amU
Aix Marseille Université

NNT : 2024AIXM0305

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 21 octobre 2024 par

Lucas CURCI

Modélisation mathématique de la migration cellulaire :

Étude de cas atypiques d'haptotaxie adhésive

Discipline
Mathématiques

École doctorale
ED 184 Mathématiques et Informatique

Laboratoire/Partenaires de recherche
Institut de Mathématiques de Marseille
Laboratoire Adhésion & Inflammation
CENTURI

Invités
Julien OLIVIER
Aix-Marseille Université

Olivier THEODOLY
Aix-Marseille Université/CNRS

Composition du jury

Magali RIBOT Université d'Orléans	Rapporteure
Paul VIGNEAUX Université de Picardie Jules Verne	Rapporteur
Stella KRELL Université Côte d'Azur	Examinatrice
Pierre RONCERAY Aix-Marseille Université/CNRS	Examinateur
Fréderic LAGOUTIÈRE Université Claude Bernard Lyon 1	Président du jury
Florence HUBERT Aix-Marseille Université	Directrice de thèse
Marie-Pierre VALIGNAT Aix-Marseille Université	Co-directrice de thèse

INSTITUT de MATHÉMATIQUES de MARSEILLE

LAI

CENTURI
TURING CENTRE FOR LIVING SYSTEMS

Affidavit

Je soussigné, Lucas Curci, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique de Florence Hubert, Marie-Pierre Valignat et Julien Olivier dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.
Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille le 01/07/2024



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Liste de publications et participation aux conférences

Liste des publications et/ou brevets réalisées dans le cadre du projet de thèse :

1. In silico phase-field modeling of cell directed migration towards environments of lower or higher adhesion -*avec Florence Hubert, Julien Olivier, Olivier Théodoly et Marie-Pierre Valignat - Soumis*
2. A new mathematical and computational model for lymphocyte migration : role of integrin/ligand binding in classical and reverse adhesive haptotaxis - *avec Florence Hubert, Julien Olivier, Olivier Théodoly et Marie-Pierre Valignat - En préparation*

Participation aux conférences et écoles d'été au cours de la période de thèse :

1. **Chaire Jean-Morlet - Workshop : Méthode de la dualité discrète en volume fini et applications** - 21 Octobre, 2022
2. **Séminaire Unité INRAE Maiage** - 7 Novembre 2022
3. **CENTURI Scientific Day** - 11 Mai 2023

Résumé

Mots clés : migration cellulaire, haptotaxie adhésive, modélisation mathématique, modèle champ de phase, schémas volumes finis.

Cette thèse se concentre sur la modélisation de l'haptotaxie adhésive dans la migration cellulaire. Sur des substrats d'adhésivité variable, les cellules se dirigent classiquement vers les zones de forte adhésion. Mais, les expériences menées au Laboratoire Adhésion & Inflammation (LAI) à Marseille ont révélé un comportement contraire appelé *haptotaxie adhésive inverse*. Grâce à la modélisation mathématique, on explique la possible origine de ces comportements antagonistes. Le premier chapitre de cette thèse rappelle les bases biologiques sous-jacentes, détaille les expériences menées au LAI et décrit les modèles mathématiques que l'on va utiliser. Dans un deuxième chapitre, on détaille un modèle basé sur le champ de phase et sa discrétisation par la méthode Discrete Duality Finite Volume (DDFV), et on propose des simulations numériques illustrant sa robustesse. Dans un troisième chapitre, nous étudierons plus en détail la dynamique d'adhésion entre la cellule et le substrat. Pour cela, nous partirons d'un autre modèle proposé par Aronson et Ziebert qui modélise l'impact de l'adhésion sur la propulsion de la cellule. Nous simulerons ainsi des phénomènes d'haptotaxie adhésive inverse. Nous proposons alors de coupler la dynamique d'adhésion de la cellule à un terme modélisant la polymérisation de l'actine. Nous sommes ainsi arrivés à reproduire des phénomènes d'haptotaxie adhésive classique. Le dernier chapitre aborde une nouvelle approche prenant en compte la limitation des ligands d'adhésion, reproduisant non seulement les deux types d'haptotaxie adhésives, mais aussi des phénomènes que l'on a appelé *effet rebond*.

Abstract

Keywords: cell migration, adhesive haptotaxis, mathematical modeling, phase-field model, finite volumes schemes.

This thesis focuses on modeling adhesive haptotaxis in cell migration. On substrates with varying adhesiveness, cells typically migrate towards areas of high adhesion. However, experiments conducted at the Adhesion & Inflammation Laboratory (LAI) in Marseille have revealed a contrary behavior known as *reverse adhesive haptotaxis*. Through mathematical modeling, the possible origin of these antagonistic behaviors is explained. The first chapter of this thesis recalls the underlying biological fundamentals, details the experiments conducted at the LAI, and describes the mathematical models that will be used. In the second chapter, a model based on the phase-field and its discretization by the Discrete Duality Finite Volume (DDFV) method is detailed, and numerical simulations illustrating its robustness are provided. In the third chapter, the adhesion dynamics between the cell and the substrate will be studied in more detail. For this, we will start from another model proposed by Aronson and Ziebert, which models the impact of adhesion on cell propulsion. We will thus simulate phenomena of reverse adhesive haptotaxis. We then propose to couple the cell adhesion dynamics with a term modeling actin polymerization. This allows us to reproduce classical adhesive haptotaxis phenomena. The final chapter addresses a new approach that takes into account the limitation of adhesion ligands, reproducing not only the two types of adhesive haptotaxis but also phenomena referred to as the *rebound effect*.

Remerciements

J'adresse mes remerciements à mes directeurs de thèse, Florence Hubert, Marie-Pierre Valignat et Julien Oliver. Florence, tout d'abord, un immense merci pour ton aide, pour tes conseils toujours pertinents qui ont permis de cadrer cette thèse dans le bon sens, et pour ta gentillesse. Travailler avec toi fut un immense honneur et un grand plaisir, et j'espère que le travail présent dans les pages qui suivent saura rendre honneur à la confiance que tu m'as accordée. Julien, à toi aussi un immense merci pour ton aide et tes conseils de très grande qualité dans toutes les étapes qui ont jalonné cette thèse. Toutes nos discussions m'ont à chaque fois permis d'avancer plus loin dans ce travail. Merci également pour ta bienveillance. Je souhaite à chaque doctorant d'avoir la chance de travailler avec une personne comme toi. Marie-Pierre, merci d'avoir pris le temps de m'exposer les problématiques qui ont motivé cette thèse. Un très grand merci d'avoir porté un intérêt à ce travail, et pour les interactions que nous avons eues, qui ont aussi permis d'obtenir des résultats aussi pertinents que possible. Merci également pour ta disponibilité et ta gentillesse. Je remercie à ce titre également Olivier Théodoly, qui a toujours accordé un intérêt à mon travail, et dont les conseils m'ont permis de rendre les modèles plus pertinents. Un grand merci également à Valentine Seveau, dont les résultats ont motivé cette thèse, et qui m'a très gentiment fourni des vidéos dont proviennent plusieurs images de cette thèse.

