



Modélisation du comportement mécanique de la cellule

*Approche basée
sur la Mécanique des Milieux Divisés*

Jean-Louis MILAN

BDI CNRS/Région

Thèse dirigée par Sylvie Wendling et Patrick Chabrand

*Laboratoire d'Aérodynamique et Biomécanique du Mouvement
Ecole doctorale de Physique, Modélisation et Science de l'Ingénieur*

Plan de Présentation

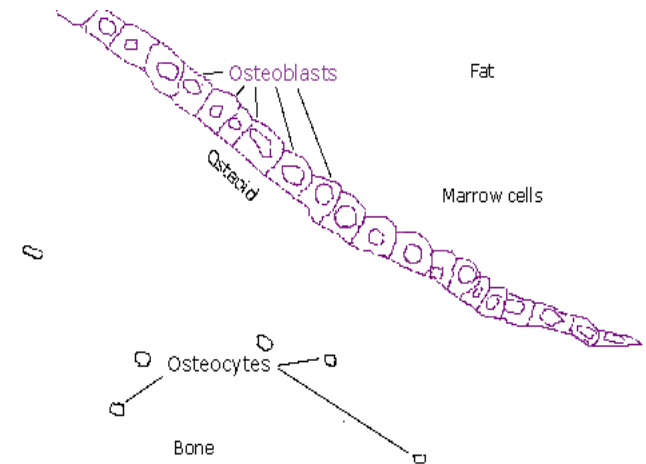
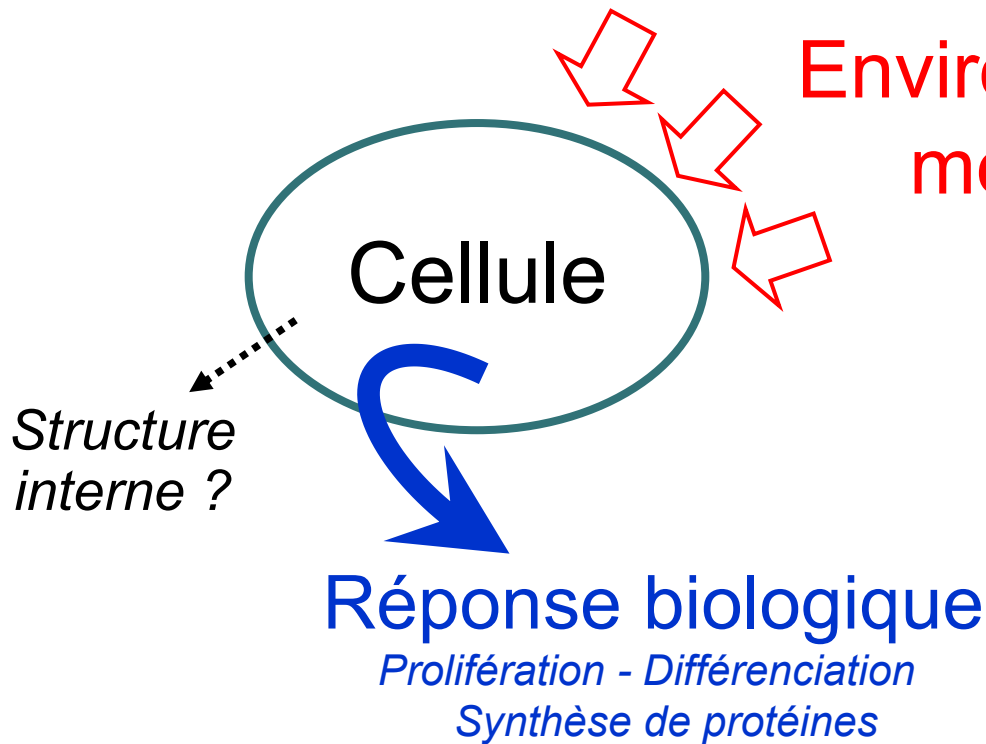


1. Contexte
2. Description du Cytosquelette
3. Modèles existants
4. Modèle CMD
5. Résultats
6. Analyse des paramètres intrinsèques
7. Conclusions et Perspectives

Comportement mécanique des cellules ?

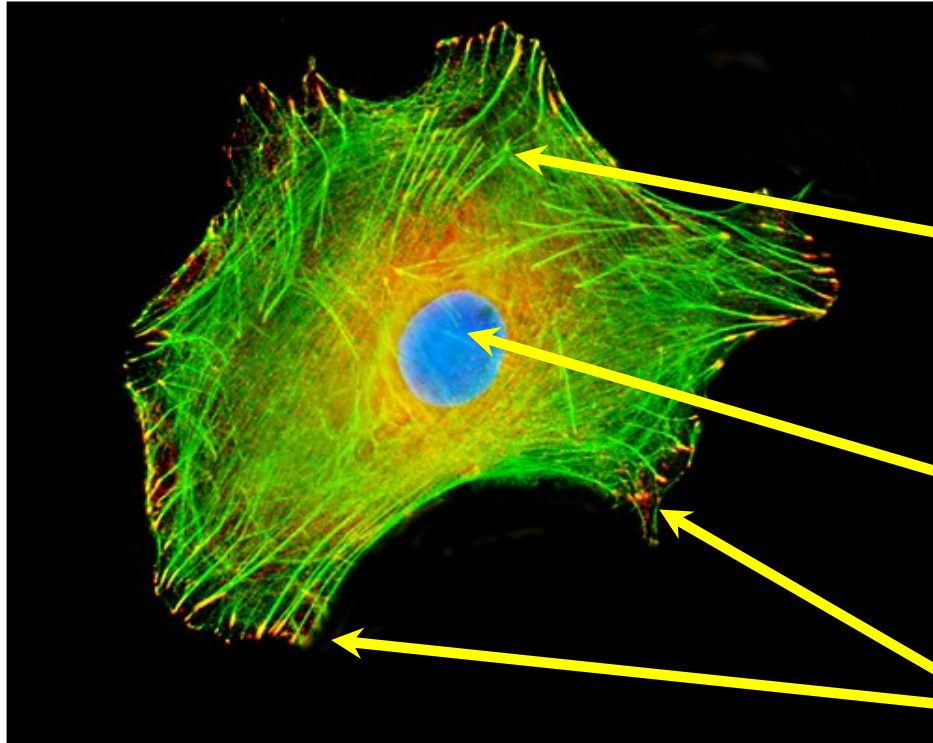
...contrôle l'activité biologique

- Cellule : siège de la Mécano-Transduction



(ex: Adaptation des tissus vivants)

Structure interne de la cellule



Le cytosquelette (CSQ)

Système filamenteux

Filaments d'actine

Microtubules

Filaments intermediaires

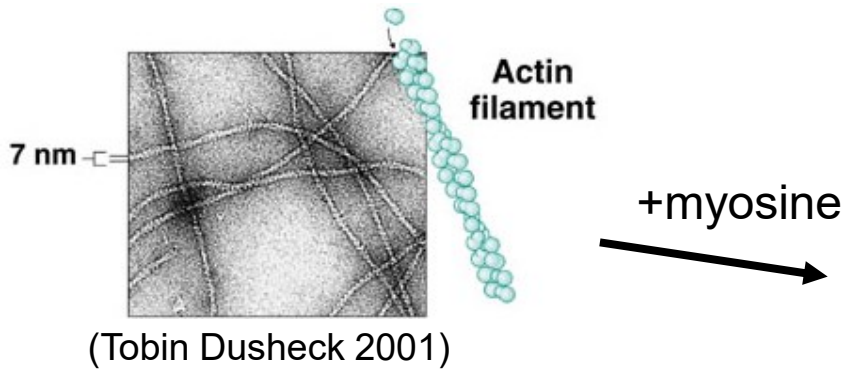
Noyau

Points d'adhésion /
Matrice extracellulaire

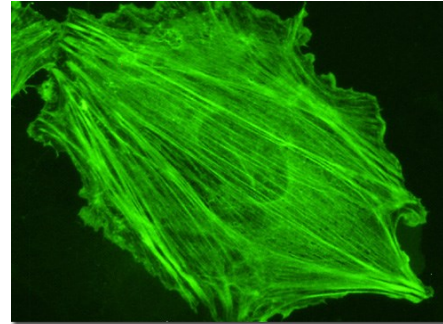
Fibroblaste - filaments du CSQ révélés
par des marqueurs spécifiques

Filaments d'actine - Tension intracellulaire

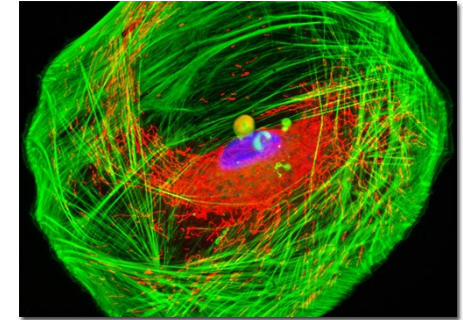
- Réseaux contractiles



Fibres de Tension

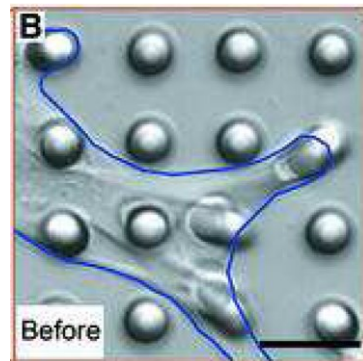
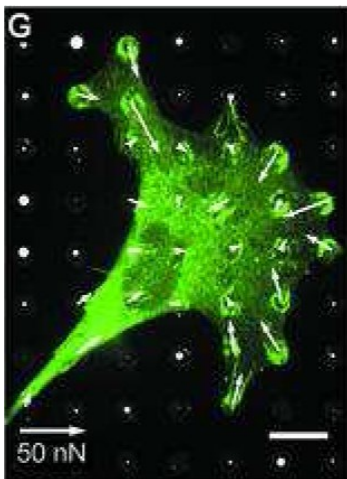


Cortex



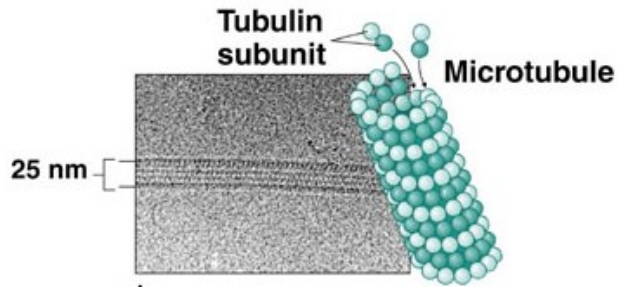
- Points focaux d'adhésion

- Tension transmise à la matrice

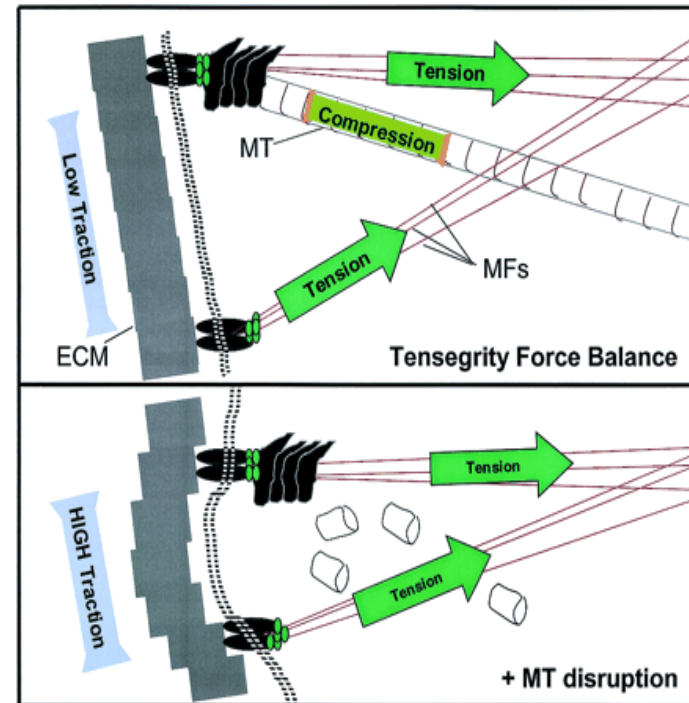


(Tan et al. 2003)

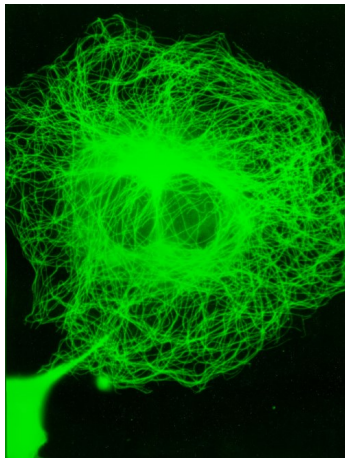
Réseau de Microtubules



(Tobin Dusheck 2001)



