-milling*. Nous avons observé trois tendances.

- Pour des temps d'adaptation très brefs par rapport à la variation de la courbure ($\beta_0 \geq 4 \text{ s}^{-1}$), la courbure de repos et la courbure sont très proches. Les forces de flexion sont en conséquence peu importantes : ce cas revient presque à les négliger.
- Pour des temps d'adaptation plus élevés (e.g. $\beta_0 = 0.25 \text{ s}^{-1}$), la courbure de repos ne varie sensiblement que si une déformation se maintient suffisamment longtemps. Dans ce cas l'état déformé est adopté comme état de repos pour la courbure. Lors de variations rapides, les forces de flexion interviennent dans le sens d'un retour vers l'état précédent.
- Pour des temps d'adaptation très importants à l'échelle de la simulation, il n'y a pas de variation notable de C_0 . Ceci correspond à une mémoire presque infinie de l'état initial. Les forces de flexion participent alors à la restauration de l'état initial, non de l'état déformé.

Les déformations observées ayant leur origine dans l'activation de l'actine, l'hypothèse selon laquelle le renouvellement des filaments d'actine induit l'adaptation de la courbure de repos implique également une adaptation plus rapide pendant la déformation. Nous en avons rendu compte par la deuxième hypothèse. Les résultats les plus intéressants sont obtenus pour des valeurs de β_0 proches de 1 s^{-1} . L'adaptation de la courbure de repos à la courbure se fait rapidement pendant la poussée due à l'actine. Une fois la poussée terminée, l'aplanissement de la protrusion est freiné par les forces de flexion dues à la mémoire de la géométrie déformée.

Ces hypothèses se réalisent probablement simultanément dans la réalité. Nous retenons donc finalement une définition de β_0 sous la forme $\beta_0 = \beta_1 + \beta_2\chi(t)$. β_1 rendrait compte d'une adaptation générale, passive et relativement lente de la courbure de repos. β_2 traduirait une adaptation spécifique et rapide lors de l'activation de l'actine dans la cellule. Nous aurions donc $\beta_1 \ll \beta_2$. Afin de rendre le modèle plus exact et pouvoir faire la distinction entre deux déformations simultanées - dont l'une serait due à l'activité de l'actine et l'autre à une force extérieure - il serait intéressant d'ajouter un terme de localisation spatiale en facteur de β_2 .

Nous avons ensuite lié le temps d'adaptation de la courbure de repos aux contraintes mécaniques, pour illustrer l'hypothèse selon laquelle les filaments, brisés ou désolidarisés de la membrane sous l'effet d'importantes contraintes, et devenus très réactifs, se reforment rapidement en adoptant la géométrie courante comme géométrie de repos. Nous avons effectué des simulations en utilisant successivement les contraintes de cisaillement puis les contraintes inspirées de celles de von Mises en élasticité. Dans les deux cas, les efforts sont particulièrement

important sur les flancs de la déformation ; l'hypothèse faite ici implique que c'est là que des filaments sont brisés et régénérés, adaptant ainsi la courbure de repos à la géométrie courante. Pour les valeurs de $\beta_0 \geq 0.5s^{-1}$, même si les contraintes mécaniques sont moins importantes au centre que sur les flancs, elles le sont suffisamment cependant pour permettre à la courbure de repos de s'adapter à la géométrie déformée. Lors de la rétractation de la protrusion, les contraintes mécaniques sont très inférieures à α_0 , seuil à partir duquel nous considérons que les liens entre les filaments d'actine et la membrane sont brisés. La courbure de repos n'est donc pas modifiée. Elle garde ainsi la mémoire de l'état déformé. Dans le cas où le temps d'adaptation dépend du module de cisaillement, la synchronisation entre l'activation de l'actine et l'adaptation de la courbure est très bonne.

Il est intéressant de noter que, toujours dans le cas où α dépend des contraintes mécaniques, pour $\beta_0 \in \{0.125, 0.25\} s^{-1}$, l'adaptation de C_0 au centre se faisant lentement, la valeur de courbure de repos après le maintien de la déformation est inférieure à la courbure obtenue pendant la déformation. Dans ce cas, les forces de flexion pourraient favoriser le sectionnement de la déformation au centre. Certains travaux ([Toni et al., 1999, Bolshakov and Siegelbaum, 1995] notamment) montrent l'existence d'un tel phénomène dans les épines dendritiques. Afin de savoir si le mécanisme présenté ici pourrait expliquer ce phénomène, il faudrait étudier la proportion d'épines doubles et simples dans deux cas : selon que la formation de l'épine s'est opérée sous d'importantes contraintes mécaniques ou au contraire faibles.

Revenons, pour finir, sur l'importance des forces de tension par rapport aux forces de flexion. Dans toutes les simulations menées, les forces exercées par la membrane sont dominées par les forces de tension. Ainsi, les forces de flexion ne peuvent, même dans les cas les plus démonstratifs, que ralentir la résorption de la déformation (résorption qui s'opère sous l'effet des forces de tension). Il est donc important de vérifier les valeurs du module de flexion et du coefficient de tension pour la dendrite. S'il est confirmé que les valeurs sont comparables à celles du globule rouge, utilisées ici, alors les mécanismes présentés dans ce chapitre ne suffisent pas à expliquer les phénomènes de maintien des déformations. Dans le cas contraire, en particulier si le rapport $\frac{k_b}{\lambda}$ est important, les mécanismes étudiés ici proposent une hypothèse explicative intéressante pour le maintien des déformations.

9 Synthèse et perspectives

Nous avons conçu un modèle pour étudier le rôle de la membrane, souvent sous-estimé, nous semble-t-il, dans les déformations cellulaires. Nous avons appliqué ce modèle au neurone pour rendre compte de l'émergence d'une protrusion au début de la spinogénèse. Nous allons maintenant synthétiser les résultats de ce travail en discutant des caractéristiques du modèle et de ses apports pour la compréhension des déformations cellulaires. Nous présenterons ensuite les perspectives les plus intéressantes de ce travail.

9.1 Le Modèle

9.1.1 Un modèle simple, biologiquement et physiquement acceptable

Nous avons mis en place un modèle original qui permet la simulation, en deux dimensions, des déformations subies par une cellule en prenant en compte le comportement de la membrane. Les ordres de grandeur des différentes quantités modélisées (e.g. vitesse, pression) sont compatibles avec les données de la littérature.

Hormis dans le dernier chapitre (8) - où nous avons étendu le modèle pour tester des hypothèses non validées expérimentalement - le modèle est bâti à partir de mécanismes dont les lois de comportement, connues et éprouvées, sont issues de théories classiques comme celles des fluides et des coques élastiques. Chacun de ces mécanismes, pris isolément, est de compréhension simple. Cependant l'intégration dans notre modèle de l'ensemble de ces mécanismes et de leurs interactions permet de mettre en évidence plusieurs résultats contre-intuitifs.

9.1.2 Importance de la courbure

Les considérations énergétiques utilisées pour définir le comportement de la membrane révèlent l'importance d'une grandeur habituellement peu considérée expérimentalement : la courbure. Elle permet de différencier les types de déformation (filopodes, épines, protrusions) et de mesurer leur stabilité. En effet, les filopodes qui, selon notre modèle, sont les déformations les moins stables à

cause des valeurs importantes prises par la courbure et ses dérivées, s'avèrent bien les moins stables expérimentalement.

9.1.3 Influence des termes non linéaires dans les forces membranaires

Les termes non linéaires sont certes négligeables pour de petites déformations. Cependant, les simulations montrent la limite de validité de cette hypothèse : nous avons constaté, dans plusieurs cas, que la courbure ou ses dérivées prennent des valeurs suffisamment importantes pour que les termes non linéaires soient déterminants dans l'expression des forces membranaires. Nous suggérons en 9.2.1 l'utilisation de valeurs inférieures (correspondant à une membrane plus souple) pour les paramètres mécaniques. Ce reparamétrage favoriserait des géométries où la courbure et ses dérivées seraient plus élevées; les termes non linéaires seraient alors plus influents encore.