Mes remerciements vont aussi à Magali Ribot et Paul Vigneaux, qui m'ont fait l'honneur de rapporter ce manuscrit. Merci également pour les conseils et corrections suggérées afin de l'améliorer. Je remercie vivement Stella Krell, Frédéric Lagoutière et Pierre Ronceray d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à l'institut CENTURI pour avoir financé cette thèse et pour le soutien apporté tout au long de mon parcours doctoral.

Un grand merci aux membres de l'I2M et du LAI que j'ai pu côtoyer, que ce soit le temps d'une discussion ou plus régulièrement. Je remercie notamment Odile Chevalier, qui m'a accordé sa confiance, à chaque fois renouvelée, pour de nombreux enseignements durant toutes ces années. Je remercie aussi Mathieu Mezache, tout d'abord en tant que collègue post-doctorant, et par la suite pour m'avoir invité à parler au séminaire de son équipe à Jouy-en-Josas. Un grand merci à mon collègue doctorant Anis Moumeni, avec qui les discussions sont toujours très agréables.

Mes derniers remerciements reviennent enfin à ma famille. À mes parents et mon frère qui m'accompagnent depuis toutes ces années. À ma grand-mère, tout particulièrement, qui m'a accueilli et m'a soutenu pendant mes études, et sans qui je ne serais jamais arrivé jusque-là. À Chloé, merci de me soutenir depuis toutes ces années. Enfin à Ariane, car sans toi tout cela n'aurait pas de sens.

Contents

Affidavit 2

Liste de publications et participation aux conférences 3

Résumé 4

Abstract 5

Remerciements 6

Contents 7

List of Figures 10

List of Tables 17

1. Introduction 18

1.1. Introduction à la motilité cellulaire 20
1.1.1. Définition et enjeux de la motilité cellulaire 20
1.1.2. L'actine : un acteur majeur de la migration cellulaire 21
1.1.3. Fonctionnement et étapes de la migration cellulaire 23
1.1.4. Fonctionnement des adhésions dans la migration cellulaire . . . 26
1.2. Haptotaxie adhésive et haptotaxie adhésive inverse 29
1.2.1. Haptotaxie adhésive *classique* 30
1.2.2. Haptotaxie adhésive inverse : les expériences du LAI 32
1.3. Vers un modèle mathématique de la migration cellulaire 40
1.3.1. Les méthodes de suivi d'interface 40
1.3.2. Introduction des méthodes champ de phase 41
1.3.3. Modèle d'Allen-Cahn 42
1.3.4. Conservation de la masse dans les modèles champ de phase . . 50
1.3.5. Extension à un modèle de migration cellulaire : modélisation de la propulsion de la cellule 54
1.4. Résultats de la thèse 59
1.4.1. Discrétisation Volumes Finis de (1.11) 59
1.4.2. Prise en compte de l'impact de l'adhésion sur la polymérisation de l'actine 59
1.4.3. Un nouveau modèle prenant en compte les intégrines 60

2. Présentation du modèle Aranson-Ziebert et sa discrétisation volumes finis **61**
2.1. Présentation des équations du modèle 62
2.2. Discretisation par les méthode Discrete Duality Finite Volumes (DDFV) 64
2.2.1. Présentation des méthodes volumes finis 64
2.2.2. La méthode Discrete Duality Finite Volume 68
2.2.3. Discrétisation du modèle 73
2.3. Simulation de référence 77
2.3.1. Choix du maillage 82
2.3.2. Sensibilité du modèle aux paramètres α_0 et β_0 83

3. Modèle avec dynamiques d'adhésion **85**
3.1. Présentation des équations du modèle avec dynamique d'adhésion . . 86
3.1.1. Le modèle avec la dynamique d'adhésion 86
3.1.2. Modélisation de l'adhésivité du substrat 88
3.2. Discrétisation du modèle et premiers résultats 90
3.2.1. Approximation du modèle avec la dynamique d'adhésion. . . . 90
3.2.2. Comportement sur des substrats homogènes 90
3.3. Simulations sur des substrats non homogènes 93
3.3.1. Haptotaxie adhésive classique générée par un couplage via le terme de polymérisation 93
3.3.2. Haptotaxie adhésive inverse générée par un couplage via le terme de propulsion 94
3.3.3. Haptotaxie adhésive générée par les deux couplages 96
3.4. Bilan 101

4. Prise en compte des interactions entre intégrines et ligands d'adhésion **103**
4.1. Présentation du modèle *intégrine* 104
4.1.1. Motivation biologique et conséquences 104
4.1.2. Les équations du modèle 104
4.2. Discrétisation du modèle *intégrine* 107
4.2.1. Approximation du modèle intégrine 107
4.2.2. Comportement sur un substrat homogène 107
4.3. Simulations d'haptotaxie adhésive pour le *modèle intégrine* 111
4.3.1. Simulation sur des bandes adhésives 111
4.3.2. Constraste d'adhésivité 113
4.3.3. Simulation sur des gradients d'adhésion 116
4.4. Simulation de rebonds dans le cas d'haptotaxie adhésive inverse 118

Conclusion **121**

ANNEXES **130**
A. Résultats complémentaires sur le modèle Ziebert-Aranson 130
A.1. Effet du paramètre γ de contractilité dû à la myosine 130
A.2. Effet du paramètre τ_1 de dépolymérisation 131

B. Résultats complémentaires sur le modèle *adhésion* 132
C. Résultats complémentaires sur le modèle *intégrine* 135
D. Tableaux de paramètres des modèles 137

List of Figures

1.1. Schéma représentant la migration cellulaire lors d'un cancer (Image issue de Vasilaki, Bakopoulou, Tsouknidas, et al. 2021) 21
1.2. Schéma simplifié présentant l'organisation du cytosquelette dans une cellule (Image issue de Michelot 2007) 22
1.3. À gauche schéma représentant les trois types d'assemblages des réseaux d'actine , image tirée de l'exposé en ligne `https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap4/co/module_Chap4_8.html`. À droite, schéma représentant l'organisation de ces assemblages de filaments d'actines dans le cytosquelette, image tirée de Blanchoin, Boujemaa-Paterski, Sykes, et al. 2014) 23
1.4. Schéma présentant le *treadmilling* de l'actine (Image issue de Duwe, Fouassier, Lafuente-Barquero, et al. 2022) 24
1.5. Schéma représentant la nomenclature des différents modes de migration (Image tirée de Friedl and Wolf 2009) 25
1.6. Schéma représentant les trois étapes de la migration cellulaire (Image tirée de Alberts, Bray, Lewis, et al. 2002) 26
1.7. Schéma des différences entre migration amiboïde et migration mésenchymateuse (Image tirée de James E Bear and Haugh 2014) 27
1.8. Schéma des différents ligands d'adhésion pour les intégrines selon l'association de leurs sous-unités (Image tirée de Brunner 2013) 28
1.9. Schéma de la boucle d'activation des intégrines et de la formation des adhésions focales (Image tirée de Bouvard, Pouwels, De Franceschi, et al. 2013) 29
1.10. Schéma de l'haptotaxie adhésive et haptotaxie adhésive inverse 31
1.11. Schéma du phénomène de tir à la corde (Image tirée de Seveau de Noray 2022) 32
1.12. Visualisation de trajectoires de lymphocytes T effectuant une haptotaxie adhésive classique sur un substrat constitué de bandes adhésives correspondant à des densités de ligands d'adhésion (**VCAM-1**) différentes : en marron une faible densité de ligands et en orange une forte densité de ligands. A gauche point de départ de l'expérience. À droite , le résultat obtenu après 14:30 min. 33
1.13. Image du motif de bandes d'adhésion et des trajectoires des cellules qui migrent sur des substrats présentant de l'ICAM-1, réalisé à partir d'une impression soustractive. Image adaptée de Seveau de Noray 2022 . . . 34