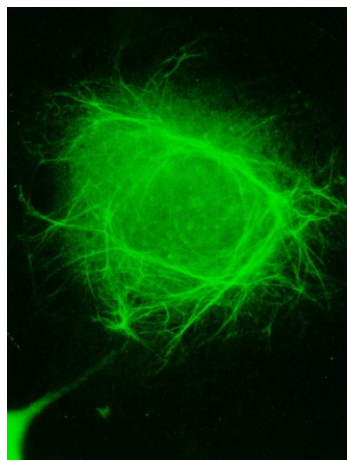
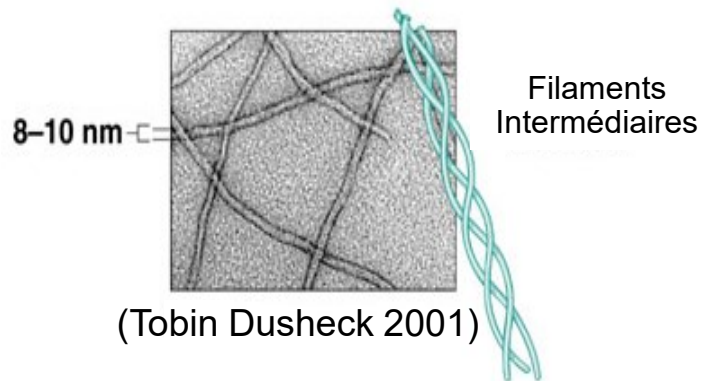
(Wang et al. 2000)



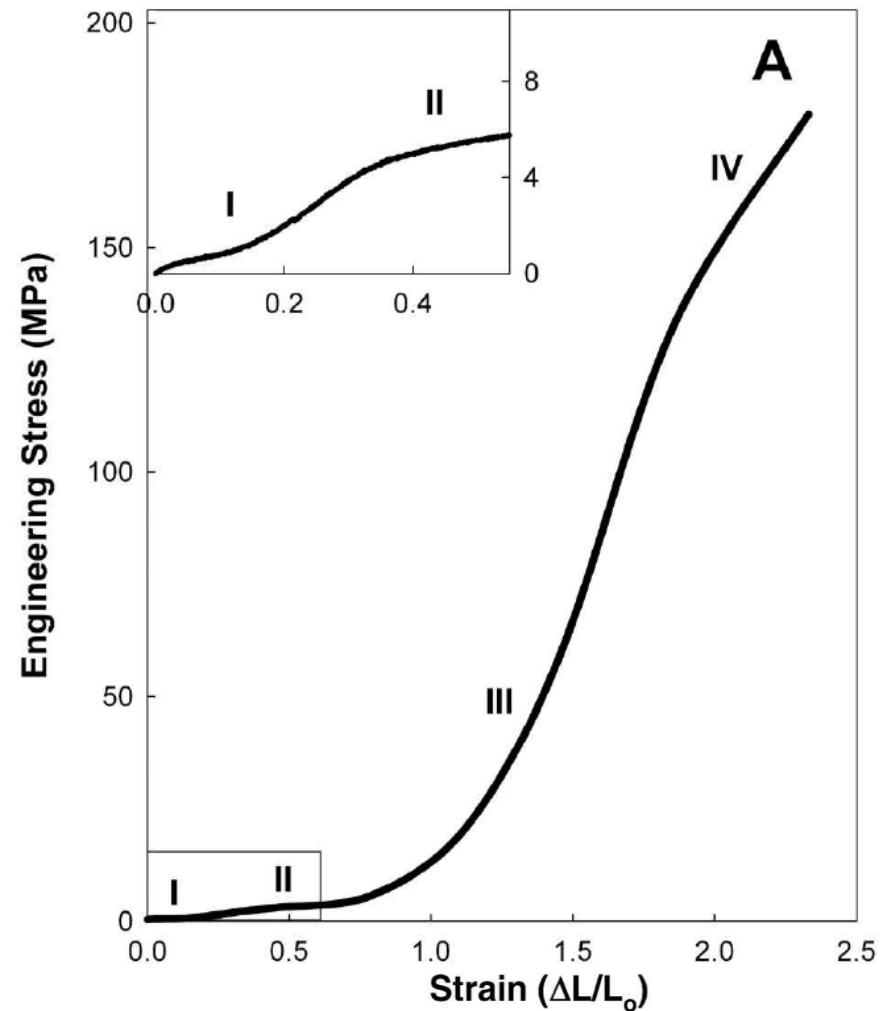
(Herzog et al., 1994)

Réseau de filaments de tension
 Microtubules
 (filaments d'actine)

Réseau de Filaments intermédiaires

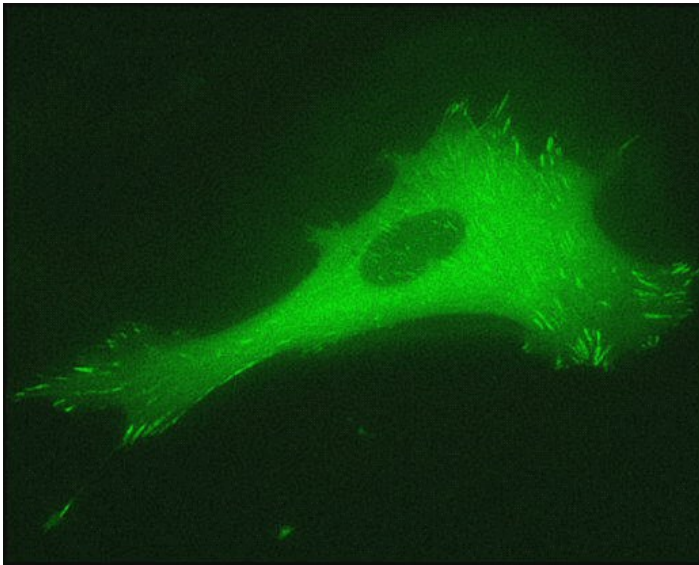


(Herzog et al., 1994)



(Fudge et al., 2003)

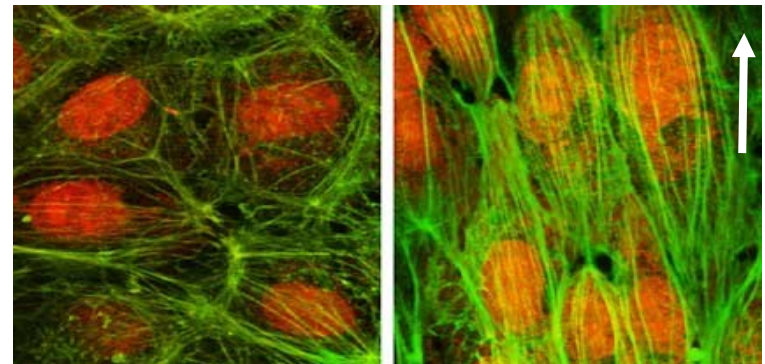
Réorganisation dynamique



(Migration)

- Filaments du CSQ

- Polymérisation
- Réticulation



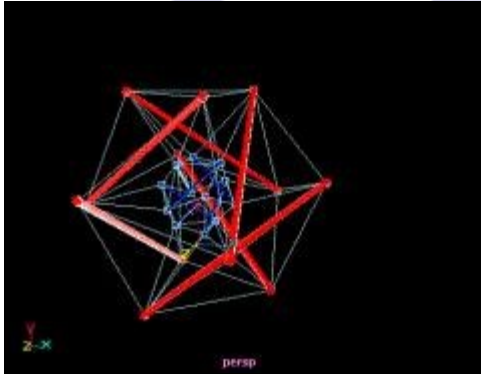
Guillermo García-Cardena.
Photos courtesy of *PNAS*

Plan de Présentation

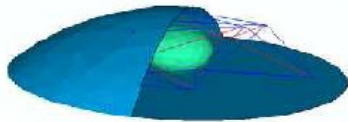
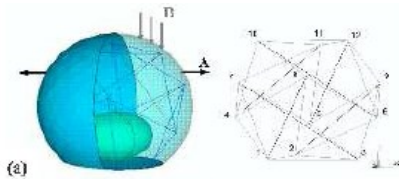


1. Contexte
2. Description du Cytosquelette
3. Modèles existants
4. Modèle CMD
5. Résultats
6. Analyse des paramètres intrinsèques
7. Conclusions et Perspectives

Modèles de tenségrité



Structure de tenségrité à 30 éléments (6 barres – 24 câbles)



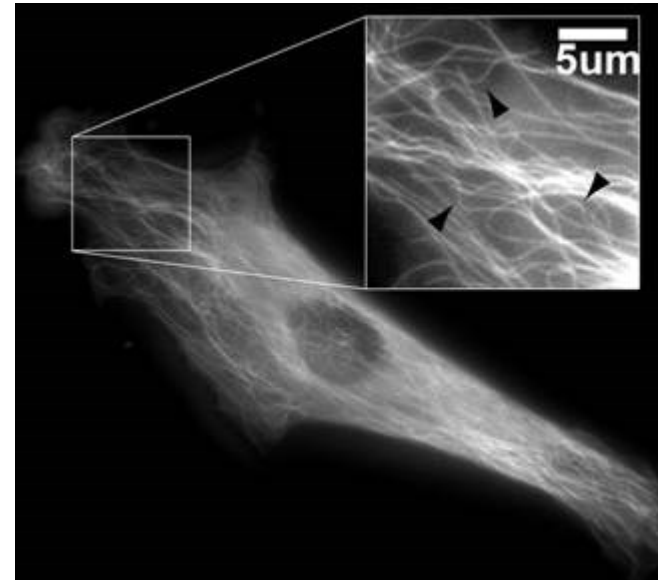
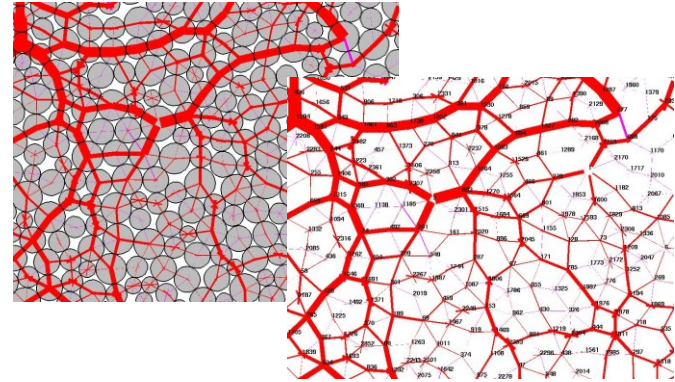
(Mc Garry 2004)

- **Modèle de structure avec tension interne**
 - Identification du comportement mécanique du CSQ (Ingber, Wang, Stamenovic, Wendling, Volokh)
 - Visco-élasticité (Canadas, Sultan)
- **Evolutions**
 - Tenségrité non régulière (Motro)
 - Architectures plus fidèles du CSQ (Baudriller 2005)
 - Modèle hybride (McGarry 2004)
- **Limites**
 - Réorganisation limitée
 - Nombre d'éléments limité
 - Comportement unilatéral des câbles

Mécanique des milieux divisés

(Travaux de M. Jean et J.J. Moreau)

- Systèmes d'interaction discrets
 - Réseaux de forces réticulés
 - proche d'une distribution filamenteuse du CSQ
 - Réorganisation dynamique en cours de chargement
 - connectivité évolutive
 - (dés)activation des interactions