Il est donc nécessaire de conserver ces termes pour l'étude de déformations cellulaires importantes.

9.1.4 Intérêt d'un modèle pour l'étude du phénomène

Ce modèle nous a permis d'effectuer des prédictions, de comprendre certaines observations et de formuler de nouvelles interrogations.

Parce que le modèle est numérique, il permet de faire des prédictions de comportement pour des valeurs de paramètres pouvant être choisies au-delà de ce qu'imposent les contraintes expérimentales.

La définition des lois de comportement associée à la possibilité d'accéder aux variables, en tout point et en tout temps, permet l'analyse des simulations et la compréhension des effets observés.

Il en résulte l'obtention d'explications des phénomènes étudiés ou éventuellement la mise en évidence d'une lacune du modèle. Dans ce dernier cas, le modèle permet la détection et l'analyse des points sensibles de la compréhension. Corriger le modèle ou le compléter permet la poursuite de l'étude et de sa compréhension.

9.2 Apports du modèle pour la compréhension du rôle de la membrane

Les simulations obtenues grâce au modèle ont fourni des informations nouvelles sur le rôle de la membrane dans les déformations cellulaires.

9.2.1 Influence des paramètres mécaniques de la membrane

A défaut de valeurs plus adaptées, les paramètres mécaniques utilisés pour caractériser le comportement de la membrane d'un neurone proviennent de mesures effectuées sur des globules rouges. Les simulations présentées font apparaître deux points importants :

- Les valeurs de la tension de membrane et du module de flexion dans une dendrite semblent très inférieures à celles mesurées sur le globule rouge ou le corps cellulaire d'un neurone. Cette différence est importante car le paramètre λ dépend essentiellement du cortex cellulaire sous-jacent à la bicouche lipidique. Or, les propriétés mécaniques de ce cortex varient entre des types cellulaires (globule rouge / neurone) et le compartiment cellulaire (corps cellulaire / dendrite). En effet, pour une poussée interne (due à l'actine) d'amplitude réaliste (de quelques pN), les déformations *simulées* sont beaucoup moins amples et localisées que celle *observées* lors de la formation d'épines ou de filopodes dendritiques. Les lois de comportement de la membrane montrent que plus les déformations sont importantes, plus les forces générées par la membrane pour revenir à sa position de repos sont importantes. L'adoption des paramètres du globule rouge fait que, dans les simulations, les forces développées par la membrane sont suffisamment importantes pour compenser la poussée d'actine, ceci même pour des déformations nettement plus modestes que celles observées *in vivo*. Ce paramétrage pénalise les grandes extensions et les fortes courbures, ce qui se traduit dans les simulations par l'élargissement de la déformation.
- Les valeurs de la tension de membrane et du coefficient de flexion sont telles que, dans la plupart des cas, les forces de tension seules déterminent le comportement de la membrane et que les forces de flexion peuvent donc être négligées. Un rapport plus favorable aux forces de flexion permettrait d'expliquer le maintien des déformations, alors que l'actine n'exerce plus de poussée, par la modification de la courbure de repos de la membrane (nous allons revenir ci-après sur les hypothèses proposées pour rendre compte d'une dynamique de la courbure de repos en 9.2.4).

Les propriétés de la membrane semblent donc adaptées aux fonctions et aux capacités d'une cellule. Il est donc nécessaire, pour une étude précise de la spinogénèse, de mesurer les caractéristiques mécaniques de la membrane des dendrites.

9.2.2 Relation entre la tension de membrane et la densité de membrane

Des résultats expérimentaux montrent que la tension est liée à la quantité de membrane disponible localement. Nous avons introduit la variable *densité de membrane* pour rendre compte soit de l'excès de membrane - lorsqu' une déformation comprime localement la membrane ou que de la membrane est apportée par un mécanisme cellulaire - soit du déficit de membrane - lorsqu' elle est étirée au cours d' une déformation.

Nous avons étudié les effets d' une corrélation, compatible avec les données expérimentales, entre la tension de membrane et la densité de membrane. Les résultats montrent que cette relation permet de rendre compte de déformations plus réalistes. Elle permet également de donner une interprétation mécanique à l' ajout de membrane.

9.2.3 Étude de l' ajout de membrane

Les observations expérimentales montrent que l' apport de membrane favorise l' émergence de déformations. Nous avons donc étudié l' influence d' un ajout de membrane sur les déformations. L' apport est modélisé par une modification locale de la densité de membrane. Il a pour effet de relaxer la tension de membrane à l' endroit même de l' apport.

Les simulations montrent que, pour modifier sensiblement le comportement de la cellule, l' apport doit être suffisamment concentré. Pour la même quantité de membrane ajoutée, une plus grande déformation est obtenue lorsque cet ajout est fait de part et d' autre plutôt qu' au lieu où la poussée est maximale. Ce résultat est corroboré par des observations et des considérations biologiques.

9.2.4 Évolution et maintien de la déformation

Nous avons suggéré deux mécanismes susceptibles de provoquer l' évolution de la courbure de repos au cours d' une déformation. Ces deux mécanismes sont :

- d' une part, le renouvellement des filaments d' actine qui constituent le cortex. Ce phénomène, constamment présent à un faible niveau, s' accélère lorsque l' actine est activée. Nous suggérons qu' il permet au cortex d' adopter comme configuration de repos la configuration géométrique déformée, si cette configuration est maintenue assez longtemps.
- d' autre part, la rupture des liens entre le cortex d' actine et la bi-couche lipidique, sous l' effet de contraintes mécaniques trop importantes. Ces liens,

étant très réactifs une fois brisés, se reforment rapidement dans la configuration déformée, qu'ils adoptent dès lors comme nouvel état de repos.

Dans le premier cas, les simulations montrent que les forces de flexion, modifiées lors de changements de la courbure de repos, favorisent l'émergence d'une déformation plus ample et le maintien de cette déformation, en s'opposant aux forces de tension une fois la poussée d'actine terminée.

Dans le deuxième cas, la modification de la courbure de repos induit des forces favorisant la division de la déformation initiale (apparition d'une déformation double). Des observations confirment l'existence d'épines doubles *in vivo*.

9.3 L'outil de simulation

Dans cette étude, les simulations numériques sont menées grâce au logiciel FEMLAB[©]. Nous avons développé un script sous MATLAB[©] afin d'enrichir ce logiciel des fonctions nécessaires à notre modèle. Ce script permet de modifier la géométrie au cours du temps ; il définit et gère de nouvelles variables sur la frontière (courbure, courbure de repos, leurs dérivées selon l'abscisse curviligne d'ordres 1 et 2) ; il permet d'obtenir des résultats fiables avec des temps de calcul raisonnables.