1.14. Lymphocyte T effectuant une haptotaxie adhésive inverse sur un substrat constitué de bandes adhésives correspondant à des densités de ligands d'adhésion (ICAM-1) différentes : en marron une faible densité de ligands et en orange une forte densité de ligands 34
1.15. Lymphocytes T effectuant une haptotaxie adhésive sur un substrat constitué de gradient d'adhésions correspondant à des densités de ligands d'adhésion (ICAM-1) différentes 35
1.16. A gauche vitesse moyenne des cellules (normalisée par une vitesse maximale) en fonction du taux d'adhésion sur différents substrats homogènes. Á droite directivité des cellules en fonction du taux d'adhésion des différents substrats homogènes. Image adaptée de Seveau de Noray 2022 37
1.17. IPA en fonction du contraste d'adhésion pour un substrat obtenu avec la méthode d'impression soustractive. Image adaptée de Seveau de Noray 2022 38
1.18. Lymphocytes T effectuant un rebond lors d'une haptotaxie adhésive inverse, sur substrat constitué de bandes adhésives correspondant à des densités de ligands d'adhésion (ICAM-1) différentes : en marron une faible densité de ligands et en rouge une forte densité de ligands 39
1.19. Méthodes classiques de représentation d'interface 41
1.20. Méthode champ de phase 42
1.21. Représentation de la fonction double puit d'énergie f_δ 44
1.22. Représentation numérique de la condition initiale ρ_0 pour les paramètres $r_0 = 15$, $(x_0, y_0) = (50, 50)$ 45
1.23. Solution stationnaire de l'équation 1.4 46
1.24. Courbe de $\int \rho(t,x)dx$ au cours du temps pour plusieurs valeurs de δ. . 48
1.25. Solution numérique de l'équation (1.5) à $t = 100$ pour un pas de temps $dt = 0.01$ et avec differents paramètres de diffusion D_ρ 49
1.26. Schéma des étapes du transport vésiculaire (Image tirée de Cai, Reinisch, and Ferro-Novick 2007) 51
1.27. Solution numérique de l'équation (1.5) après 100 itérations en temps avec un pas de temps $dt = 0.01$ 53
1.28. Solution numérique, à plusieurs temps, de l'équation (1.10) pour un pas de temps $dt = 0.01$. 57

2.1. Notation pour un maillage volumes finis respectant la condition d'orthogonalité 66
2.2. Exemple de maillages cartésiens admissibles et non admissibles 67
2.3. Exemple cellule en mouvement sur un maillage localement raffiné au centre du domaine de discrétisation 68
2.4. Construction d'un maillage DDFV et notations générales 69
2.5. Décomposition des diamants DDFV en quart de diamants 70
2.6. Notations des maillages DDFV 71
2.7. Maillages utilisés pour les tests numériques. 75

2.8. Courbe de la norme discrète L^2 de $e^{\mathcal{T}}$ en fonction du pas du maillage h pour les trois familles de maillage Rectangle (bleu), Triangle (vert) et Rectangle localement raffiné (orange). Les trois graphiques correspondent successivement aux trois fonctions u définies dans le Tableau 2.2 76

2.9. Phase de déformation de la solution initiale pour un pas de temps dt = 0.01 et avec $\alpha = 3$ et $\beta = 1.5$ et les paramètres de 2.3 80

2.10. Vitesse du centre de masse de la cellule pour un pas de temps $dt = 0.01$ et avec $\alpha_0 = 3$ et $\beta_0 = 1.5$ et les paramètres de 2.3 80

2.11. Déplacement de la cellule en temps long pour un pas de temps $dt = 0.01$ et avec $\alpha_0 = 3$ et $\beta_0 = 1.5$. 81

2.12. Simulation de référence avec le champ de vecteur $\overrightarrow{p}$ représenté par les flèches noires. 81

2.13. Comparatifs des contours pour plusieurs maillages au temps $t = 30$ avec un pas de temps dt = 0.01, les paramètres de la Table 2.3 et une ligne de niveau $\rho = 0.25$. 82

2.14. Comparatif des contours sur des maillages triangles avec plusieurs pas de temps et de maillage, au temps $t = 30$, les paramètres de 2.3 et une ligne de niveau $\rho = 0.25$. 83

2.15. Comparatif des contours de niveau $\rho = 0.25$ sur la simulation du système (2.5) – (2.6) pour le tableau de paramètres 2.3 et pour un paramètre α_0 variant de 0 à 5 83

2.16. Comparatif des contours de niveau $\rho = 0.25$ sur la simulation du système (2.5) – (2.6) pour la tableau de paramètres 2.3 et pour un paramètre β_0 variant de 0 à 5 84

3.1. Exemple de bandes d'adhésion horizontales 88

3.2. Exemple de gradients d'adhésions 89

3.3. Simulation du modèle (3.1) le Tableau de paramètres 3.1, sur un substrat homogène ($a_0 = 0.025$ et $a_1 = 0.3$ sur tout le domaine). Visualisation de la variable A_{dh} aux temps $t = 0$, $t = 50$ et $t = 100$ avec une ligne de niveau $\rho = 0.25$, représentée en rouge pour des valeurs élevées, en bleu pour des valeurs proche de 0 et en blanc pour des valeurs intermédiaire. 91

3.4. Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, sur trois substrats homogènes différents correspondant à des paramètres $a_0 = 0$, $a_0 = 0.0025$ et $a_0 = 0.025$. 92

3.5. Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, sur deux substrats homogènes différents correspondant à des paramètres $a_1 = 0.3$ et $a_1 = 0.1$ 93

3.6. Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, pour deux bandes adhésive définies par $a_1^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.3$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de création des adhésions est $a_0^h = a_0^l = 0.025$. Le couplage avec la polymérisation de l'actine est activé par $\beta_1 = 30$ et le couplage avec la propulsion est désactivé par $\alpha_1 = 0$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$. 94

3.7. Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1. Visualisation de la trajectoire du centre de masse de la cellule jusqu'au temps $t = 40$. 95