Moyens et Objectifs

➤ *Modéliser le CSQ*

*par un **système d'interactions***

*au sein d'un **Milieu Divisé***

Analyser

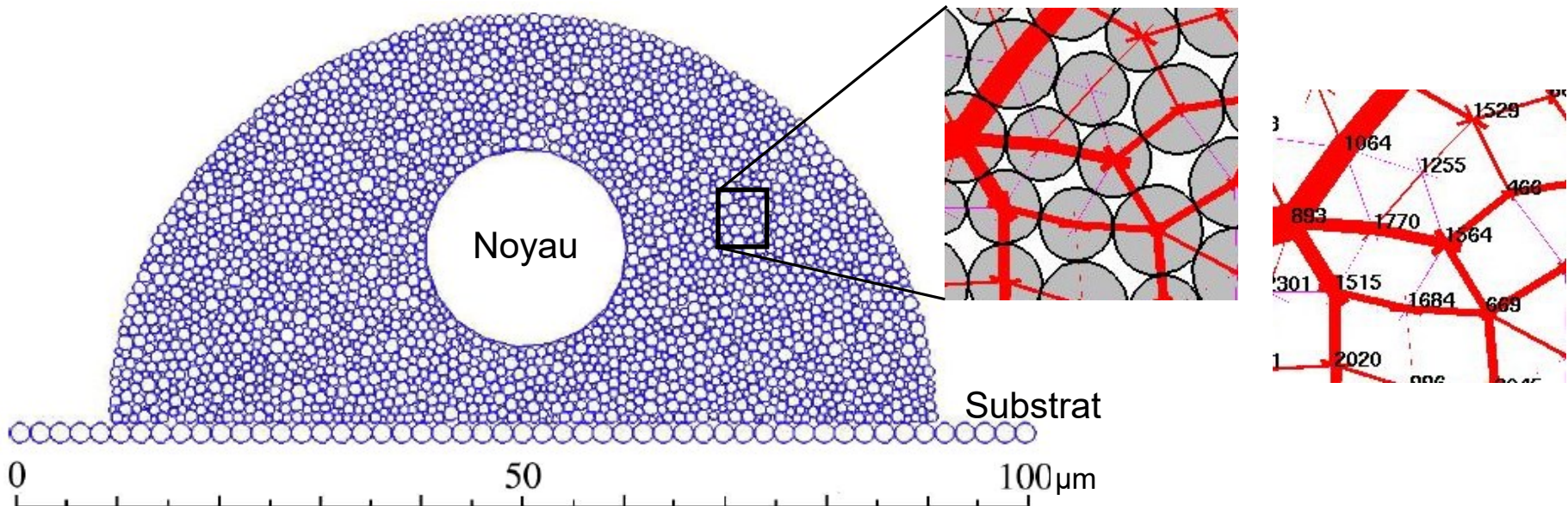
- *Comportement mécanique **global** de la cellule*
 - *Réseaux de filaments du CSQ*
 - ***Réorganisation dynamique** du CSQ*
- *Contribution des différentes **sous-structures** de la cellule*

Plan de Présentation



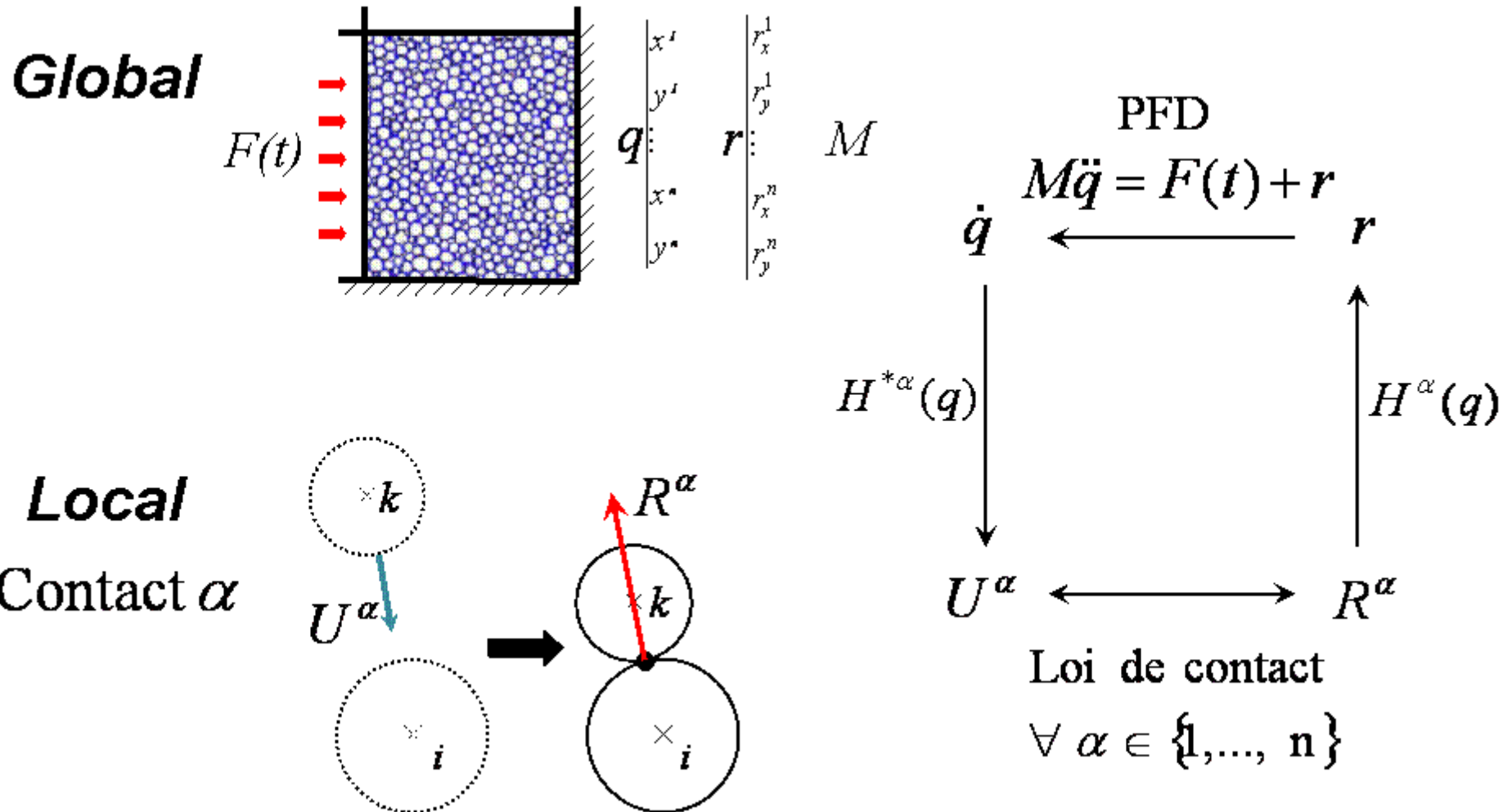
1. Contexte
2. Description du Cytosquelette
3. Modèles existants
4. Modèle CMD
5. Résultats
6. Analyse des paramètres intrinsèques
7. Conclusions et Perspectives

Le modèle de Cytosquelette par l'approche Milieux Divisés (CMD)



- Ensemble polydisperse de corps rigides (2399 Corps) en 2D
- Arrangement compact
- Adhésion au substrat
- Interaction de contact sans frottement

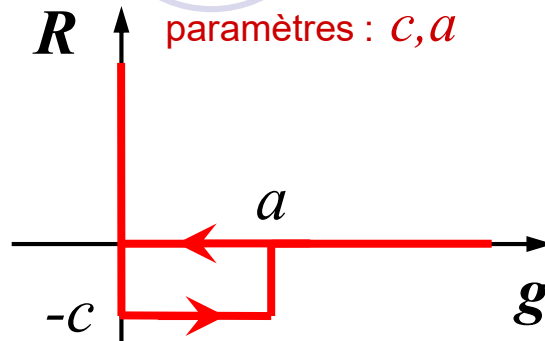
Théorie Mécanique Milieux Divisés



2 Lois d'interaction dans le modèle CMD

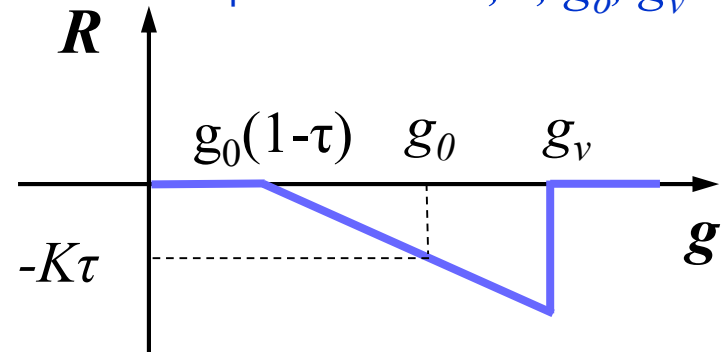
Contact cohésif (R, g)

paramètres : c, a



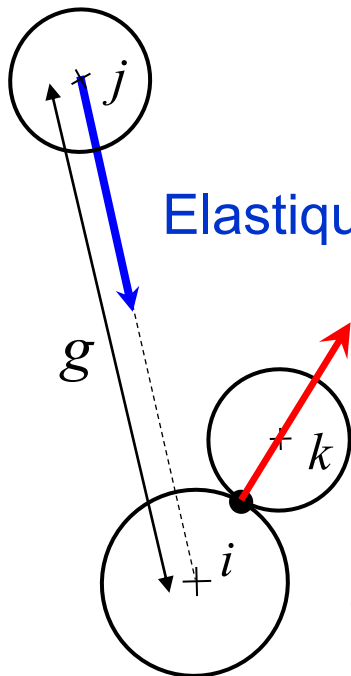
Elastique (R, g)

paramètres : K, τ, g_0, g_v



Changement de Variables :

Elastique (R, g)

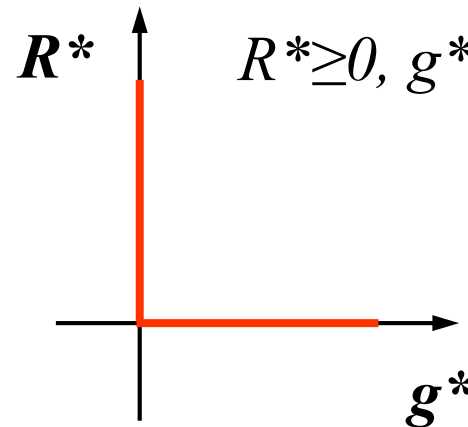


Contact cohésif (R, g)

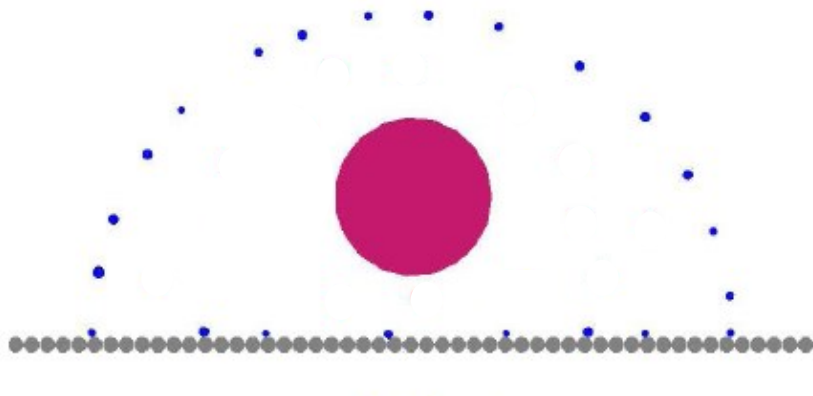
(pas de frottement)

Condition de Signorini

$$R^* \geq 0, g^* \geq 0, R^* \cdot g^* = 0$$



Points focaux d'adhésion



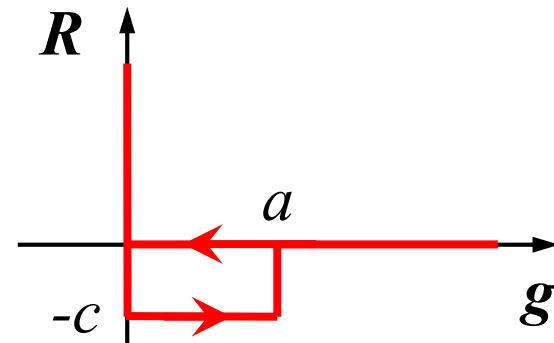
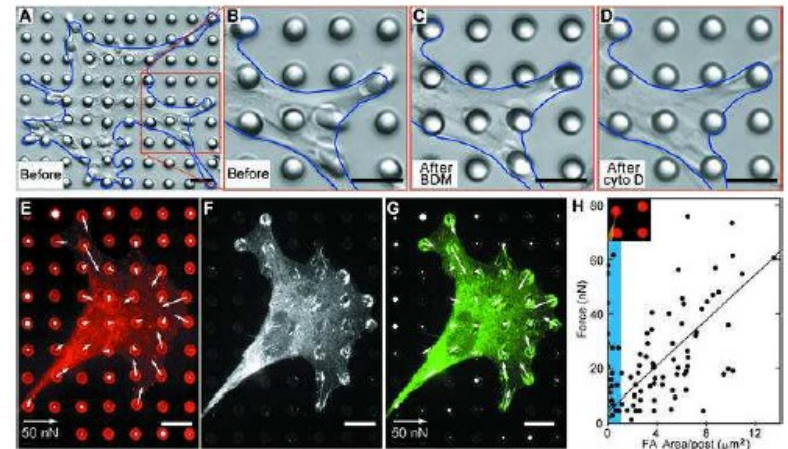
Interaction entre