L'intégration de mécanismes supplémentaires dans le modèle est facilitée par le choix des logiciels de calcul FEMLAB[©] et MATLAB[©] qui autorisent une grande souplesse dans la définition du modèle. Cet outil est polyvalent, permettant, au prix d'adaptations mineures, l'étude de nombreux autres sujets en biologie où la modélisation d'une membrane (ou son équivalent) est nécessaire. En voici trois exemples :

- un sujet directement lié au nôtre est la croissance de l'axone des neurones pendant leur maturation. Dans un tel modèle, très proche de celui que nous avons mis au point, la section de cellule étudiée correspondrait à un cylindre dont l'une des extrémités serait reliée au reste de la cellule et dont l'autre constituerait l'extrémité axonale. Les filaments internes exerceraient une poussée à cette extrémité pour développer des extensions, dont le rôle est d'explorer l'environnement en vue du développement du cône axonal. Seule la définition des forces (de leur direction en particulier) ainsi que les conditions aux frontières devraient être modifiées par rapport à notre modèle.
- A une échelle supérieure, notre outil permet l'étude des forces exercées par l'écoulement du sang dans le développement de nouveaux vaisseaux sanguins. En effet, des études récentes (cf. [Stéphanou et al., 2004]) ont montré

que les forces hémodynamiques exercées sur les membranes des capillaires peuvent contrôler le phénomène d'angiogénèse. *In vivo*, Ingber a montré que l'assouplissement de la membrane basale permet le phénomène de bourgeonnement, à l'origine de la création d'un arbre vasculaire (cf. [Ingber, 2002]). Nous retrouvons là une structure composée d'une membrane et d'un fluide contenu à l'intérieur (le sang).

- A une échelle supérieure encore, notre outil permettrait de modéliser l'écoulement cavitair du sang à l'intérieur du coeur. Cet organe étant formé de tissus musculaires, il faudrait modifier les lois de comportement de notre modèle pour pouvoir rendre compte de la nature active du myocarde.

9.4 Perspectives

Nous nous sommes heurtés à deux difficultés majeures dans la modélisation des déformations lors de la spinogénèse, qu'il paraît primordial de résoudre. En premier lieu, il semble nécessaire de pallier l'absence de données expérimentales sur les caractéristiques mécaniques des dendrites. En second lieu, il paraît important d'identifier le phénomène prévenant la sur-concentration de membrane qui est prévue, à tort, par le modèle. L'hypothèse d'une diffusion de la membrane satisfait techniquement mais, à notre connaissance, n'a pas été établie.

Nous avons montré l'intérêt de l'hypothèse de l'adaptation de la courbure de repos à la géométrie courante. Il serait intéressant d'approfondir le rôle des protéines (telles que l'amphiphysine) afin de savoir si, par leur participation au début du processus de déformation de la cellule, celles-ci ne peuvent pas pré-contraire la membrane, facilitant ainsi l'émergence d'une structure spinale.

Bien évidemment, le modèle gagnerait à être établi en trois dimensions. En particulier cela permettrait de rendre compte de l'unité de la membrane, qui, en deux dimensions, est séparée en deux parties. Cela nécessiterait cependant un important travail technique de définition de la courbure de moyenne, ainsi que des dérivées selon les deux vecteurs tangents principaux. L'ajout d'une troisième dimension induit également une forte augmentation du maillage et donc des capacités numériques (puissance/temps de calcul et mémoire) nécessaires pour l'obtention de simulations.

Un autre projet, tout aussi exigeant, mérite une attention plus particulière. Il s'agit de replacer la spinogénèse dans le cadre cellulaire, où interviennent des phénomènes de différentes natures (mécaniques, chimiques et électriques). Dans ce travail, nous n'avons pu prendre en compte que les conséquences des phénomènes chimiques sur la mécanique. Il existe également des répercussions

dans l'autre sens : les contraintes mécaniques exercées sur la cellule jouent un rôle déterminant dans l'organisation de la structure cellulaire et pour sa fonctionnalité (cf. [Huang and Ingber, 1999, Ingber, 2002]). Dans le cas particulier de la LTP, les épines formées sous l'effet de contraintes mécaniques constituent chacune un très petit compartiment, quasi-isolé du reste de la cellule, qui amplifie et partitionne les phénomènes chimiques. Prenons un exemple : l'obtention de concentrations ioniques très élevées et très localisées, suite à l'ouverture des canaux récepteurs au niveau de la tête d'une épine, va amorcer des cascades de signalisations chimiques. En retour, les réactions chimiques peuvent modifier les contraintes mécaniques exercées sur la cellule, en particulier par remodelage du cytosquelette d'actine, ou encore par l'activation de moteurs faisant glisser les filaments les uns contre les autres pour produire une poussée. Les phénomènes électriques, responsables des entrées d'ions dans la cellule, sont eux aussi indispensables dans la spinogénèse. La prise en compte de l'ensemble de ces phénomènes mécaniques, chimiques et électriques conduit à l'explosion du nombre de variables à traiter et donc des ressources nécessaires pour mener les calculs. De plus, ces phénomènes ont des temps caractéristiques peu compatibles (la milliseconde pour l'électricité, la seconde pour la chimie, la minute pour la mécanique), ce qui reste problématique pour la gestion du temps dans la simulation. Enfin, certaines espèces chimiques peuvent présenter des distributions discontinues, difficilement représentables en utilisant la méthode des éléments finis, d'autant qu'elles sont intégrées à un système complexe. On ne pourra explorer cette perspective qu'après avoir trouvé des solutions techniques pour mettre en place les simulations.

Revenons pour finir sur une interrogation qui nous préoccupe toujours : étant données les lois de comportement du modèle, dans quels cas l'existence de configurations d'équilibre de la membrane peut-elle être prouvée ? quelles sont ces configurations ? La question mériterait d'être traitée.

9.5 Conclusion

Les résultats indiquent que les caractéristiques mécaniques de la membrane sont déterminantes pour les déformations cellulaires. Nous avons montré qu'une membrane dont les propriétés mécaniques sont celles d'un globule rouge, cellule se déformant peu, empêche des déformations importantes, ce qui suggère que les propriétés de la membrane sont contrôlées différemment d'un type cellulaire à un autre (ou d'un compartiment cellulaire à un autre), suivant la fonction remplie par ces cellules (ou ces compartiments). Nous avons également mis en évidence

des mécanismes liés à la membrane susceptibles de faciliter et de maintenir les déformations cellulaires. Ces résultats montrent l'apport de la modélisation pour la compréhension de phénomènes complexes et renforce l'intérêt de l'étude du comportement de la membrane dans les déformations cellulaires.

10 Annexe A : Bilan énergétique et expression des forces de membrane

10.1 Lagrangien

On définit le Lagrangien de la membrane

$$G = \int_{\partial \mathbf{B}_t} \left\{ \frac{1}{2} k_f (C - C_0)^2 + \frac{\lambda}{2} \left\| \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial s} \right\|^2 \right\} ds$$

Nous allons calculer la variation du Lagrangien

$$\delta G = \int_0^L k_f (C - C_0) \delta(C - C_0) + \lambda \dot{r} \delta \dot{r} ds$$

pour une déformation arbitraire : $\mathbf{r} \rightarrow \mathbf{r} + \delta \mathbf{r} = \mathbf{r}'$

On définit en tout point de la membrane les vecteurs position, normal et tangent initiaux, respectivement notés \mathbf{r}, \mathbf{n} et \mathbf{t} .

Soient \mathbf{r}', \mathbf{n}' et \mathbf{t}' les vecteurs position, normal et tangent après la déformation¹.

On pose $\mathbf{r}' = \mathbf{r} + \boldsymbol{\xi}$ et $\boldsymbol{\xi} = \xi_1 \mathbf{t} + \xi_2 \mathbf{n}$.