3.8. Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, effectuée sur un gradient d'adhésion entre les valeurs $a_1^h = 0.1$ et $a_1^l = 0.3$ avec (4.1.2). Le paramètre de création des adhésions est $a_0^h = a_0^l = 0.025$. Le couplage sur le terme de polymérisation activé avec un paramètre $\alpha_1 = 30$ et le couplage sur le terme de propulsion désactivé avec un paramètre $\beta_1 = 0$. À gauche : visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau 0.25 aux temps $t = 0$, $t = 20$, $t = 50$ et $t = 95$. À droite : comparaison du contour de ρ pour la ligne de niveau 0.25 au temps $t = 95$ sur une bande d'adhésion et sur un gradient d'adhésion. 95

3.9. Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, pour deux bandes adhésives définies par $a_1^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.3$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de création des adhésion est $a_0^h = a_0^l = 0.025$. Le couplage sur le terme de propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$ et le couplage sur le terme de polymérisation est désactivé par $\beta_1 = 0$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$. 96

3.10. Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, effectuée sur un gradient d'adhésion entre les valeurs $a_1^h = 0.1$ et $a_1^l = 0.3$ avec (4.1.2). Le paramètre de création des adhésions est $a_0^h = a_0^l = 0.025$. Le couplage sur le terme de propulsion activé avec un paramètre $\alpha_1 = 30$ et le couplage sur le terme de polymérisation désactivé avec un paramètre $\beta_1 = 0$. À gauche : visualisaton du contour de ρ pour la ligne de niveau 0.25 aux temps $t = 0$, $t = 20$, $t = 50$ et $t = 95$. A droite : comparaison du coutour de ρ pour la ligne de niveau 0.25 au temps $t = 95$ sur une bande d'adhésion et sur un gradient d'adhésion 97

3.11. *Heatmap* de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 3.1, au temps $t = 40$, pour les paramètres $\alpha_0 = 3$ et $\beta_0 = 1.5$ et pour deux bandes adhésives définies par $a_1^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.3$ pour la zone de faible adhésion. 98

3.12. Graphique de la fonction ψ au temps $t = 40$, pour le Tableau de paramètres 3.1 et différents couples de paramètres (α_0, β_0), pour deux bandes adhésives définies par $a_1^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.3$ pour la zone de faible adhésion. 99

3.13. Heatmap de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 3.1, au temps $t = 40$, et pour les paramètres $\alpha_0 = 3$ et $\beta_0 = 1.5$. La ligne de niveau 0 de la fonction ID séparant l'haptotaxie classique de l'haptotaxie inverse est repérée par la courbe noire. 100

3.14. Simulation du modèle (3.1) pour les paramètres du Tableau 3.1. À gauche, visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$ aux temps $t = 0$, $t = 25$ et $t = 50$ et une condition initiale correspondant à une cellule initialement dans la bande de faible adhésion qui rentre avec un angle d'incidence de 45° sur l'interface entre les deux bandes . À droite trajectoires du centre de masse pour plusieurs valeurs de l'angle d'incidence initial 101

4.1. Simulation du modèle (4.1) pour les paramètres du Tableau 4.1, sur un substrat homogène ($I_{\max} = 0.01$ et $a_{on} = 0.01$ constants sur tout le domaine). Visualisation de la variable I avec une ligne de niveau $\rho = 0.25$. 108

4.2. Simulation du modèle (4.1) pour les paramètres du Tableau 4.1, sur un substrat homogène, avec un paramètre de liaisons $a_{on} = 0.01$. Visualisation au temps $t = 100$ de la variable $\frac{I}{I_{\max}}$ avec : à gauche $I_{\max} = 0.0001$, au centre $I_{\max} = 0.01$ et à droite $I_{\max} = 10$ et avec une ligne de niveau $\rho = 0.25$. 109

4.3. Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, sur deux substrats homogènes différents correspondant à des paramètres $I_{max} = 0.01$ et $I_{max} = 10$ 109

4.4. Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, sur deux substrats homogènes différents correspondant à des paramètres $a_{on} = 0.001$, $a_{on} = 0.1$ et $a_{on} = 1$ et pour un paramètre $I_{\max} = 0.01$. 110

4.5. Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, pour deux bandes adhésives définies par $I^h_{\max} = 10$ pour la zone de forte adhésion et $I^l_{\max} = 0.0001$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a^h_{on} = a^l_{on} = 0.01$. À gauche, le couplage sur le terme de polymérisation est activé par $\beta_1 = 30$. À droite, le couplage sur le terme de propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$. 111

4.6. Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, pour deux cadrans d'adhésivités définies par $I^h_{\max} = 10$ pour la zone de forte adhésion, $I^l_{\max} = 0.0001$ pour la zone de faible adhésion et $I^m_{\max} = 5.0005$ pour la zone avant la séparation entre les deux bandes. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a^h_{on} = a^l_{on} = 0.01$. En haut, le couplage sur le terme de polymérisation est activé par $\alpha_1 = 30$. En bas, le couplage en propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$. 112

4.7. *Heatmap* de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 4.1, au temps $t = 50$ et pour deux bandes adhésives définies par $I^h_{\max} = 10$ pour la zone de forte adhésion et $I^l_{\max} = 0.0001$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a_{on} = 0.01$. 113

4.8. Graphique de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 4.1, représentée au temps $t = 60$ en fonction du contraste d'adhésion CA, pour une bande de forte adhésion définie par $I^h_{\max} = 0.01$, $I^h_{\max} = 0.05$,$I^h_{\max} = 1$, et $I^h_{\max} = 10$, pour le paramètre de propulsion $\alpha_1 = 30$ et le paramètre de liaisons $a_{on} = 0.01$. 114

4.9. Graphique de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 4.1, représentée au temps $t = 50$ en fonction du contraste d'adhésion CA, pour une bande de forte adhésion définie par $I^h_{\max} = 1$, deux valeurs du paramètre a_{on}, et pour le paramètre de propulsion $\alpha_1 = 30$. 115

4.10. Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, pour deux gradients d'adhésivité définis par $I^l_{\max} = 0.01$ pour la zone de faible adhésion et différentes valeurs de $I^h_{\max}$ pour la zone de forte adhésion : (1) $I^h_{\max} = 24.99985$, (2) $I^h_{\max} = 10$, (3) $I^h_{\max} = 10$, (4) $I^h_{\max} = 4.00006$. Le couplage en propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a^h_{on} = a^l_{on} = 0.01$. Les graphiques (1) et (2) ont une zone de variation de l'adhésion qui délimitée par $y = 25$ et $y = 75$. et les graphiques (3) et (4) ont une zone de variation de l'adhésion qui délimitée par $y = 40$ et $y = 60$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$ au temps $t = 130$. 117

4.11. Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, pour deux bandes d'adhésion définies par $I^h_{max} = 10$ pour la zone de forte adhésion et $I^l_{max} = 0.01$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a^h_{on} = a^l_{on} = 0.1$. Le couplage sur le terme de propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$. La position initiale de la cellule est donnée par $(x_0, y_0) = (70, 30)$ et l'angle d'incidence est $\theta_i = 45°$.119