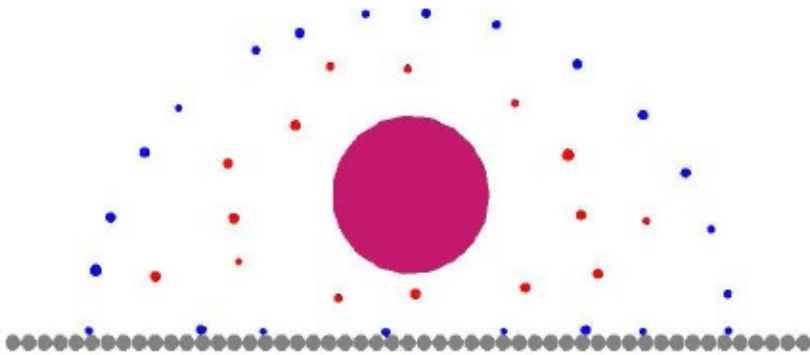
Loi Contact cohésif

$$c = 150 \text{ nN}$$

$$a = 2 \mu\text{m}$$



Identification des Fibres de tension



Interactions entre

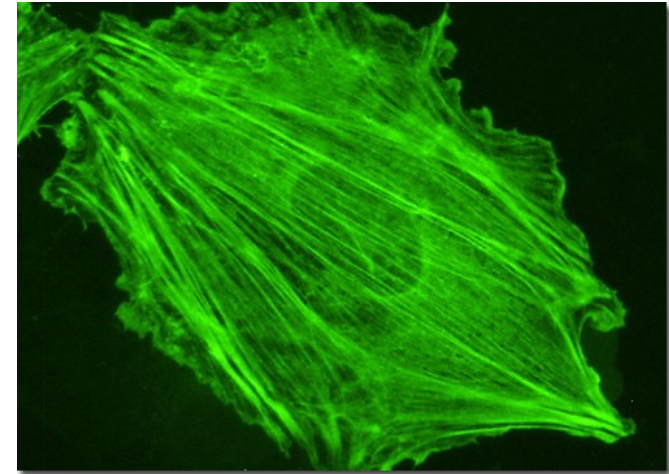


Loi Elastique

$$K = 50\text{nN}$$

$$\tau = 20\%$$

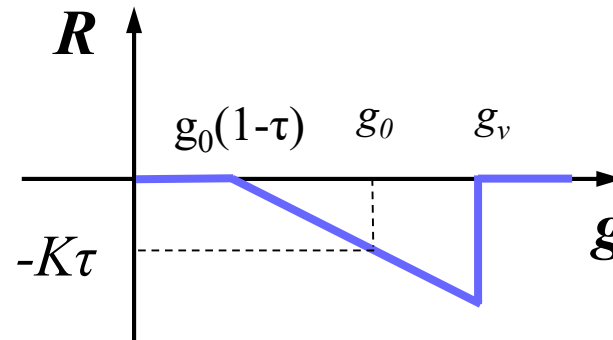
$$g_v = 20\mu\text{m}$$



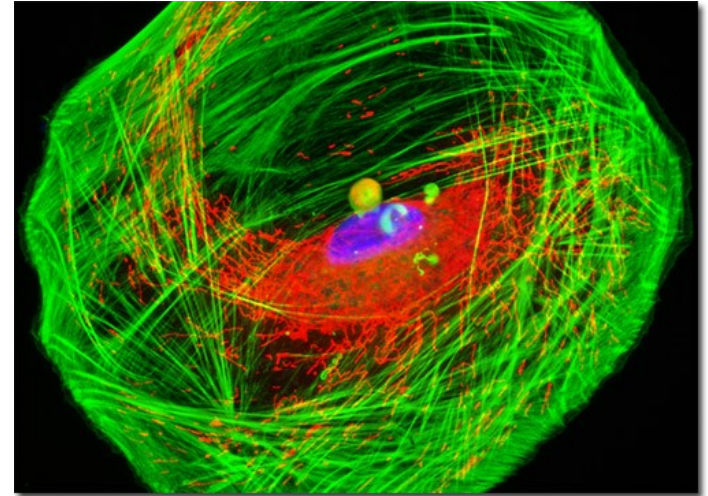
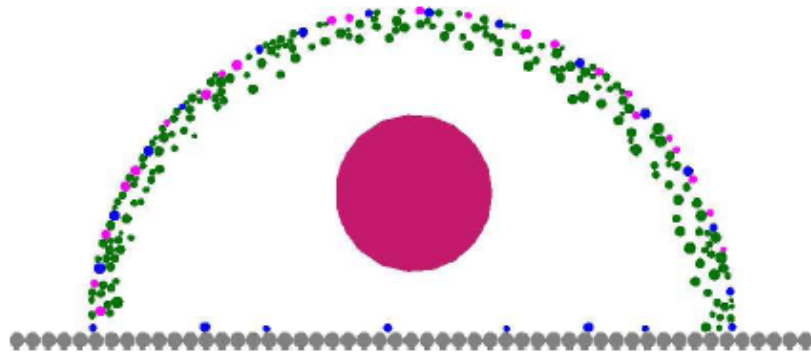
Fibres de tension :

Rigidité = 47.5nN

Déformation initiale = 20%



Réseau cortical d'actine



www.microscopyu.com

Loi Elastique

$$K = 150\text{nN}$$

$$\tau = 2\%$$

$$g_v = 2\mu\text{m}$$

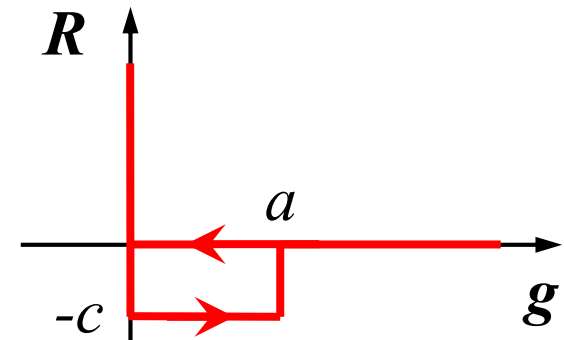
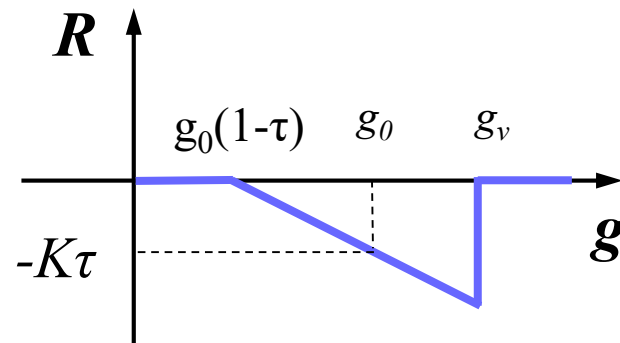
Interactions entre

- FCBDI
- CXBDI
- CXCOH

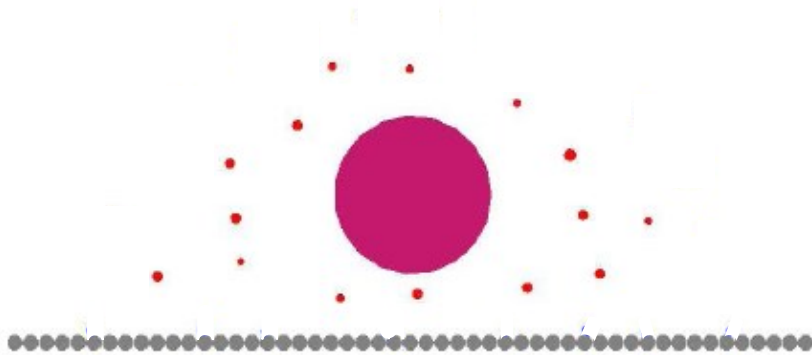
Loi Contact cohésif

$$c = 150\text{nN}$$

$$a = 2\mu\text{m}$$



Filaments intermédiaires



Interactions entre

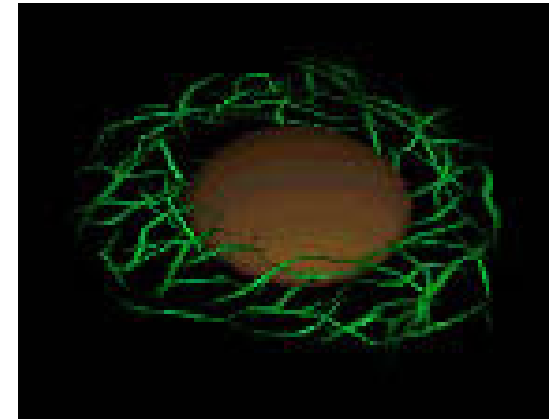
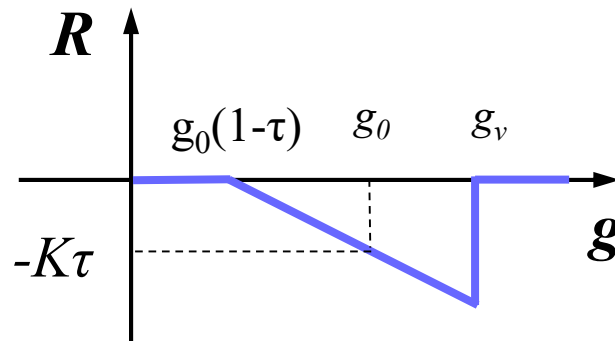


Loi Elastique

$$K = 150\text{nN}$$

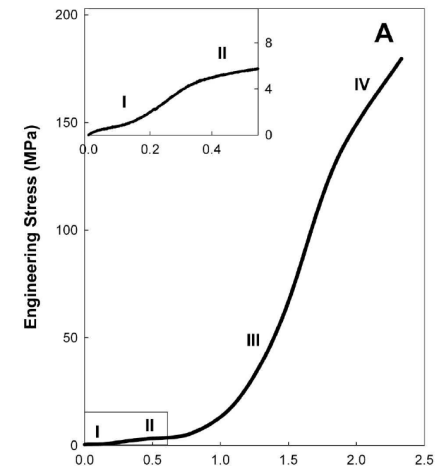
$$\tau = -10\%$$

$$g_v = 20\mu\text{m}$$

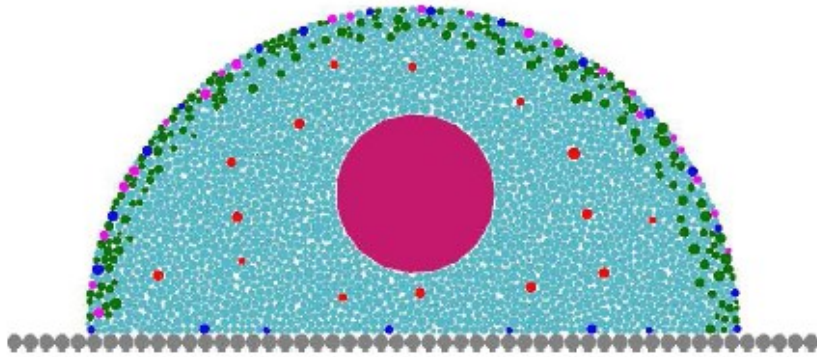


Regroupés en Fibres

$$E = 8\text{MPa}, \varnothing = 0.15\mu\text{m}$$

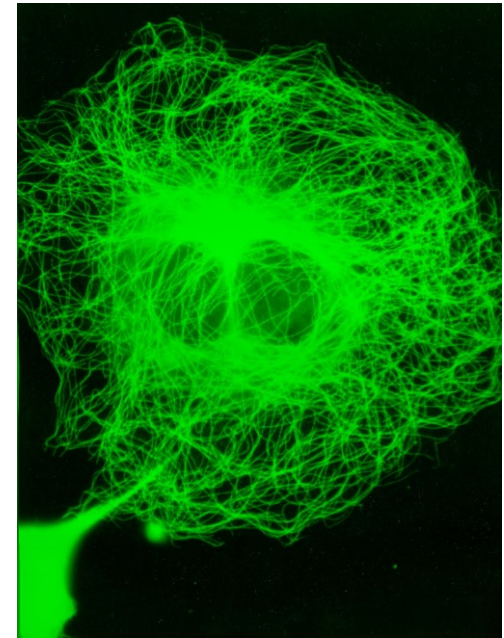


Réseau de microtubules



Interactions entre

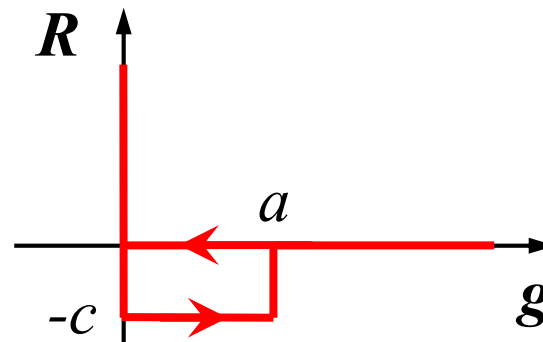
●	FCBD1	●	INTRN
●	CXBD1	●	NUCLE
●	CXCOH	●	SUBST
●	SFBD1		