Désormais, nous notons les dérivés par rapport à s à l'aide d'un point : $\frac{\partial X}{\partial s} = \dot{X}$ et $\frac{\partial^2 X}{\partial s^2} = \ddot{X}$

Exprimons \mathbf{t}' en fonction de \mathbf{t} et \mathbf{n} :

$$\begin{aligned} \mathbf{t}' &= \dot{\mathbf{r}} \\ &= \dot{\mathbf{t}} + \dot{\xi}_1 \mathbf{t} + C \dot{\xi}_1 \mathbf{n} + \dot{\xi}_2 \mathbf{n} - C \dot{\xi}_2 \mathbf{t} \\ &= \dot{\mathbf{t}} + (\dot{\xi}_1 - C \dot{\xi}_2) \mathbf{t} + (C \dot{\xi}_1 + \dot{\xi}_2) \mathbf{n} \\ &= \dot{\mathbf{t}} + x_1 \mathbf{t} + x_2 \mathbf{n} \end{aligned}$$

Exprimons $\dot{\mathbf{t}}'$ en fonction de \mathbf{t} et \mathbf{n} :

¹on a les relations suivantes : $\dot{\mathbf{t}} = \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial s}, \dot{\mathbf{t}}' = \frac{\partial \mathbf{r}'}{\partial s}, C \dot{\mathbf{t}} = -\frac{\partial \mathbf{n}}{\partial s}$ et $C \dot{\mathbf{n}} = \frac{\partial \mathbf{t}}{\partial s}$

$$\begin{aligned}
\dot{\mathbf{t}}' &= \ddot{\mathbf{r}} \\
&= C\mathbf{n} + \dot{x}_1\mathbf{t} + Cx_1\mathbf{n} + \dot{x}_2\mathbf{n} - Cx_2\mathbf{t} \\
&= C\mathbf{n} + (\dot{x}_1 - Cx_2)\mathbf{t} + (Cx_1 + \dot{x}_2)\mathbf{n}
\end{aligned}$$

Exprimons la variation de courbure, δC , en fonction du déplacement :

$$\begin{aligned}
C\mathbf{n} &= \dot{\mathbf{t}} \\
(C' - C)\mathbf{n} &= \dot{\mathbf{t}}' - \dot{\mathbf{t}}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\delta C &= \mathbf{n}(\dot{\mathbf{t}}' - \dot{\mathbf{t}}) \\
&= Cx_1 + \dot{x}_2 \\
&= C\dot{\xi}_1 - C^2\xi_2 + \dot{C}\xi_1 + C\dot{\xi}_1 + \ddot{\xi}_2 \\
&= 2C\dot{\xi}_1 - C^2\xi_2 + \dot{C}\xi_1 + \ddot{\xi}_2
\end{aligned}$$

10.1.1 Variation de l'énergie de flexion

Expression de la variation de l'énergie de flexion :

$$\int_{\partial\mathbf{B}_t} k_f(C - C_0)\delta(C - C_0) ds$$

Puisqu'on considère un petit déplacement d'un point de la membrane, la courbure est affectée. Par contre la courbure de repos reste la même, aussi $\delta C_0 = 0$.

En remplaçant dans l'expression ci-dessus δC par 0 et δC par l'expression donnée plus haut, on obtient :

$$\begin{aligned}
\int_{\partial\mathbf{B}_t} k_f(C - C_0)\delta(C - C_0) ds &= \int_{\partial\mathbf{B}_t} 2kC(C - C_0)\dot{\xi}_1 - kC^2(C - C_0)\xi_2 + k_f(C - C_0)\dot{C}\xi_1 \\
&\quad + k_f(C - C_0)\ddot{\xi}_2 ds
\end{aligned}$$

On calcule séparément chacun des termes de l'intégrale :

$$\int_{\partial\mathbf{B}_t} kC(C - C_0)\dot{\xi}_1 ds = [kC(C - C_0)\xi_1]_{\partial\mathbf{B}_t} - \int_{\partial\mathbf{B}_t} k_f(2C\dot{C} - \dot{C}C_0 - C\dot{C}_0)\xi_1 ds$$

$$\begin{aligned}
\int_{\partial\mathbf{B}_t} k_f(C - C_0)\ddot{\xi}_2 ds &= \left[k_f(C - C_0)\dot{\xi}_2 \right]_{\partial\mathbf{B}_t} - \int_{\partial\mathbf{B}_t} k_f(\dot{C} - \dot{C}_0)\dot{\xi}_2 ds \\
&= \left[k_f(C - C_0)\dot{\xi}_2 \right]_{\partial\mathbf{B}_t} - \left[k_f(\dot{C} - \dot{C}_0)\xi_2 \right]_{\partial\mathbf{B}_t} + \int_{\partial\mathbf{B}_t} k_f(\ddot{C} - \ddot{C}_0)\xi_2 ds
\end{aligned}$$

Finalemment² :

$$\begin{aligned}
\int_{\partial\mathbf{B}_t} k_f(C - C_0)\delta(C - C_0) ds &= \left[2kC(C - C_0)\xi_1 + k_f(C - C_0)\dot{\xi}_2 - k_f(\dot{C} - \dot{C}_0)\xi_2 \right]_{\partial\mathbf{B}_t} + \\
&\quad \int_{\partial\mathbf{B}_t} k_f(-3C\dot{C} + \dot{C}C_0 + 2C\dot{C}_0)\xi_1 \\
&\quad + k_f((\ddot{C} - \ddot{C}_0) - C^2(C - C_0))\xi_2 ds
\end{aligned}$$

10.1.2 Variation de l'énergie de tension

Expression de l'énergie de tension :

$$\int_{\partial\mathbf{B}_t} \lambda \dot{r} \delta \dot{r} ds$$

En utilisant les relations $\dot{r} = \mathbf{t}$ et $\delta \dot{r} = \dot{\mathbf{t}}' - \mathbf{t} = (\dot{\xi}_1 - C\xi_2)\mathbf{t} + (C\xi_1 + \dot{\xi}_2)\mathbf{n}$, on obtient² :

$$\begin{aligned}
\int_{\partial\mathbf{B}_t} \lambda \dot{r} \delta \dot{r} ds &= \int_{\partial\mathbf{B}_t} \lambda \mathbf{t} ((\dot{\xi}_1 - C\xi_2)\mathbf{t} + (C\xi_1 + \dot{\xi}_2)\mathbf{n}) ds \\
&= \int_{\partial\mathbf{B}_t} \lambda \dot{\xi}_1 - \lambda C \xi_2 ds \\
&= [\lambda \xi_1]_{\partial\mathbf{B}_t} - \int_{\partial\mathbf{B}_t} \dot{\lambda} \xi_1 + \lambda C \xi_2 ds \\
&= [\lambda \xi_1]_{\partial\mathbf{B}_t} - \int_{\partial\mathbf{B}_t} (\dot{\lambda} \mathbf{t} + \lambda C \mathbf{n}) \xi ds
\end{aligned}$$

10.2 Variation de l'énergie cinétique³

Expression de l'énergie cinétique :

$$K = \int_0^L \rho ||r_{,t}||^2 ds$$

²si les conditions aux limites sont périodiques ou si un déplacement nul est imposé aux extrémités de $\partial\mathbf{B}_t$, le terme de bord s'annule.

³Ces termes sont mentionnés à titre informatif mais ne sont pas pris en compte dans le modèle.

On suppose que la variation de densité massique est nulle car le milieu est considéré incompressible, d'où :

$$\frac{\partial K}{\partial r} = 0$$

$$\frac{\partial K}{\partial r,t} = \int_0^L \rho r_{,tt} ds$$

10.3 Termes de dissipation

Étant donné un coefficient de dissipation ζ , l'énergie de dissipation³ s'exprime :

$$R = \frac{1}{2} \int_0^L \zeta ||\mathbf{r}_{,t}||^2 ds$$

En utilisant la relation $\delta \mathbf{r}_{,t} = \xi_{1,t} \mathbf{t} + \xi_{2,t} \mathbf{n}$, on obtient :

$$\begin{aligned} \delta R &= \int_0^L \zeta \mathbf{r}_{,t} \cdot \delta \mathbf{r}_{,t} ds \\ &= \int_0^L \xi_{1,t} \zeta \mathbf{r}_{,t} \cdot \mathbf{t} + \xi_{2,t} \zeta \mathbf{r}_{,t} \cdot \mathbf{n} ds \\ &= \zeta [\xi_{1,t} \mathbf{r}_{,t} \cdot \mathbf{t} + \xi_{2,t} \mathbf{r}_{,t} \cdot \mathbf{n}]_0^L - \int_0^L \zeta (\xi_{1,t,t} \mathbf{r}_{,t} \cdot \mathbf{t} + \xi_{2,t,t} \mathbf{r}_{,t} \cdot \mathbf{n}) ds \end{aligned}$$

10.4 Bilan

On considère que les conditions limites sont périodiques ou que le déplacement est nul aux extrémités de $\partial \mathbf{B}_t$. Les termes de bord s'annulent donc.