4.12. Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1. Visualisation de l'effet *rebond* pour plusieurs angles θ dans la condition intiale (4.7). 119

4.13. Droite de régréssion linéaire de $cos(\theta_i)$ en fonction de $cos(\theta_r)$ 120

4.14. Schéma d'un rebond 122

4.15. À gauche bande d'adhésion avec les pièges d'anticorps, communication personelle Ahmad Awada (LAI). À droite, simulation numérique d'un piège d'adhésion. 123

4.16. Schéma du fonctionnement des pièges d'adhésion : à gauche, le disque d'anticorps ne rencontre pas la zone focale de la cellule, on s'attend à ce que la cellule se déplace vers les zones les moins adhésives. À droite, le disque d'anticorps contenant la zone focale, la cellule ne distinguerait plus les différentes adhésivités. 123

17. Simulation du système (1.11) pour la tableau de paramètres 2.3 et pour un paramètre γ prenant les valeurs 0 à 1. A gauche, comparatif des contours pour la lige de niveau $\rho = 0.25$. A droite, comparaison des vitesses du centre de masse de la cellule pour un pas de temps $dt = 0.01$. 130
18. Comparatif des contours de niveau $\rho = 0.25$ sur la simulation du système (2.5) – (2.6) pour la tableau de paramètres 2.3 et pour un paramètre γ_1 variant de 0 à 1 131
19. Analogue des Figures 3.6 et 3.9 pour deux bandes adhésives définies par $a_0^h = 0.025$ pour la zone de forte adhésion et $a_0^l = 0.0025$ pour la zone de faible adhésion. 132
20. Analogue de la Figure 3.7 pour deux bandes adhésives définies par $a_0^h = 0.025$ pour la zone de forte adhésion et $a_0^l = 0.0025$ pour la zone de faible adhésion. 132
21. Analogue de la Figure 3.10 sur un gradient d'adhésion entre les valeurs $a_0^h = 0.025$ et $a_0^l = 0.0025$ 133
22. Analogue de la Figure 3.11 pour deux bandes adhésives définies par $a_0^h = 0.025$ pour la zone de forte adhésion et $a_0^l = 0.0025$ pour la zone de faible adhésion 133
23. Analogue de la Figure 3.12 pour deux bandes adhésives définies par $a_0^h = 0.025$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.0025$ pour la zone de faible adhésion 134
24. Analogue de la Figure 4.3 pour trois valeurs de a_{on} : à gauche $a_{on} = 0.0001$, au centre $a_{on} = 0.01$ et à droite $a_{on} = 0.1$ 135
25. Analogue de la Figure 4.5 pour deux bandes adhésives définies par $a_{on}^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_{on}^l = 0.01$ pour la zone de faible adhésion 135
26. Analogue de la Figure 4.8 pour une bande de forte adhésion définie par $a_{on}^h = 0.01$ et $a_{on}^h = 0.1$ 136
27. Analogue de la Figure 4.11 pour deux bandes adhésives définies par $a_{on}^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_{on}^l = 0.01$ pour la zone de faible adhésion 136

List of Tables

2.1. Tableau récapitulatif du nombres de mailles primales et duales, et du pas du maillages, pour les différentes familles de maillages (rectangle, triangle et rectangle localement raffinés et plusieurs niveau de raffinement 77
2.2. Pentes des courbes d'erreur L^2 pour les différentes fonctions u et famille de maillage de la Figure 2.8. 78
2.3. Table des paramètres du modèle (2.1) 78

3.1. Table des paramètres du modèle (3.1). Des valeurs de référence sont indiquées pour tous les paramètres. Entre parenthèses, la gamme de valeurs ou l'ensemble de valeurs lorsque les paramètres seront ammenés à varier. 87

4.1. Nouveaux paramètres du modèle (4.1). Les autres valeurs sont tirées du Tableau 3.1. 106
4.2. Tableau des angles d'incidence et de réflexion 120
3. Table complète des paramètres du modèle (3.1). 137
4. Table complète des paramètres du modèle (4.1). Les autres valeurs sont tirées du Tableau 3.1. 138

1. Introduction

Dans cette thèse, nous cherchons à modéliser mathématiquement la migration cellulaire et l'haptotaxie adhésive. Pour cela nous allons procéder en deux étapes: tout d'abord définir les concepts biologiques classiques impliqués lors de la migration cellulaire, mais aussi les phénomènes atypiques qui serviront de motivation à une nouvelle modélisation mathématique. La deuxième étape sera d'établir les points clés de la modélisation mathématique utilisée pour la migration cellulaire, tel que les méthodes de suivi d'interface, et d'introduire les outils et modèles qui vont servir de base aux modèles que nous allons développer par la suite.

Sommaire

1.1. Introduction à la motilité cellulaire 20
1.1.1. Définition et enjeux de la motilité cellulaire 20
1.1.2. L'actine : un acteur majeur de la migration cellulaire 21
1.1.3. Fonctionnement et étapes de la migration cellulaire 23
1.1.4. Fonctionnement des adhésions dans la migration cellulaire . . . 26
1.2. Haptotaxie adhésive et haptotaxie adhésive inverse 29
1.2.1. Haptotaxie adhésive *classique* 30
1.2.2. Haptotaxie adhésive inverse : les expériences du LAI 32
1.2.2.1. Description des expériences 32
1.2.2.2. Premières observations 34
1.2.2.3. Quantification de l'haptotaxie adhésive 35
1.2.2.4. Résultats et interprétation 36
1.3. Vers un modèle mathématique de la migration cellulaire 40
1.3.1. Les méthodes de suivi d'interface 40
1.3.2. Introduction des méthodes champ de phase 41
1.3.3. Modèle d'Allen-Cahn 42
1.3.4. Conservation de la masse dans les modèles champ de phase . . 50
1.3.4.1. Conservation par les multiplicateurs de Lagrange . . . 50
1.3.4.2. Conservation du volume dans la modélisation de biofilms 50
1.3.4.3. Conservation du volume et de la surface dans le déplacement de vésicules 51
1.3.4.4. Conservation du volume dans la migration cellulaire . 52
1.3.5. Extension à un modèle de migration cellulaire : modélisation de la propulsion de la cellule 54

1.4. Résultats de la thèse 59
1.4.1. Discrétisation Volumes Finis de (1.11) 59
1.4.2. Prise en compte de l'impact de l'adhésion sur la polymérisation de l'actine 59
1.4.3. Un nouveau modèle prenant en compte les intégrines 60