Loi Contact cohésif

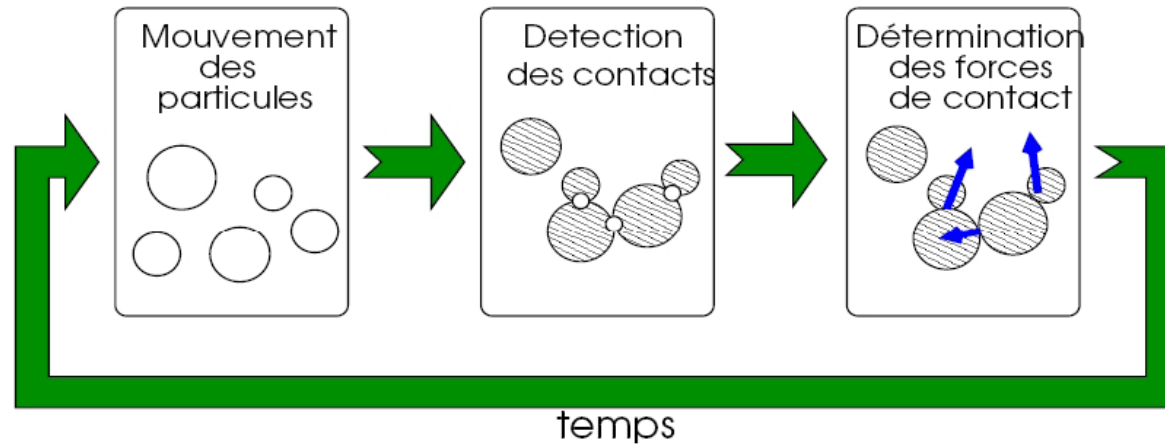
$$c = 0.4 \text{ nN}$$

$$a = 0.05 \mu\text{m}$$



Résolution Numérique – Calcul LMG90

(F. Dubois et M. Jean)

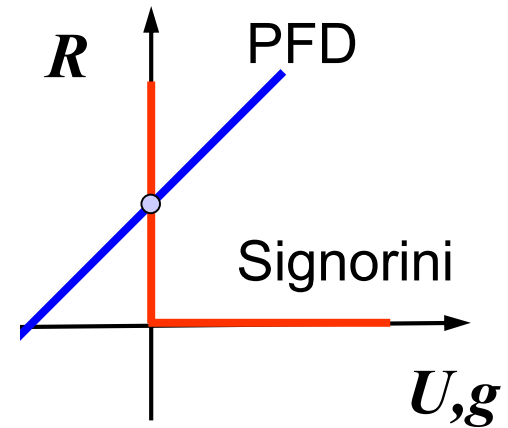


Processus Itératif

- **Mouvement des particules :**
 - prédiction de la position des particules via un schéma d'intégration temporel.
- **Détection des contacts :**
 - estimation de la liste des particules pouvant entrer en contact pendant le pas de temps.
- **Détermination des forces de contact :**
 - calcul des efforts de contact permettant d'équilibrer le système.

Equations du problème mécanique à résoudre - Methode NSCD (M. Jean)

$$\begin{array}{ccc}
 & \text{PFD} & \\
 \dot{q} & \xleftarrow{M\ddot{q} = F(t) + r} & r \\
 \downarrow H^{*\alpha}(q) & & \uparrow H^{\alpha}(q) \\
 U^{\alpha} & \xleftrightarrow{\text{Signorini}} & R^{\alpha} \\
 & \forall \alpha \in \{1, \dots, n\} &
 \end{array}
 \quad
 \left\{
 \begin{array}{l}
 M\ddot{q} = F(t) + r \\
 U^{\alpha} = H^{*\alpha}(q)\dot{q} \\
 \dot{g}^{\alpha} = U_N^{\alpha} \\
 \text{Signorini}(g^{\alpha}, R^{\alpha}) \\
 r = \sum_{\alpha} H^{\alpha}(q)R^{\alpha} \\
 \text{Conditions initiales et aux limites}
 \end{array}
 \right.$$



Discrétisation en temps des équations

Pour chaque contact α , on détermine $(g^{\alpha}, U^{\alpha}, R^{\alpha})$

vérifiant le PFD et les conditions de Signorini

Plan de Présentation



1. Contexte
2. Description du Cytosquelette
3. Modèles existants
4. Modèle CMD
- 5. Résultats**
6. Analyse des paramètres intrinsèques
7. Conclusions et Perspectives

Modèle à l'équilibre

Réseau de tensions à distance

Réseau diffus de compression

Tensions de cohésion

Fibres de tension

Filaments intermédiaires

Points focaux
d'adhésions

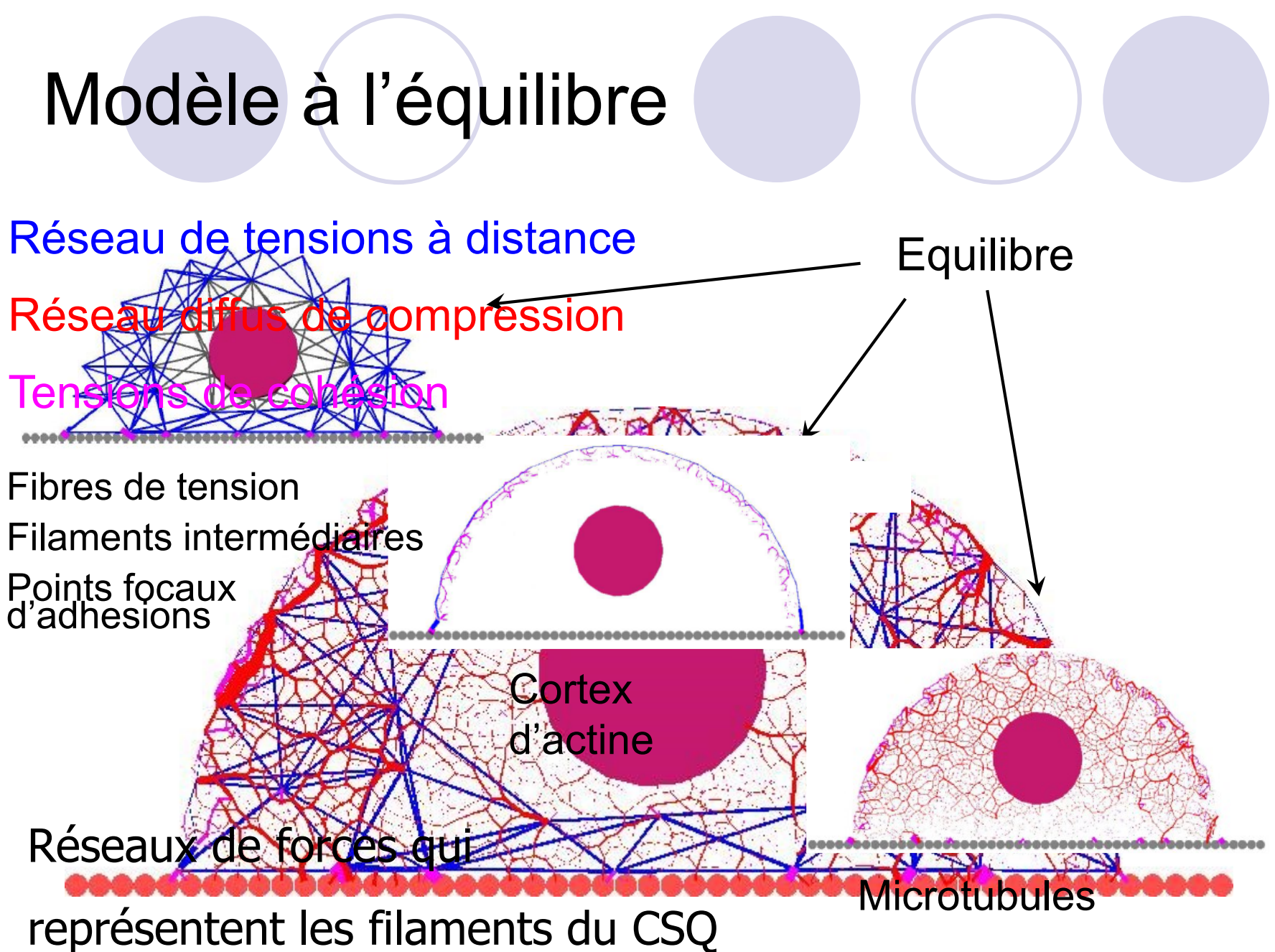
Cortex
d'actine

Réseaux de forces qui

représentent les filaments du CSQ

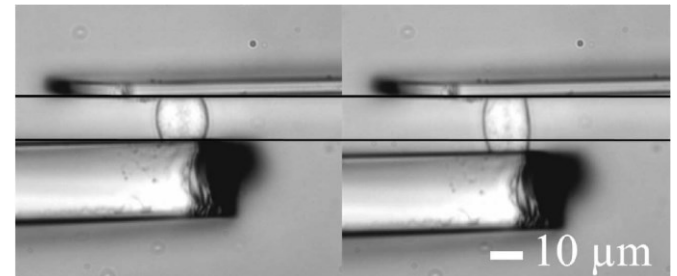
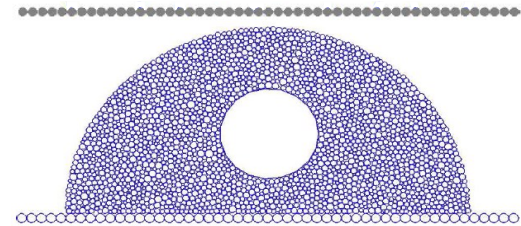
Equilibre

Microtubules

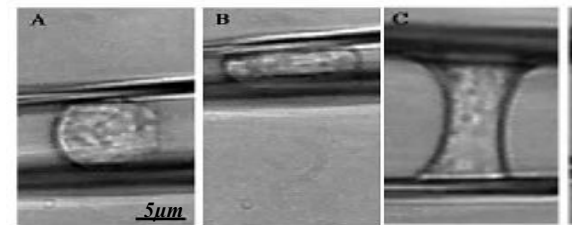


Simulation en traction-compression

- Plaque supérieure mobile
 - vitesse constante $5 \cdot 10^{-2}$ m/s
- Déformation
 - 15% de compression
 - Puis 40% de traction
- Paramètres numériques
 - Pas de temps = 200ns
 - 2500 itérations/pas de temps
 - Critère de convergence = 10^{-3}
(Tolérance QM/16)

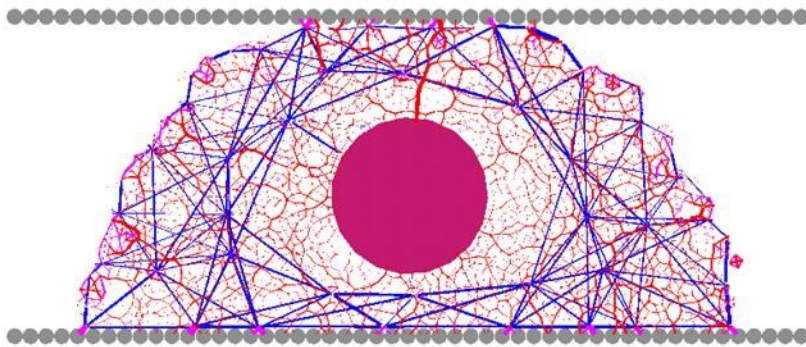
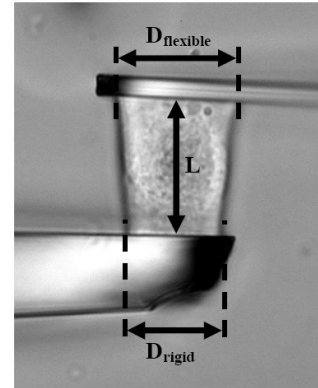


(Desprat et al., 2005)



(Thoumine 1997)