Nous allons utiliser les équations de Lagrange pour exprimer les forces générées par la membrane.

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial L}{\partial r,t} - \frac{\partial L}{\partial r} = - \frac{\partial R}{\partial r,t}$$

avec $L = K(r,t) - G(r,r,s)$ l'énergie interne totale, $K = \frac{1}{2} \int_{\partial \mathbf{B}_t} \rho ||r_{,t}||^2 ds$ l'énergie cinétique, $G = -\frac{1}{2} \int_{\partial \mathbf{B}_t} \{k_f (C - C_0)^2 + \lambda ||r_{,s}||^2\} ds$ l'énergie élastique et $R = \frac{1}{2} \int_{\partial \mathbf{B}_t} \zeta ||r_{,t}||^2 ds$ l'énergie dissipée. Calculons le premier terme de cette relation :

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} \frac{\partial L}{\partial r,t} &= \frac{d}{dt} \frac{\partial}{\partial r,t} \frac{1}{2} \int_{\partial \mathbf{B}_t} \rho \|r,t\|^2 ds - \frac{d}{dt} \frac{\partial}{\partial r,t} \frac{1}{2} \int_{\partial \mathbf{B}_t} k_f (C - C_0)^2 + \lambda \|r,s\|^2 ds \\
&= \frac{d}{dt} \int_{\partial \mathbf{B}_t} \rho r,t ds \\
&= \int_{\partial \mathbf{B}_t} \rho r,tt ds
\end{aligned}$$

Le deuxième terme s'écrit :

$$\begin{aligned}
\frac{\partial L}{\partial r} &= \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{1}{2} \int_{\partial \mathbf{B}_t} \rho \|r,t\|^2 ds \right) - \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{1}{2} \int_{\partial \mathbf{B}_t} k_f (C - C_0)^2 + \lambda \|r,s\|^2 ds \right) \\
&= \int_{\partial \mathbf{B}_t} (\dot{\lambda} \mathbf{t} + \lambda C \mathbf{n}) - k_f (2C\dot{C}_0 - 3C\dot{C} + \dot{C}C_0) \mathbf{t} \\
&\quad - k_f ((\ddot{C} - \ddot{C}_0) - C^2(C - C_0)) \mathbf{n} ds \\
&= \int_{\partial \mathbf{B}_t} (\dot{\lambda} - k_f (2C\dot{C}_0 - 3C\dot{C} + \dot{C}C_0)) \mathbf{t} \\
&\quad + (\lambda C - k_f (\ddot{C} - \ddot{C}_0) + kC^2(C - C_0)) \mathbf{n} ds
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial R}{\partial r,t} &= \frac{\partial}{\partial r,t} \int_{\partial \mathbf{B}_t} \frac{1}{2} \zeta \|r,t\|^2 ds \\
&= \int_{\partial \mathbf{B}_t} \zeta r,t ds
\end{aligned}$$

D'où le bilan : $\int_{\partial \mathbf{B}_t} \rho r,tt + (-\dot{\lambda} + k_f (2C\dot{C}_0 - 3C\dot{C} + \dot{C}C_0)) \mathbf{t} + (-\lambda C + k_f (\ddot{C} - \ddot{C}_0) - kC^2(C - C_0)) \mathbf{n} ds = - \int_{\partial \mathbf{B}_t} \zeta \cdot r,t ds$

$$\begin{aligned}
\rho r,tt + \zeta r,t &= (\dot{\lambda} - k_f (2C\dot{C}_0 - 3C\dot{C} + \dot{C}C_0)) \mathbf{t} + \\
&\quad (\lambda C - k_f (\ddot{C} - \ddot{C}_0) + kC^2(C - C_0)) \mathbf{n}
\end{aligned}$$

Nous négligeons le terme de dissipation visqueuse et faisons l'hypothèse d'un déplacement de la membrane égal à celui du cytosquelette sur sa frontière. En couplant le résultat précédent aux équations de Navier-Stokes du fluide interne, on obtient :

– la force normale exercée par la membrane à la frontière du fluide :

$$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma}_f \cdot \mathbf{n} - p = \lambda C + k_f (\ddot{C} - \ddot{C}_0) - kC^2(C - C_0)$$

– la force tangente exercée par la membrane à la frontière du fluide :

$$\mathbf{t} \cdot \boldsymbol{\sigma}_f \cdot \mathbf{n} = \dot{\lambda} + k_f(2C\dot{C}_0 - 3C\dot{C} + \dot{C}C_0)$$

où $\boldsymbol{\sigma}_f$ désigne le tenseur total $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$ (cf. 2.2.3).

11 Annexe B : Adaptation de la courbure de repos, α représente les valeurs propres de $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$.

Nous faisons l'hypothèse selon laquelle les efforts mécaniques importants sont susceptibles de briser des filaments d'actine qui, en se régénérant, vont adopter la géométrie déformée comme géométrie de repos. Cette fois nous relierons α aux valeurs propres de $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$ en utilisant une grandeur qui rappelle les contraintes de von Mises en élasticité. Nous définissons :

$$\alpha = \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 - \lambda_1 \cdot \lambda_2}$$

où λ_i désigne les valeurs propres du tenseur $\mathbf{S}(\mathbf{v}) + \mathbf{T}$. Comme pour la précédente définition, α n'est ni constant dans le temps ni homogène. Nous allons voir maintenant l'impact de cette redéfinition sur la distribution des valeurs de α et sur la dynamique de la déformation.

Nous avons choisi la valeur de α_0 en fonction des simulations précédentes et de façon à ce qu'elle soit aussi discriminante que possible. Nous avons fixé $\alpha_0 = 80pN \mu m^{-1}$ et β_0 parcourt l'ensemble $\{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} s^{-1}$.

L'extension maximale de l'extrémité de la déformation, en trait plein sur la figure 11.1, est semblable à celle obtenue selon la première hypothèse, atteignant $2.1\mu m$ à $t=36$ s. En fin de simulation, l'extension maximale est légèrement supérieure (de $0.04\mu m$) dans le cas où $\beta_0 = 1 s^{-1}$.

Pour $\beta_0 = 1s^{-1}$, la courbure de repos, représentée sur la figure 11.1 (en tirets), progresse rapidement, parallèlement à la courbure, durant les 15 premières secondes. Ensuite, elle se maintient jusque vers $t=45$ s malgré un important écart $C - C_0$. Au début de la phase où $\chi(t)$ diminue et où la déformation se rétracte, la courbure de repos varie rapidement puis se stabilise à partir de $t=55$ s aux environs de $0.5\mu m^{-1}$. Ce comportement traduit les valeurs prises, au niveau de l'extrémité, par les contraintes mécaniques qui définissent α .