1.1. Introduction à la motilité cellulaire

Il est tout d'abord important de définir un cadre biologique à notre étude. Pour cela nous allons commencer par définir ce qu'est la migration cellulaire de façon générale pour voir le rôle qu'elle peut avoir dans de nombreux processus biologiques de notre organisme, que ce soit pour la réponse immunitaire ou encore pour des processus liés au cancer. Bien que la migration cellulaire mette en jeu de nombreux acteurs, nous allons par la suite mettre l'emphase sur l'un de ses acteurs les plus importants et dont la modélisation sera centrale par la suite : le cytosquelette d'actine. La migration de cellule sur des substrats en deux dimensions d'espace, migration cellulaire dite "rampante", sera ensuite décrite par des étapes clés, et à l'instar de l'actine, nous accorderons une description plus précise des mécanismes d'adhésion de la cellule au substrat : les différents acteurs de ce phénomène ainsi que son impact effectif sur la migration, avec pour objectif d'en faire le deuxième point central de nos modèles avec le cytosquelette d'actine. Cette description permettra d'introduire un des phénomène de guidage cellulaire connu sous le nom d'haptotaxie adhésive, qui est justement le phénomène de guidage des cellules par des molécules d'adhésion présentes sur le substrat. Une fois ce cadre établi nous ferons le lien avec des résultats obtenus au Laboratoire Adhésion & Inflammation (LAI) à Marseille, faisant état de cellules réalisant une haptotaxie adhésive atypique, dont nous présenterons une variété de comportements expérimentaux. Mieux comprendre ces phénomènes sera l'objectif des modèles mathématiques développés par la suite.

1.1.1. Définition et enjeux de la motilité cellulaire

La motilité cellulaire désigne la capacité qu'ont les cellules à se déplacer ou à migrer. C'est un phénomène impliqué dans de nombreux processus physiologiques comme **l'embryogenèse**, qui est le processus de formation d'un organisme pluricellulaire à partir d'une cellule oeuf. Les cellules migrent en des endroits spécifiques pour la morphogenèse des tissus et des organes. C'est aussi le cas de la **cicatrisation** où les cellules migrent pour restaurer un tissu endommagé, mais aussi de **l'inflammation** où les leucocytes (globules blancs) migrent vers les sites infectés pour détruire les bactéries.

La motilité cellulaire joue aussi un rôle important dans des processus pathologiques notamment liés au cancer (voir Figure 1.1). La migration cellulaire y intervient à plusieurs niveaux, par exemple lors de **l'angiogenèse tumorale** où les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins migrent pour former de nouveaux réseaux de vaisseaux sanguins en réponse à des facteurs de croissance sécrétés par la tumeur. **L'émission métastatique** en est un autre exemple, lors duquel les cellules tumorales se détachent de la tumeur primaire pour se disséminer à travers l'organisme via le réseau sanguin, ou le réseau lymphatique. Lorsque ces cellules cancéreuses migrent d'un organe vers un autre, elles sont notamment amenés à traverser des microcanaux.

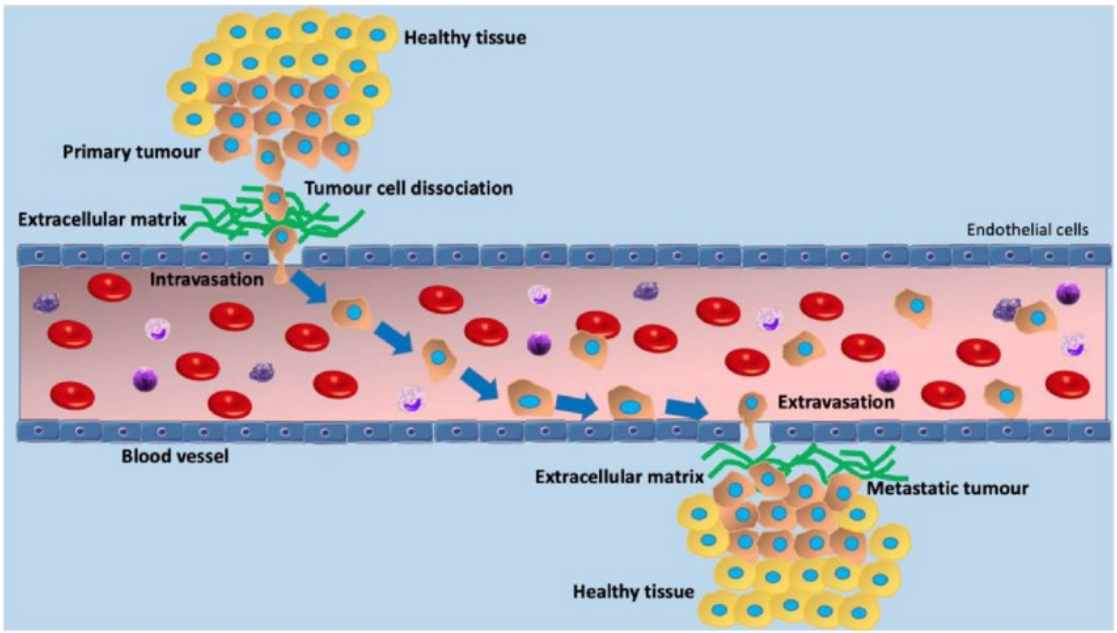


Figure 1.1. – Schéma représentant la migration cellulaire lors d'un cancer (Image issue de Vasilaki, Bakopoulou, Tsouknidas, et al. 2021)

Des études montrent que certains traitements contre le cancer ont un impact antimigratoire. Deux types de tels traitements sont à noter : d'une part les antiangiogéniques (Hahnfeldt, Panigrahy, Folkman, et al. 1999), et d'autre part les antimicrotubules tels que l'épothilone et la vinflunine, qui ont un effet antimigratoire à faible dose (Pagano, Honore, Mohan, et al. 2012, Honoré, Pagano, Gauthier, et al. 2008). Mieux comprendre ces phénomènes migratoires peut donc ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

1.1.2. L'actine : un acteur majeur de la migration cellulaire

La motilité cellulaire est dûe à un réarrangement dynamique de polymères à l'intérieur de la cellule. Nous allons commencer par décrire plus précisément un des acteurs les plus importants de la migration cellulaire, qui est l'actine, et sur lequel nous allons mettre l'accent lors de l'élaboration des modèles qui vont suivre.

La forme de la cellule résulte de l'organisation de son **cytosquelette** qui est un réseau structuré constitué principalement de trois types de filaments qui sont (voir Figure 1.2) :

- **Le réseau de microfilaments d'actine**
- **Les microtubules**
- **Les filaments intermédiaires**

Parmi ces constituants, les microfilaments d'actine jouent un rôle majeur dans la dynamique de la migration cellulaire. L'**actine** se retrouve sous deux formes dans la cellule :

• sous forme de monomères, appelés actines G
• sous forme de polymères (filaments d'actine), souvent appelés actine F, qui résultent d'un assemblage de monomères d'actines G.