Réorganisation dynamique du CSQ en cours de chargement



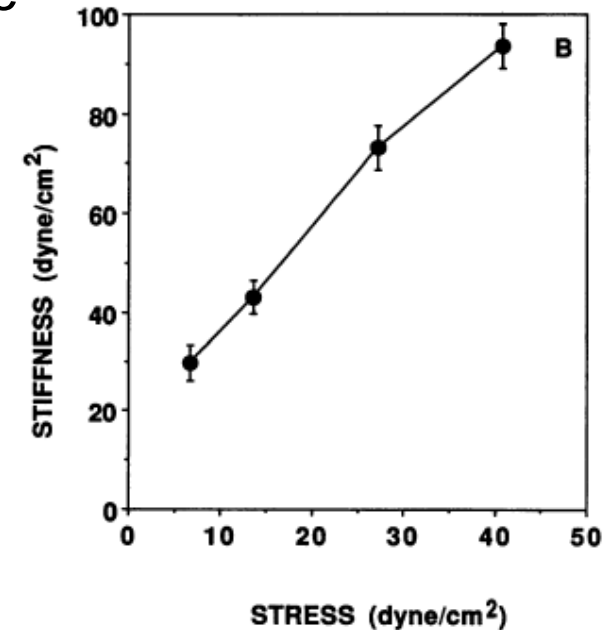
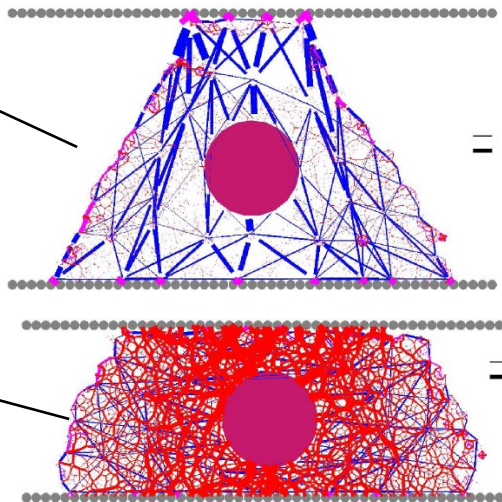
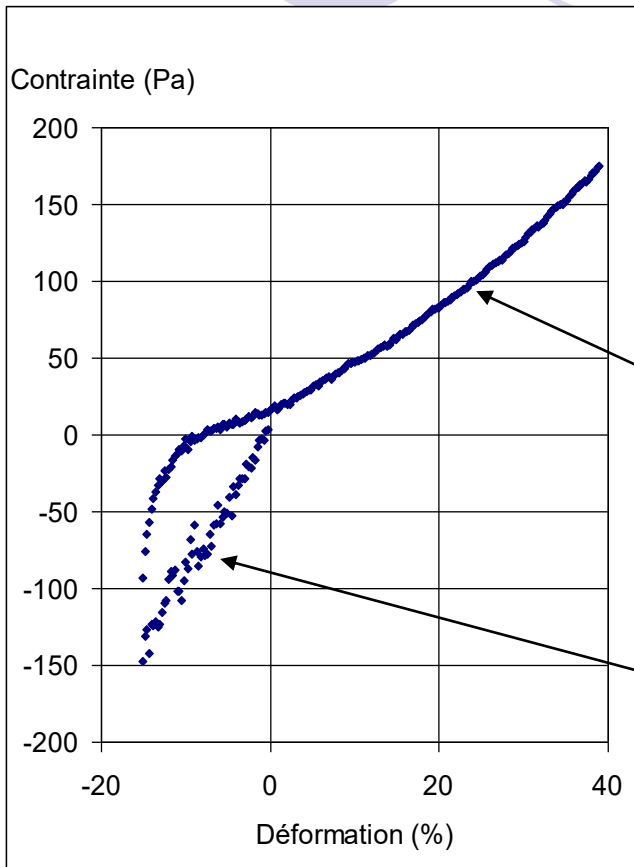
Re-arrangement des filaments du CSQ

- Adaptation du système d'interactions
- Connectivité dynamique :
 - Réseau de compression ($a=2\mu m$)
 - apparition / disparition des interactions
 - Instabilité des Microtubules / fibres de tension [Kaverina1998]

Comportement non linéaire

- Essai de Compression-Traction

- Alignement des forces de tension élastique
- Rigidification globale

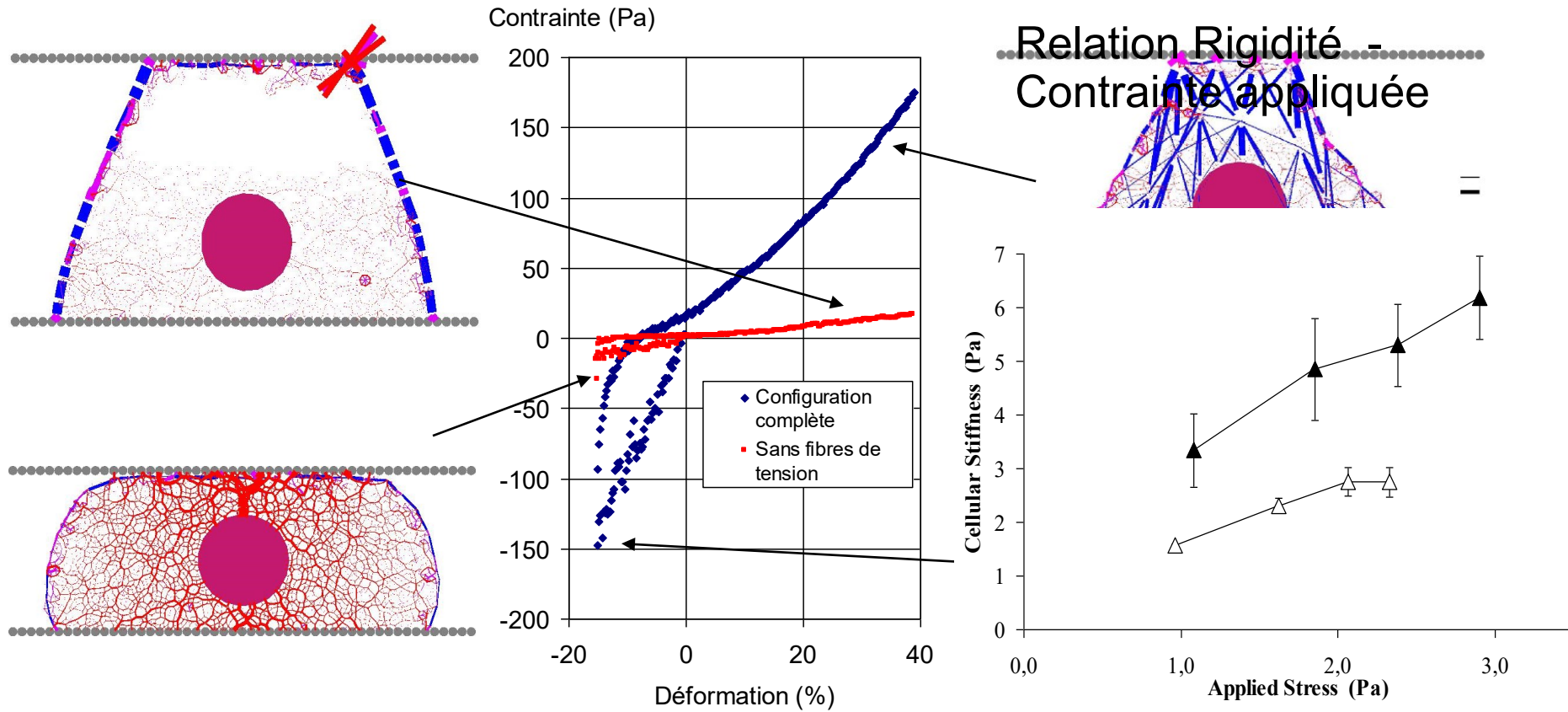


- Essai in vitro par Magnétocytométrie

→ Augmentation de la rigidité de la cellule avec la contrainte appliquée (Wang et al. 1994)

Rôle des fibres de tension

Intégrité structurale

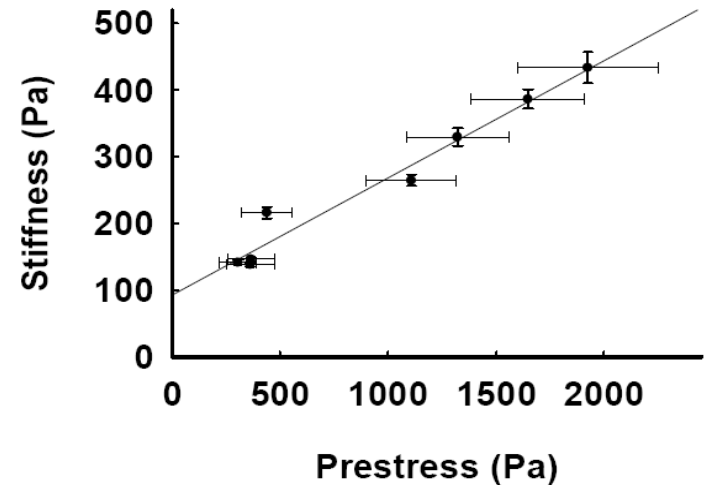
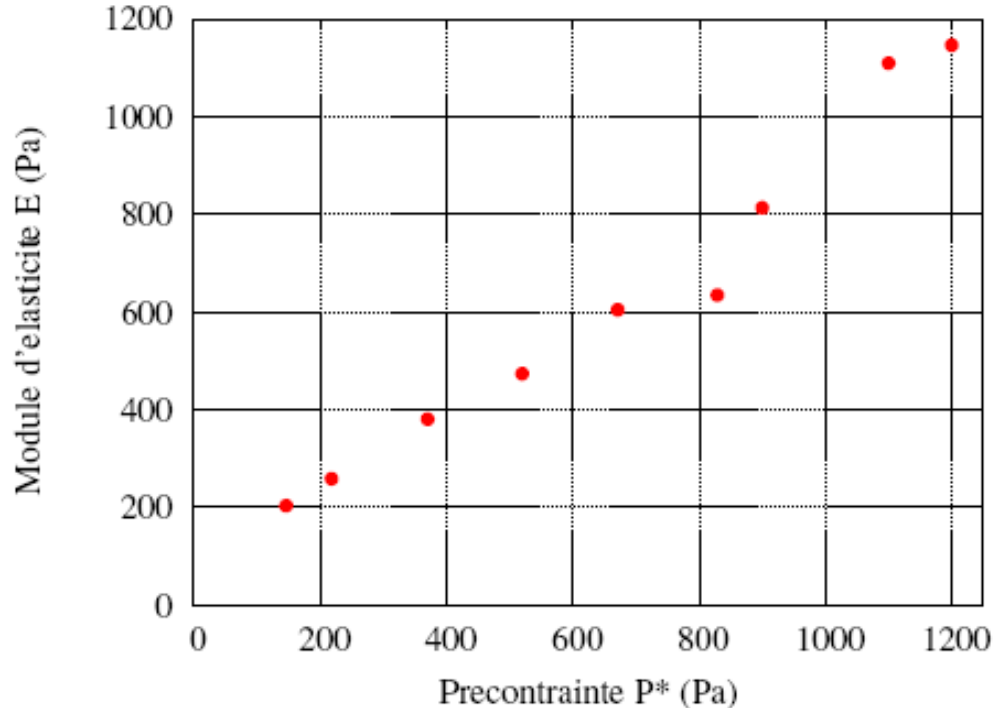


(Wendling et coll., EPJAP, 2000)

Rôle des fibres de tension

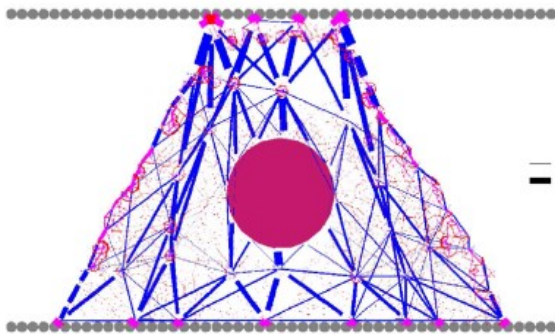
Rigidité globale et Tension interne

- Augmentation de E avec la Précontrainte P

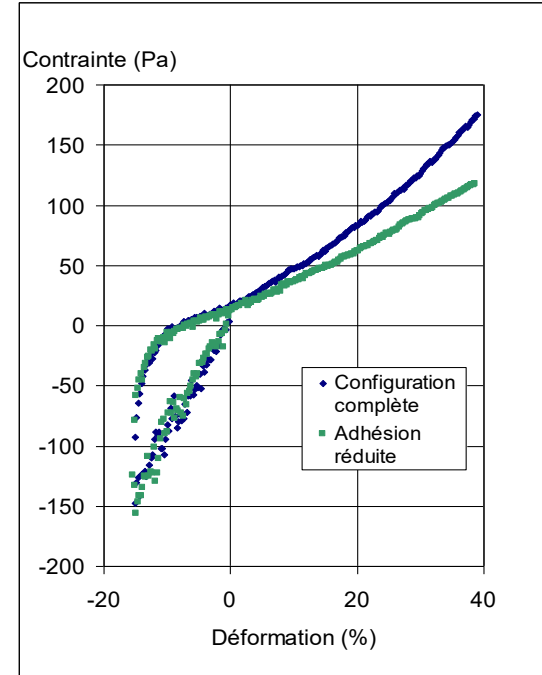
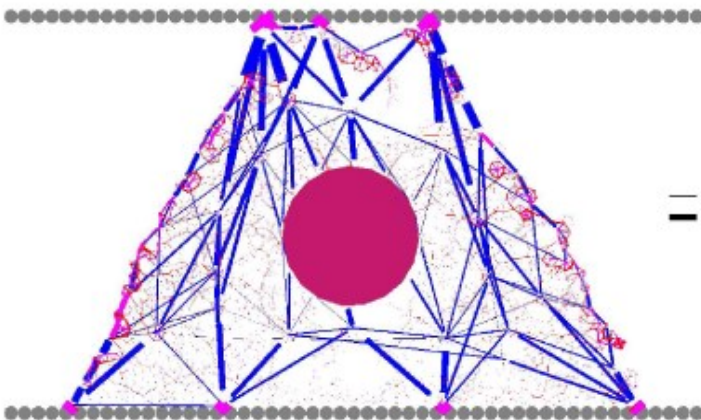


(Wang, 2001...)