Les valeurs prises par $\beta_0 \frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$ sur la frontière 3 à $t=55$ s sont données par la figure 11.2. Notons que l'échelle de valeur est très faible, les valeurs ne dépassant

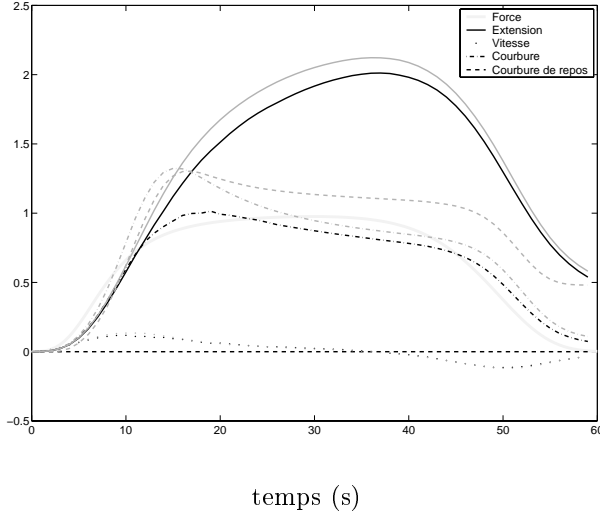


FIG. 11.1: Extension (en μm), vitesse (en $\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$), courbure (en μm^{-1}) et courbure de repos (en μm^{-1}) à l'extrémité de la protrusion pour $\beta_0 = 0 \text{ s}^{-1}$ (courbe noire) et $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$ (courbe grise) en fonction du temps (en s)

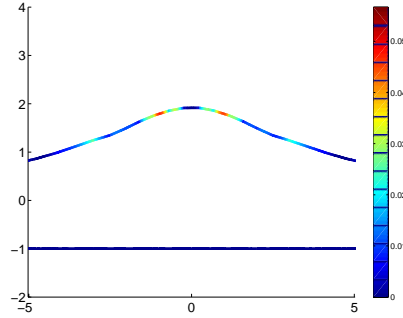
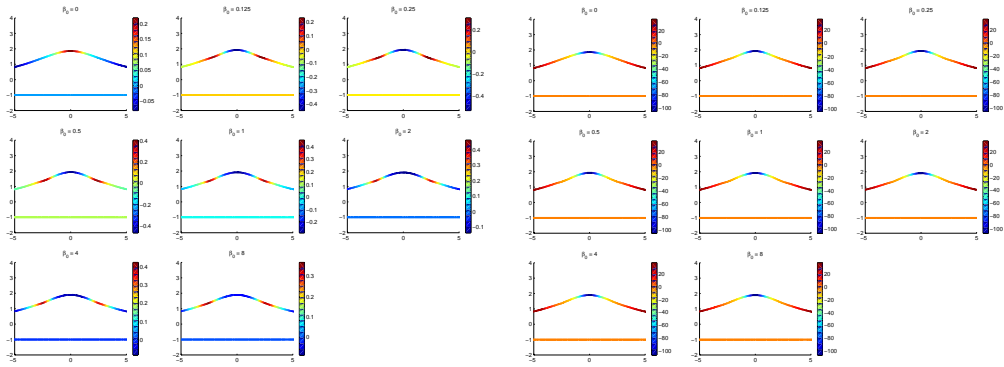


FIG. 11.2: Géométrie et valeur de $\beta_0 \frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$ (en s^{-1}) sur la frontière 3 à $t=55 \text{ s}$ pour $\beta_0 = 1 \text{ s}^{-1}$

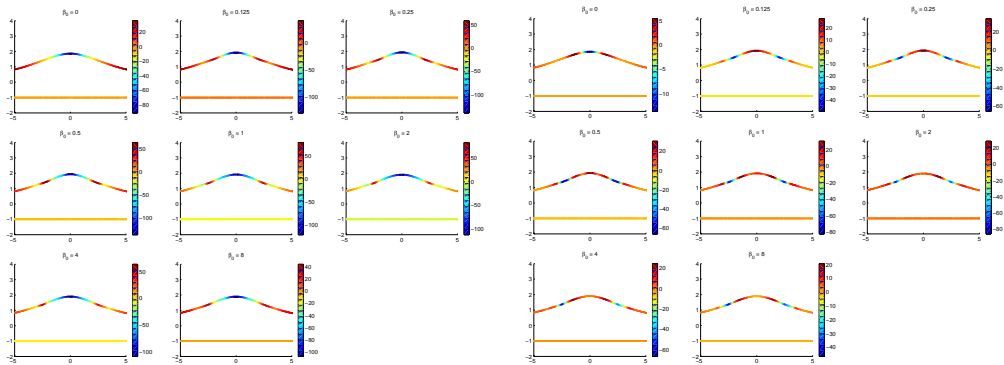
pas 0.05 s^{-1} . Cela induit un temps d'adaptation de C_0 à C élevé et explique le maintien, à l'extrémité de la protrusion, de la courbure de repos aux environs de $0.5 \mu\text{m}^{-1}$ en fin de simulation. Les faibles valeurs de $\beta_0 \frac{\alpha^2}{\alpha_0^2 + \alpha^2}$, observées sur l'ensemble de la frontière 3, vont permettre à la courbure de repos de conserver la trace des valeurs prises par C dans la configuration déformée, tandis que la courbure évolue rapidement.

La différence entre la courbure et la courbure de repos est représentée sur la figure 11.3 (a), à $t=55 \text{ s}$. Pour $\beta_0 > 0$, la courbure de repos est proche de la courbure dans l'état déformé (maintenu entre $t=20 \text{ s}$ et $t=40 \text{ s}$). Aussi, $C - C_0$ présente un minimum au niveau de l'extrémité de la déformation (où la cour-



(a) $C - C_0$
La couleur indique la valeur de $C - C_0$
en μm^{-1}

(b) Forces normales
La couleur indique la valeur de la force
en $\text{pN} \cdot \mu\text{m}^{-1}$



(c) Forces dues à la tension
La couleur indique la valeur de la force
en $\text{pN} \cdot \mu\text{m}^{-1}$

(d) Forces dues à la flexion
La couleur indique la valeur de la force
en $\text{pN} \cdot \mu\text{m}^{-1}$

FIG. 11.3: Géométrie et distribution de $C - C_0$, de la force normale et de ses composantes pour $\beta_0 \in \{0, \frac{1}{8}, \frac{1}{4}, \frac{1}{2}, 1, 2, 4, 8\} \text{ s}^{-1}$ à $t=55\text{s}$

bure s'est réduite par rapport à l'état déformé) et un maximum sur les flancs (où la courbure, négative, se rapproche de 0 au cours de la rétractation de la protrusion). Les variations de $C - C_0$ sont d'autant plus brutales que la valeur de β_0 est élevée. Comme pour la définition de α en fonction des contraintes de cisaillement $C - C_0$ n'est pas minimal au centre mais immédiatement de part et d'autre pour $\beta_0 = 0.125 \mu m^{-1}$, traduisant une adaptation moins importante au centre que sur les bords pendant la première partie de la simulation. Donc les efforts mécaniques sont localisés sur les flancs de la déformation. Les valeurs de la composante normale des forces de flexion sont représentées sur la figure 11.3 (d). Lorsque $\beta_0 = 0 s^{-1}$ les forces de flexion oeuvrent dans le sens d'un retour de la membrane vers son état initial. Lorsque $\beta_0 \geq 0.5 \mu m^{-1}$ les forces de flexion s'y opposent. Pour les valeurs intermédiaires, $\beta_0 \in \{0.125, 0.25\} s^{-1}$, les forces de flexion sont orientées vers l'intérieur à l'extrémité de la déformation, vers l'extérieur immédiatement de part et d'autre et à nouveau vers l'intérieur au voisinage des points d'abscisses $\pm 2.5 \mu m$. Ces forces favorisent la division de la déformation en deux protrusions jumelles. Les forces de tension (cf. figure 11.3 (c)) favorisent un mouvement vers l'intérieur au centre et vers l'extérieur sur les flancs, qui tend à résorber la déformation. Dans les cas où $\beta_0 \in \{0.125, 0.25\} s^{-1}$, le sommet de la déformation est aplati, la courbure y est donc faible, ainsi que les forces de tension. Comme dans tous les cas qui précèdent, la somme des forces normales de tension et de flexion (cf. figure 11.3 (b)) est dominée par les forces des flexion. Notons cependant que pour $\beta_0 \in \{0.125, 0.25\} s^{-1}$ l'importante force obtenue au centre est due à la flexion alors que dans les autres cas elle provient de la tension.