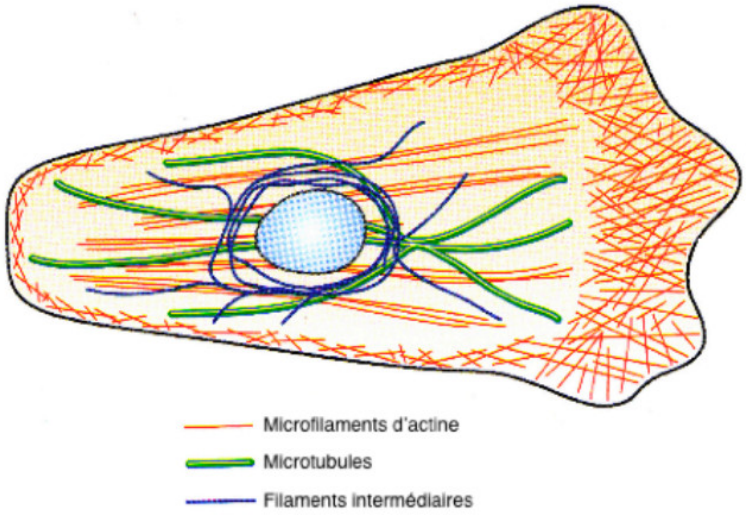


Figure 1.2. – Schéma simplifié présentant l'organisation du cytosquelette dans une cellule (Image issue de Michelot 2007)

Ces filaments d'actines sont polarisés avec une extrémité barbue (ou positive) et une extrémité pointue (ou négative). On appelle polymérisation l'ajout de monomères d'actine G aux extrémités du filament, et la dépolymérisation la perte de monomères d'actine-G (voir Figure 1.3). La polymérisation est cinq fois plus rapide à l'extrémité positive. La vitesse de polymérisation dépend de la concentration en monomère d'actine dans la cellule et elle est impossible en dessous d'une certaine concentration critique. Cette concentration critique est plus faible à l'extrémité + (et notée C_c^+) qu'à l'extrémité − (et notée C_C^-). En l'absence de polymérisation il peut y avoir dépolymérisation. Si la concentration en actine libre est comprise entre C_c^+ et C_c^-, le filament d'actine polymérise à son bout + et dépolymérise à son bout −, c'est le phénomène de "Tapis roulant" (voir Figure 1.4).
Dans la cellule, on trouve trois types d'organisation de ces filaments d'actine (voir Figure 1.3) : une organisation en réseaux de mailles, une organisation en faisceaux parallèles, et une organisation en faisceaux contractiles. Ces organisations impliquent des facteurs moléculaires, l'action de plusieurs protéines et des mécanismes différents.

Le première organisation en réseau de mailles se situe au niveau du lamellipode, qui est une protrusion (extension de la membrane cytoplasmique de la cellule) de très faible densité. Une des protéines importantes impliquée dans le maintien de ce réseau est le complexe ARP2/3 qui est plus particulièrement impliqué dans l'initiation de branchements lors de la polymérisation, aussi appelée nucléation.

La deuxième organisation en faisceaux parallèles forme des filopodes qui sont des

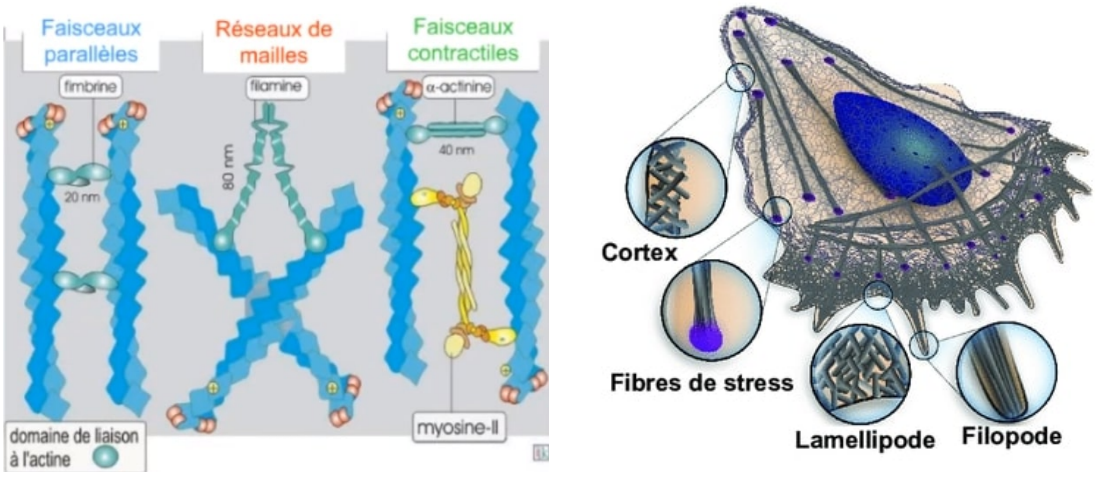


Figure 1.3. – À gauche schéma représentant les trois types d'assemblages des réseaux d'actine , image tirée de l'exposé en ligne https://ressources.unisciel.fr/biocell/chap4/co/module_Chap4_8.html. À droite, schéma représentant l'organisation de ces assemblages de filaments d'actines dans le cytosquelette, image tirée de Blanchoin, Boujemaa-Paterski, Sykes, et al. 2014)

minces projections de la membrane cytoplasmique qui s'étendent plus loin que la zone d'attaque du lamellipode. Ces filopodes sont régulés par l'action de la formine, qui est aussi une protéine impliqué dans la nucléation.

Enfin dans la troisième organisation, les filaments d'actine s'assemblent en faisceaux contractiles et forment les fibres de stress. Ces fibres se lient au substrat via les intégrines (protéines transmembranaires). L'actine s'associe à la myosine pour former un complexe contractile (actomyosine). Cette organisation en faisceaux contractiles se crée sous l'action de myosine-II et d'actine.

Ces réseaux d'actines sont régulés par de nombreuses autres protéines comme :

• La thymosine, la proline, et la twinline qui sont des protéines de séquestration et qui assurent le maintien d'actine G dans le cytoplasme.
• Les protéines CAP qui sont des protéines de coiffage, c'est à dire qu'elles empêchent la polymérisation.
• Des protéines de fragmentation ou dissolution qui sont la cofiline et la gelsoline.
• Diverses protéines motrices telles que les myosines.