Influence des points d'adhésion



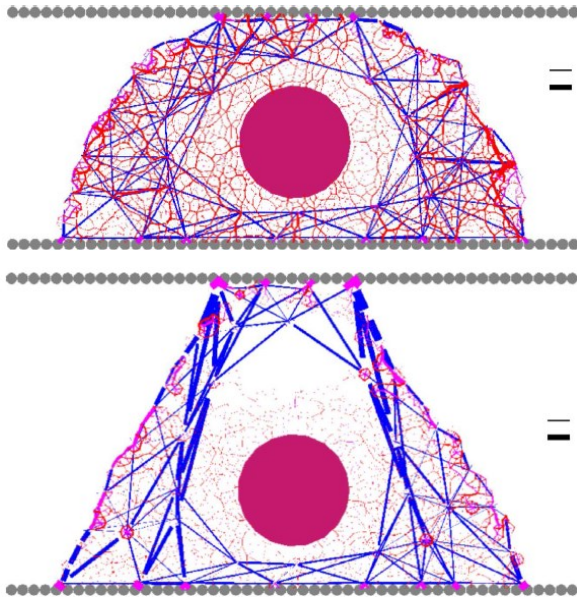
↓ Moins de points d'adhésion



⇒ Redistribution tension interne / points restants

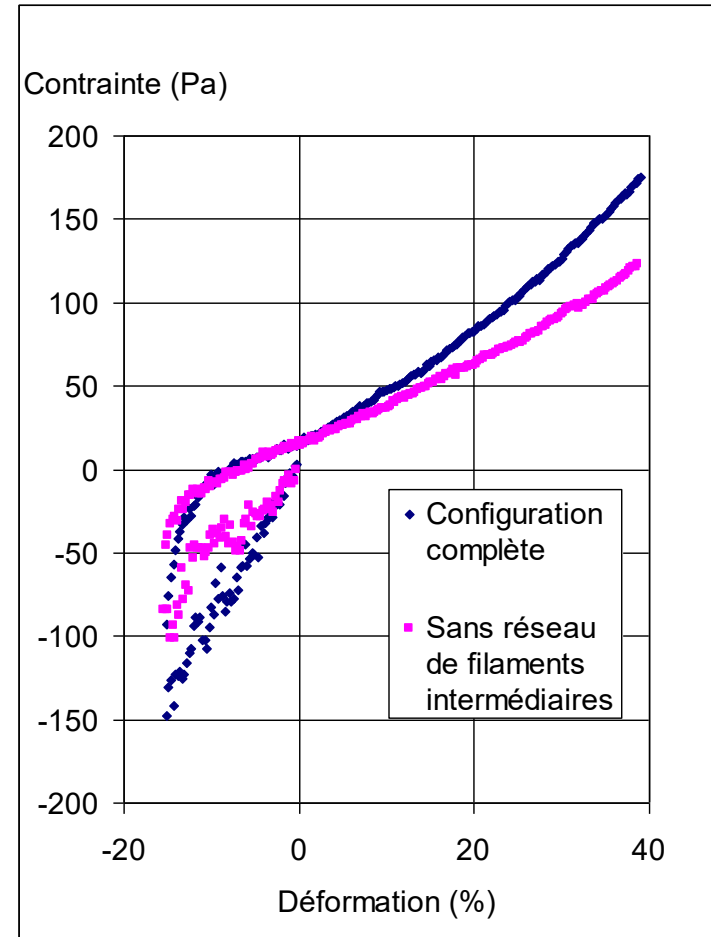
⇒ Renforcement de l'adhésion

Influence des Filaments Intermédiaires



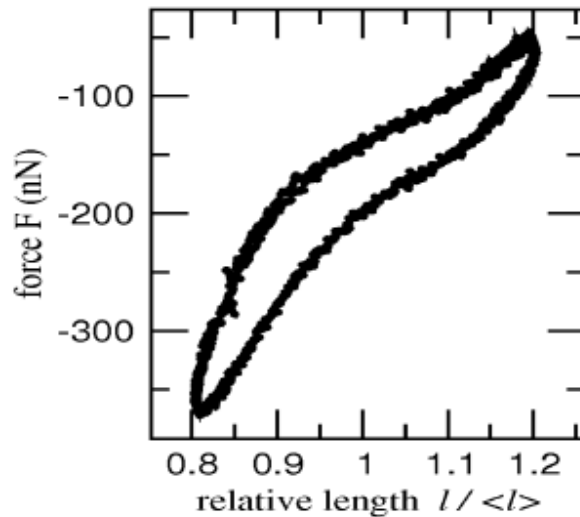
Absence de FIs

- Perte d'intégrité
- Diminution tension interne et rigidité globale

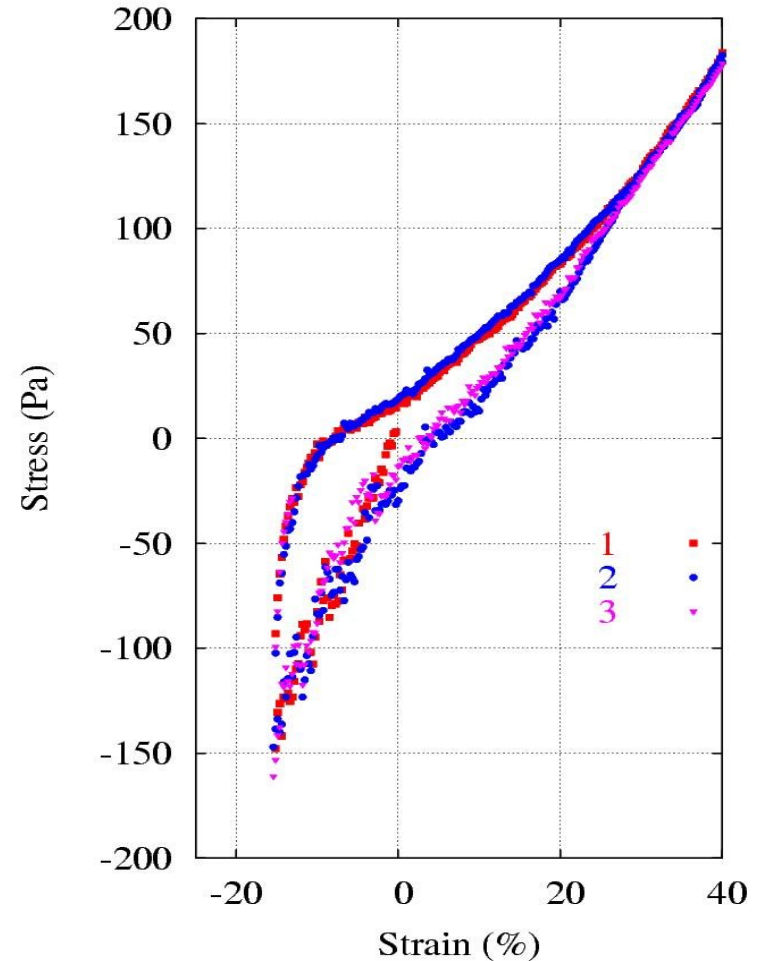


Irréversibilité du système et dissipation

- Chargement cyclique en traction compression
 - Simulation numérique (3 cycles)
 - Essai in vitro (microplaques)
 - Viscosité / Réorganisation



(P. A. Fernandez 2006)



Plan de Présentation



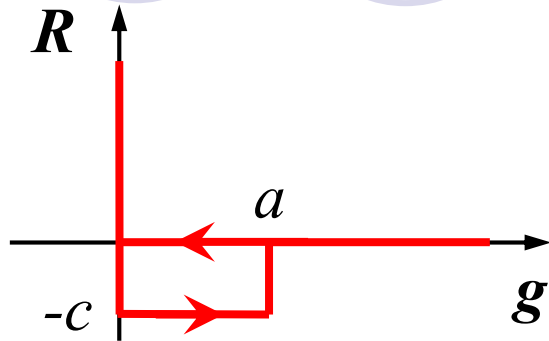
1. Contexte
2. Description du Cytosquelette
3. Modèles existants
4. Modèle CMD
5. Résultats
6. Analyse des paramètres intrinsèques
7. Conclusions et Perspectives

Paramètres intrinsèques:

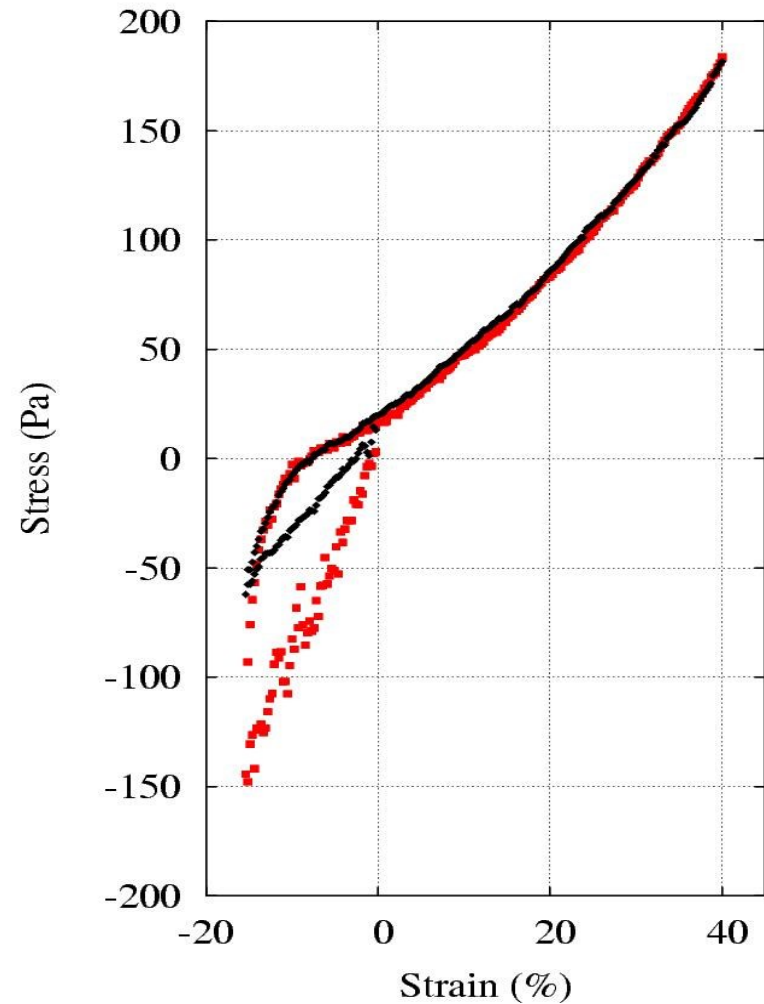
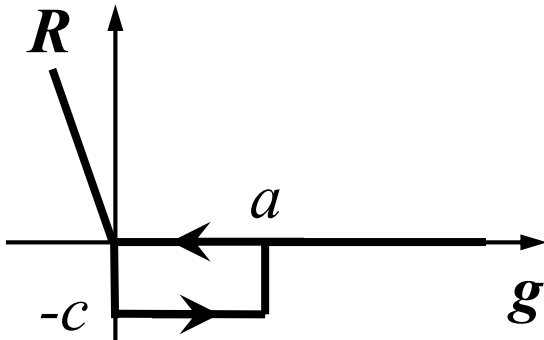
- Effet de la Taille et du nombre de corps
(2400 corps de $\sim 1\mu\text{m}$ pour une géométrie globale de $\sim 100\mu\text{m}$)
 - Compromis entre finesse et temps de calcul
 - Malléabilité du milieu
 - Finesse des réseaux de forces / observations biologiques
 - $\sim 1\mu\text{m}$, caractéristique du réseau de microtubules