Index

- actine, 16, 17, 20, 25, 27
- apport de membrane, 85, 99, 127
- Arp23, 16

- cisaillement, 104
- conditions aux bords, 28, 31, 41, 54
- cortex d'actine, 25, 82, 103, 121, 126, 127
- courbure de repos, C_0 , 24, 26, 28, 48, 103, 121, 127, 129
- courbure, C , 24, 26, 28, 55, 79, 81, 82, 101, 121, 124–126
- cytoplasme, 22, 24, 27, 85
- cytosquelette d'actine, 16, 24

- déformations cellulaires, 16, 22, 30
- densité de membrane, ρ_m , 26, 47, 56, 69, 82, 85, 101, 102, 127
- densité massique du cytoplasme, 24, 45

- endocytose, 85
- existence et unicité de la solution, 35, 39
- exocytose, 85

- fascine, 17, 25
- FEMLAB, 51–53, 128
- forces de flexion, 26, 115, 122, 126, 128
- forces de membrane, 28, 81, 101, 126, 132
- forces de tension, 107, 116, 123, 126, 128
- formulation faible, 32, 54
- formulation forte, 31, 39
- frontière, 23

- géométrie, 54
- globule rouge, 44, 79, 82, 101, 123, 126, 130

- Lagrangien de la membrane, 28, 102, 132
- Long Term Potentiation, 16, 18, 85, 100, 130

- méthode des éléments finis, 27, 50, 130
- maillage, 52, 55, 59, 60, 68
- MATLAB, 51, 128
- membrane, 22, 25, 28, 44, 69, 81, 85, 99, 103, 125
- module de flexion, 25, 44, 89, 101, 123, 126

- Navier-Stokes, 24, 27
- non linéaire, 42, 125

- pas de temps, 59
- pesanteur, 24

repère, 24
Reynolds, 28
rides, 26, 82, 102

Stokes, 30, 33
support de l'activité de l'actine, 48

tenseur de viscosité, 24, 28, 30
tenseur des contraintes, 25, 104
tension de membrane, λ , 25, 44, 47,
69, 79, 82, 89, 126
treadmilling, 17, 105, 121

unités, 43

viscosité du cytoplasme, 24, 45, 84

Bibliographie

- [Applegate et al., 1987] Applegate, M. D., Kerr, D. S., and Landfield, P. W. (1987). Redistribution of synaptic vesicles during long-term potentiation in the hippocampus. *Brain Res*, 401(2) :401–406.
- [Boal, 2002] Boal, D. (2002). *Mechanics of the Cell*.
- [Bolshakov and Siegelbaum, 1995] Bolshakov, V. Y. and Siegelbaum, S. A. (1995). Regulation of hippocampal transmitter release during development and long-term potentiation. *Science*, 269(5231) :1730–1734.
- [Boulbitch, 1998] Boulbitch, A. A. (1998). Deflection of a cell membrane under application of a local force. *PhysRevE*, 57(2) :2123–2128.
- [Braitenberg and Schutz, 1991] Braitenberg, V. and Schutz, A. (1991). *Anatomy of the cortex : Statistics and Geometry*. Springer Verlag, Berlin.
- [Coutand and Shkoller, 2002] Coutand, D. and Shkoller, S. (2002). Unique solvability of the free-boundary Navier-Stokes equations with surface tension. preprint available at <http://www.math.ucdavis.edu/~shkoller/surface.pdf>.
- [Dai et al., 1998] Dai, J., Sheetz, M. P., Wan, X., and Morris, C. E. (1998). Membrane tension in swelling and shrinking molluscan neurons. *J Neurosci*, 18(17) :6681–6692.
- [Discher et al., 1994] Discher, D. E., Mohandas, N., and Evans, E. A. (1994). Molecular maps of red cell deformation : hidden elasticity and in situ connectivity. *Science*, 266(5187) :1032–1035.
- [Drenth, 2000] Drenth, W. (2000). On Friedrichs’ inequalities. unfinished report, available on the web at <http://www.win.tue.nl/~drenth/Phd/friedrichs.ps>.
- [Durán and Muschietti, 2004] Durán, R. G. and Muschietti, M. A. (2004). The Korn inequality for Jones domains. *To appear in Electronic Jour. Diff. Eqs.*
- [Elson, 1988] Elson, E. L. (1988). Cellular mechanics as an indicator of cytoskeletal structure and function. *Annu Rev Biophys Biophys Chem*, 17 :397–430. Review.

- [Engert and Bonhoeffer, 1999] Engert, F. and Bonhoeffer, T. (1999). Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature*, 399(6731) :66–70.
- [Evans and Yeung, 1989] Evans, E. and Yeung, A. (1989). Apparent viscosity and cortical tension of blood granulocytes determined by micropipet aspiration. *Biophys J*, 56(1) :151–160.
- [Evans and La Celle, 1975] Evans, E. A. and La Celle, P. L. (1975). Intrinsic material properties of the erythrocyte membrane indicated by mechanical analysis of deformation. *Blood*, 45(1) :29–43.
- [Evans and Skalak, 1980] Evans, E. A. and Skalak, R. (1980). *Mechanics and Thermodynamics of biomembranes*.
- [Femlab, 2001] Femlab (2001). *Femlab reference manual*. Comsol AB., 2.2 edition.
- [Girault, 1979] Girault, V. Raviart, P.-A. (1979). *Finite Element Approximation of the Navier-Stokes Equations*, volume 749. Lecture Notes in Mathematics, Springer-Verlag.
- [Griesinger et al., 2004] Griesinger, C. B., Richards, C. D., and Ashmore, J. F. (2004). Apical endocytosis in outer hair cells of the mammalian cochlea. *Eur J Neurosci*, 20(1) :41–50.
- [Grutzendler et al., 2002] Grutzendler, J., Kasthuri, N., and Gan, W. B. (2002). Long-term dendritic spine stability in the adult cortex. *Nature*, 420(6917) :812–816.
- [Hamori, 1973] Hamori, J. (1973). The inductive role of presynaptic axons in the development of postsynaptic spines. *Brain Res*, 62(2) :337–344.
- [Helfrich, 1973] Helfrich, W. (1973). Elastic properties of lipid bilayers : theory and possible experiments. *Z Naturforsch -C-*, 28(11) :693–703.
- [Henon et al., 1999] Henon, S., Lenormand, G., Richert, A., and Gallet, F. (1999). A new determination of the shear modulus of the human erythrocyte membrane using optical tweezers. *Biophys J*, 76(2) :1145–1151.
- [Hochmuth and Waugh, 1987] Hochmuth, R. M. and Waugh, R. E. (1987). Erythrocyte membrane elasticity and viscosity. *Annu Rev Physiol*, 49 :209–219. Review. No abstract available.
- [Huang and Ingber, 1999] Huang, S. and Ingber, D. E. (1999). The structural and mechanical complexity of cell-growth control. *Nat Cell Biol*, 1(5) :E131–E138. Review.
- [Huc, 2001] Huc, N. (2001). Modélisation de la ltp. Master’s thesis, DEA Modèle et Instruments en Médecine et Biologie.

- [Hwang and Waugh, 1997] Hwang, W. C. and Waugh, R. E. (1997). Energy of dissociation of lipid bilayer from the membrane skeleton of red blood cells. *Biophys J*, 72(6) :2669–2678.
- [Ingber, 2002] Ingber, D. E. (2002). Mechanical signaling and the cellular response to extracellular matrix in angiogenesis and cardiovascular physiology. *Circ Res*, 91(10) :877–887. Review.
- [Karcher et al., 2003] Karcher, H., Lammerding, J., Huang, H., Lee, R. T., Kamm, R. D., and Kaazempur-Mofrad, M. R. (2003). A three-dimensional viscoelastic model for cell deformation with experimental verification. *Biophys J*, 85(5) :3336–3349.
- [Lee and Schekman, 2004] Lee, M. C. and Schekman, R. (2004). BAR domains go on a bender. *Science - Cell biology*, 303(5657) :479–480.
- [Lelièvre et al., 1995] Lelièvre, J. C., Bucherer, C., Geiger, S., Lacombe, C., and Vereycken, V. (1995). Blood cell biomechanics evaluated by the single-cell micromanipulation. *J. Phys. III*, 5 :1689.
- [Lenormand et al., 2001] Lenormand, G., Henon, S., Richert, A., Simeon, J., and Gallet, F. (2001). Direct measurement of the area expansion and shear moduli of the human red blood cell membrane skeleton. *Biophys J*, 81(1) :43–56.
- [Linke et al., 1994] Linke, R., Soriano, E., and Frotscher, M. (1994). Transient dendritic appendages on differentiating septohippocampal neurons are not the sites of synaptogenesis. *Brain Res Dev Brain Res*, 83(1) :67–78.
- [Lisman, 2003] Lisman, J. (2003). Actin’s actions in LTP-induced synapse growth. *Neuron*, 38(3) :361–362.
- [Mason, 1983] Mason, C. A. (1983). Postnatal maturation of neurons in the cat’s lateral geniculate nucleus. *J Comp Neurol*, 217(4) :458–469.
- [Mates and Lund, 1983] Mates, S. L. and Lund, J. S. (1983). Spine formation and maturation of type 1 synapses on spiny stellate neurons in primate visual cortex. *J Comp Neurol*, 221(1) :91–97.
- [Matus, 2000] Matus, A. (2000). Actin-based plasticity in dendritic spines. *Science*, 290(5492) :754–758.
- [Miller and Peters, 1981] Miller, M. and Peters, A. (1981). Maturation of rat visual cortex. ii. a combined golgi-electron microscope study of pyramidal neurons. *J Comp Neurol*, 203(4) :555–573.
- [Mogilner and Edelstein-Keshet, 2002] Mogilner, A. and Edelstein-Keshet, L. (2002). Regulation of actin dynamics in rapidly moving cells : a quantitative analysis. *Biophys J*, 83(3) :1237–1258.

- [Mogilner and Oster, 1996] Mogilner, A. and Oster, G. (1996). Cell motility driven by actin polymerization. *Biophys J*, 71(6) :3030–3045.
- [Needham and Hochmuth, 1992] Needham, D. and Hochmuth, R. M. (1992). A sensitive measure of surface stress in the resting neutrophil. *Biophys J*, 61(6) :1664–1670.
- [Nicaise, 2000] Nicaise (2000). *Analyse numérique et équations aux dérivées partielles*. Dunod.
- [Pollard and Borisy, 2003] Pollard, T. D. and Borisy, G. G. (2003). Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments. *Cell*, 112(4) :453–465. Review. Erratum in : *Cell*. 2003 May 16 ;113(4) :549.
- [Portera-Cailliau et al., 2003] Portera-Cailliau, C., Pan, D. T., and Yuste, R. (2003). Activity-regulated dynamic behavior of early dendritic protrusions : evidence for different types of dendritic filopodia. *J Neurosci*, 23(18) :7129–7142.
- [Ramon y Cajal, 1888] Ramon y Cajal, A. (1888). Structura de los Centros Nerviosos de las Aves. *Rev. Trim. Histol. Norm. Pat.*, 1 :1–10.
- [Raucher and Sheetz, 1999] Raucher, D. and Sheetz, M. P. (1999). Characteristics of a membrane reservoir buffering membrane tension. *Biophys J*, 77(4) :1992–2002.
- [Raviart, 1988] Raviart, P.A. Thomas, J.-M. (1988). *Introduction à l'Analyse Numérique des Equations aux Dérivées Partielles*. Masson.
- [Scheffer et al., 2001] Scheffer, L., Bitler, A., Ben-Jacob, E., and Korenstein, R. (2001). Atomic force pulling : probing the local elasticity of the cell membrane. *Eur Biophys J*, 30(2) :83–90.
- [Strey et al., 1995] Strey, H., Peterson, M., and Sackmann, E. (1995). Measurement of erythrocyte membrane elasticity by flicker eigenmode decomposition. *Biophys J*, 69(2) :478–488.
- [Stéphanou et al., 2004] Stéphanou, A., McDougall, S. R., Anderson, A. R. A., and Chaplain, M. A. J. (2004). Mathematical modelling of the influence of blood rheological properties upon adaptative tumour-induced angiogenesis. *Mathematical and Computer Modelling*. accepté, sous presse.
- [Svitkina et al., 2003] Svitkina, T. M., Bulanova, E. A., Chaga, O. Y., Vignjevic, D. M., Kojima, S., Vasiliev, J. M., and Borisy, G. G. (2003). Mechanism of filopodia initiation by reorganization of a dendritic network. *J Cell Biol*, 160(3) :409–421.

- [Toni et al., 1999] Toni, N., Buchs, P. A., Nikonenko, I., Bron, C. R., and Muller, D. (1999). LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature*, 402(6760) :421–425.
- [Trachtenberg et al., 2002] Trachtenberg, J. T., Chen, B. E., Knott, G. W., Feng, G., Sanes, J. R., Welker, E., and Svoboda, K. (2002). Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*, 420(6917) :788–794.
- [van Rheenen and Jalink, 2002] van Rheenen, J. and Jalink, K. (2002). Agonist-induced PIP(2) hydrolysis inhibits cortical actin dynamics : regulation at a global but not at a micrometer scale. *Mol Biol Cell*, 13(9) :3257–3267.
- [Wagner et al., 1999] Wagner, O., Zinke, J., Dancker, P., Grill, W., and Bereiter-Hahn, J. (1999). Viscoelastic properties of f-actin, microtubules, f-actin/alpha-actinin, and f-actin/hexokinase determined in microliter volumes with a novel nondestructive method. *Biophys J*, 76(5) :2784–2796.
- [Waugh and Bauserman, 1995] Waugh, R. E. and Bauserman, R. G. (1995). Physical measurements of bilayer-skeletal separation forces. *Ann Biomed Eng*, 23(3) :308–321.
- [Wong et al., 1992] Wong, R. O., Yamawaki, R. M., and Shatz, C. J. (1992). Synaptic contacts and the transient dendritic spines of developing retinal ganglion cells. *Eur J Neurosci*, 4(12) :1387–1397.
- [Yuste and Bonhoeffer, 2004] Yuste, R. and Bonhoeffer, T. (2004). Genesis of dendritic spines : insights from ultrastructural and imaging studies. *Nat Rev Neurosci*, 5(1) :24–34.
- [Ziv and Smith, 1996] Ziv, N. E. and Smith, S. J. (1996). Evidence for a role of dendritic filopodia in synaptogenesis and spine formation. *Neuron*, 17(1) :91–102.
- [Çaglar, 2004] Çaglar, A. (2004). Weak imposition of boundary conditions for the Navier-Stokes equations. *Applied Mathematics and Computation*, 149(1) :119–145.