Influence de la loi de contact

Contact cohésif



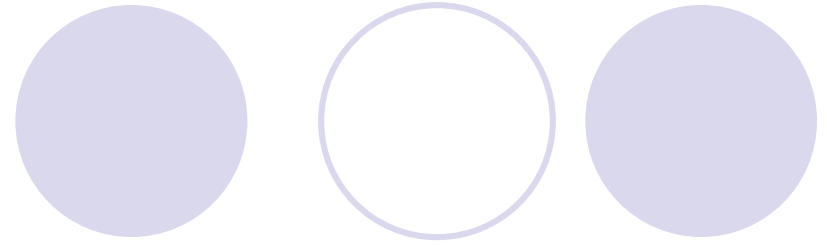
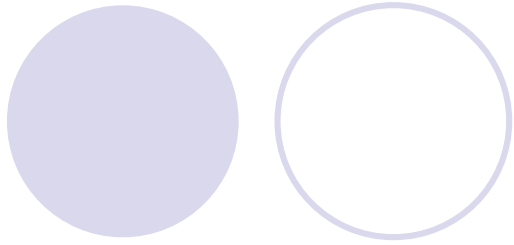
Contact élastique



- Diminution de la rigidité du modèle en compression et des effets dissipatifs

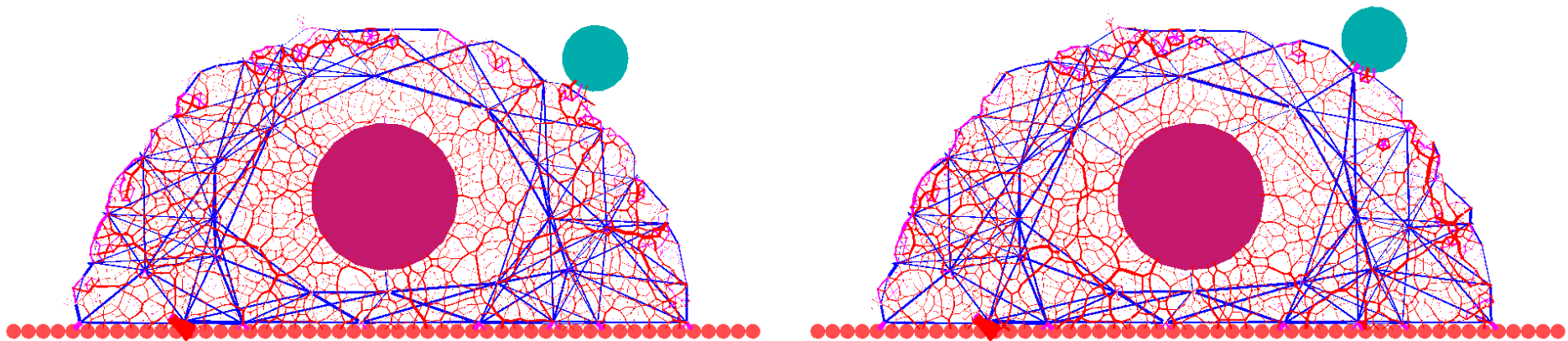
Conclusions et Perspectives

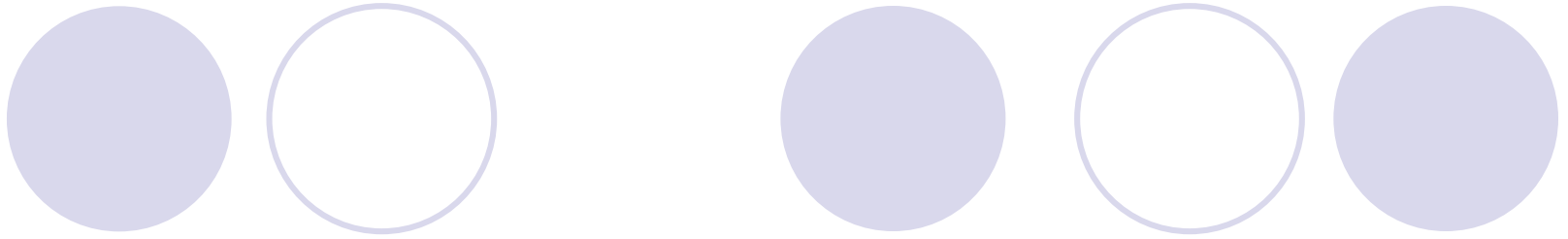
- **Mécano-transmission au sein de la cellule**
 - Description des réseaux de forces internes
 - Réorganisation dynamique du cytosquelette
- **Contribution des différentes sous structures du CSQ sur la tenue mécanique globale de la cellule:**
 - rigidité
 - intégrité mécanique
- **Résultats en accord avec les observations biologiques**
 - **Processus de réticulation et de polymérisation**
 - **Généralisation du modèle**
 - **Réalité biologique**
 - Modèle en 3 dimensions – Noyau déformable
 - Nouvelles lois d'interaction (non linéarité, visco-élasticité)



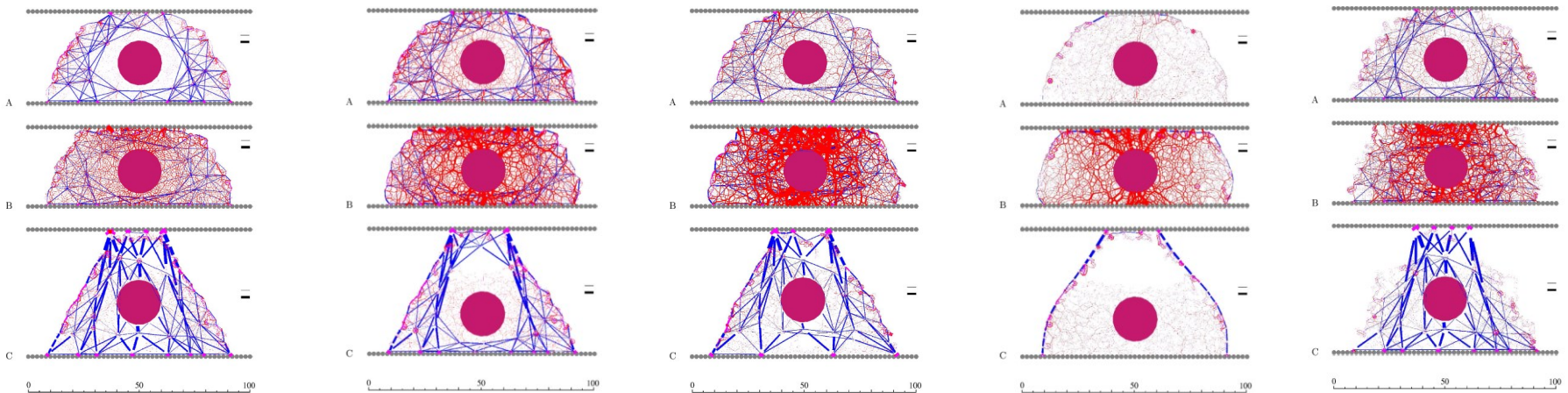
...merci de votre attention

Simulation Magnétocytométrie



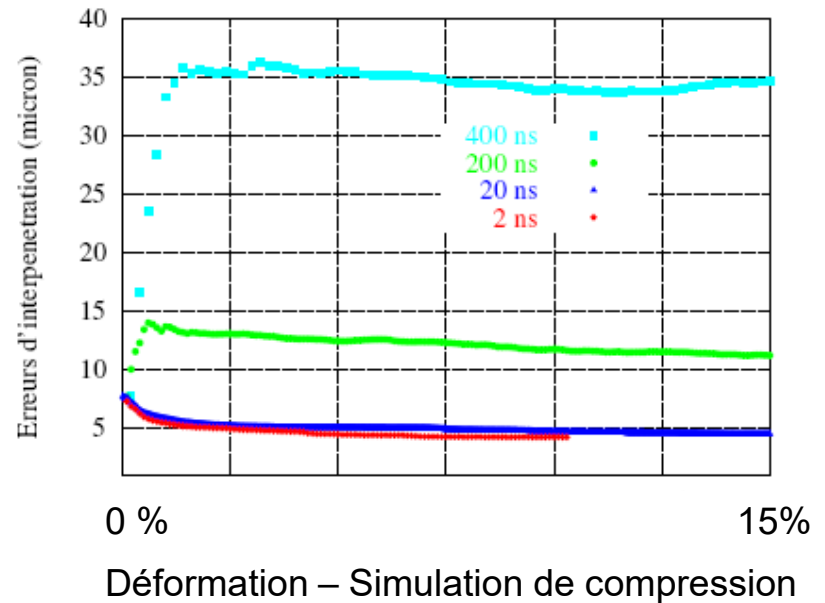


- D'une manière générale la suppression ou l'affaiblissement d'un réseau particulier de forces provoque un affaiblissement global du modèle et une perte d'intégrité mécanique



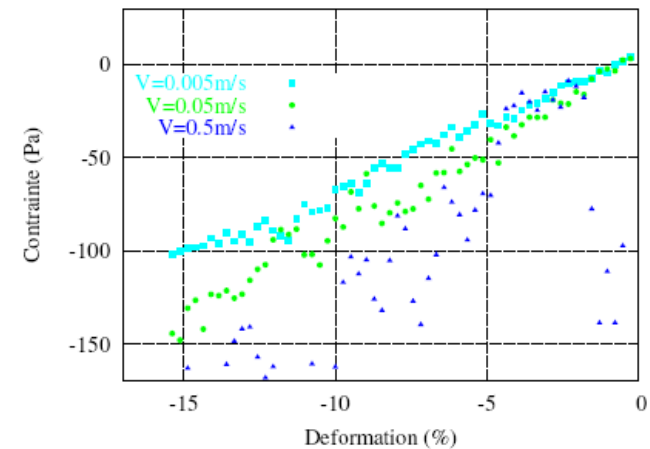
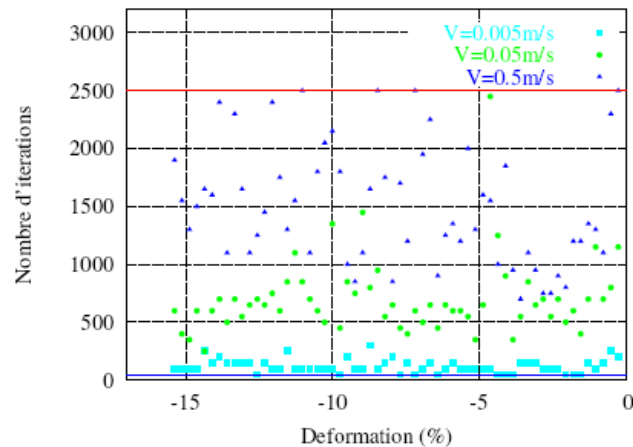
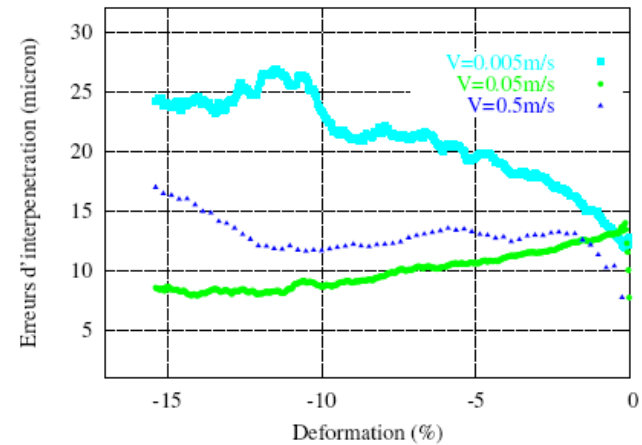
Paramètres liés à l'algorithme

- Pas de temps : 200ns
 - Sur pentium IV
 - Avec pas de tps 200ns
 - -> 5h de calcul
 - Avec pas de tps 20ns
 - -> 2 j
 - Avec pas de tps 2ns
 - -> 15 j
 - Avec 400ns
 - trop d'erreur



- Critère de Convergence : Tolérance = 10^{-3}
 - Tolérance = 10^{-2} trop grande -> accumulation d'erreur
 - Tolérance = 10^{-4} trop faible -> nbr max d'itérations à chaque pas -> trop coûteux

Influence de la vitesse de déformation





- *Global mechanical response related to local structural variations (connectivity, magnitude of internal forces)*
- *Model results in qualitative accordance with biological measurements*
- *The stability of cell is closely related to the FAP/Cortex/stress fiber network /MT-IF network interconnections*
- *Simple design of the granular model*
- **Perspectives :**
 - *Model validation by identifying the characteristic quantities*
 - *Development of a 3D-model*
 - *Consideration of viscoelastic properties of the CSK*
 - *non rigid nucleus or tensile nuclear matrix to estimate the mechanical energy received by the nucleus*

Valorisation et Perspectives

- Articles

- Journal BMMB 2006
- N° Special CMBBE 2005
- Proceeding IASS 2004

- Congres

- ASB/ISB Cleveland 2005
- Cell Biomechanics Paris 2005
- World Congress, Munich 2006

- Bourse BDI CNRS/Région

- Perspectives

- Collaborations
 - Inserm E366 L. Vico
 - LBHP Paris 6, A. Asnacios
- Appels d'offre
 - ANR Blanc