1.1.3. Fonctionnement et étapes de la migration cellulaire

Il existe une grande variété de types de migration cellulaire (voir Figure 1.5). Toutes sont néanmoins basées sur les mêmes grands principes. La migration cellulaire se déroule en trois étapes principales (voir Figure 1.6) :

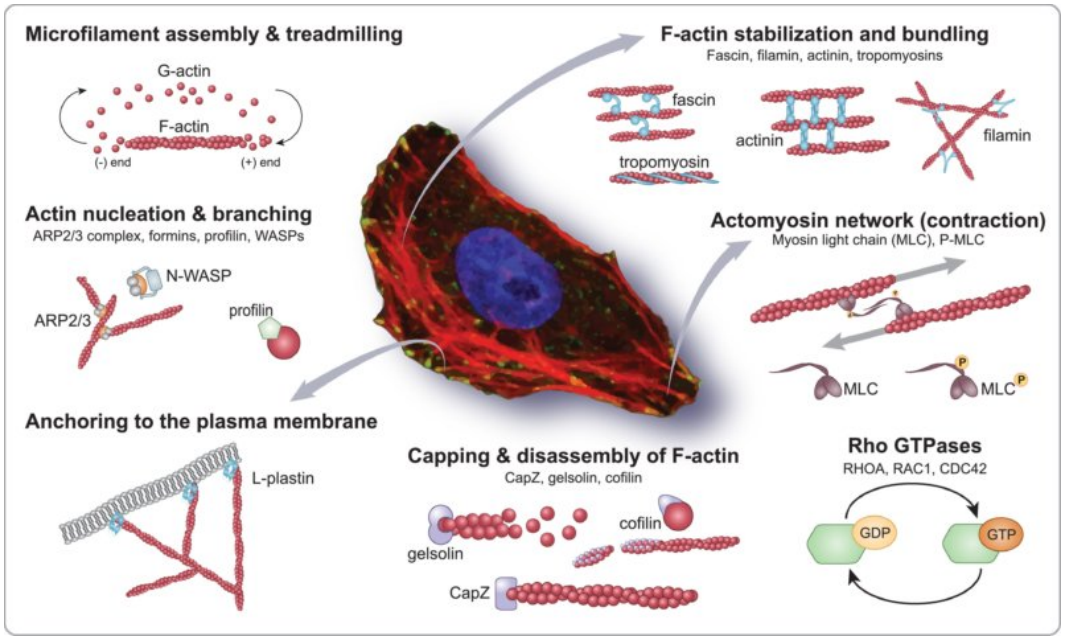


Figure 1.4. – Schéma présentant le *treadmilling* de l'actine (Image issue de Duwe, Fouassier, Lafuente-Barquero, et al. 2022)

La première étape correspond à l'extension de la membrane cellulaire vers l'avant, régulée par l'action du cytosquelette d'actine, et formant une structure nommée lamellipode. Lors de cette étape l'actine polymérise au bord du lamellipode ce qui permet son extension.
La deuxième étape correspond à l'adhésion des filaments d'actine polymérisés à l'avant du lamellipode sur le substrat (ou matrice extra-cellulaire) grâce notamment à des protéines transmembranaires appelées intégrines.
La dernière étape correspond à la contraction des fibres de stress et au détachement des adhésions au substrat à l'arrière de la cellule.
Les spécificités de chacun des modes de migration sont liés à la fonction des cellules ou à leur environnement.

Les cellules eucaryotes, utilisent majoritairement des mécanismes **rampants** qui peuvent être de différent types. Les cellules peuvent utiliser un ou plusieurs de ces modes, parfois de façon successives lors de leur mouvement. Parmi ces différents modes de migration, on va détailler deux exemples : la migration amiboïde et la migration mésenchymateuse. Les cellules tumorales peuvent effectuer des transitions rapides entre migration amiboïde et migration mesenchymateuse.
La migration amiboïde est le déplacement semblable à celui des amibes. Ce terme est plus généralement associé aux cellules amiboïdes, qui sont un type de cellules mobiles présentes chez divers organismes. Elles sont caractérisées par leur capacité à changer de forme pour créer des lamellipodes. Ce mode de déplacement est notamment utilisé dans le contexte du système immunitaire par les leucocytes. Ces cellules ont

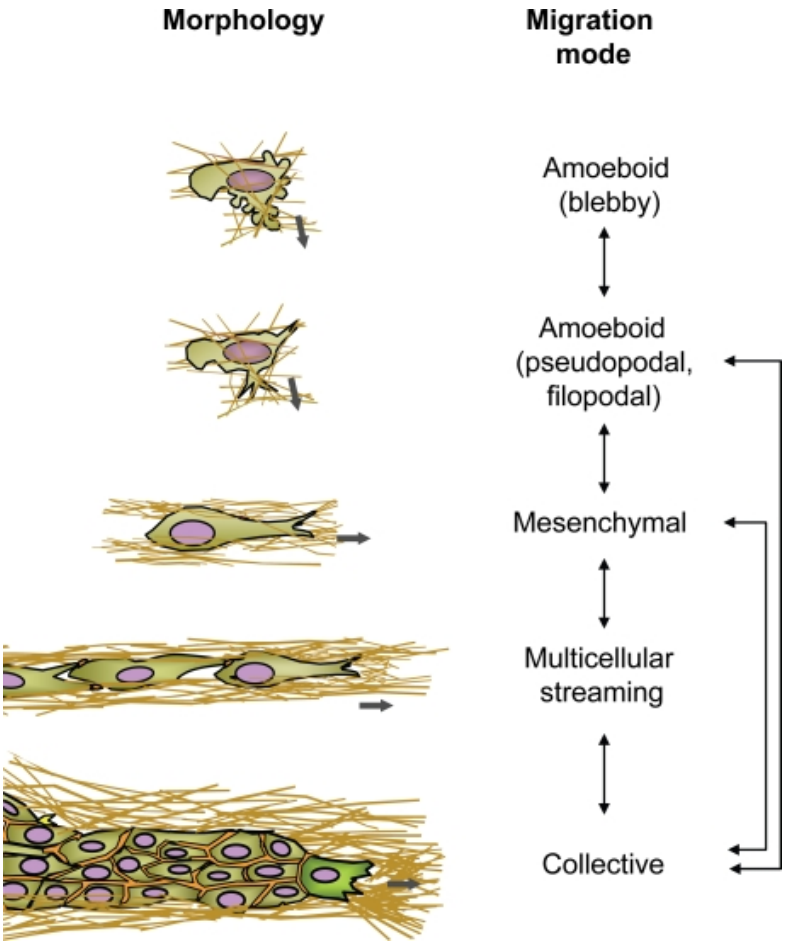


Figure 1.5. – Schéma représentant la nomenclature des différents modes de migration (Image tirée de Friedl and Wolf 2009)

de plus la particularité de ne pas présenter de fibres de stress, et donc ce sont les composants du cytosquelette, en particulier les filaments d'actine, qui génèrent des forces mécaniques nécessaires à leur mouvement et à d'autres fonctions cellulaires. Ces cellules présentent une forte polarisation avec une distinction nette entre l'avant et l'arrière de la cellule, elles ont une vitesse de migration rapide (10 μm/min), qui ne nécessitent que peu d'intéractions avec la matrice extra-cellulaire et présentent un épais réseau d'actine dendritique à l'avant de la cellule et de la contractilité dû au cytosquelette d'acto-myosine à l'arrière (voir Figure 1.7). On peut enfin rajouter que la migration amiboïde se divise elle-même en deux catégorie : celle par création de pseudopodes que nous venons de décrire, et celle par création de *blebs* qui sont des protrusions sphériques de la membrane cellulaire detachées du cystosquelette d'actomyosine par pression hydrostatique.

La migration mesenchymateuse est à l'opposé de la migration amiboïde. Les cellules mésenchymateuse présentent une vitesse de déplacement beaucoup plus lente (<

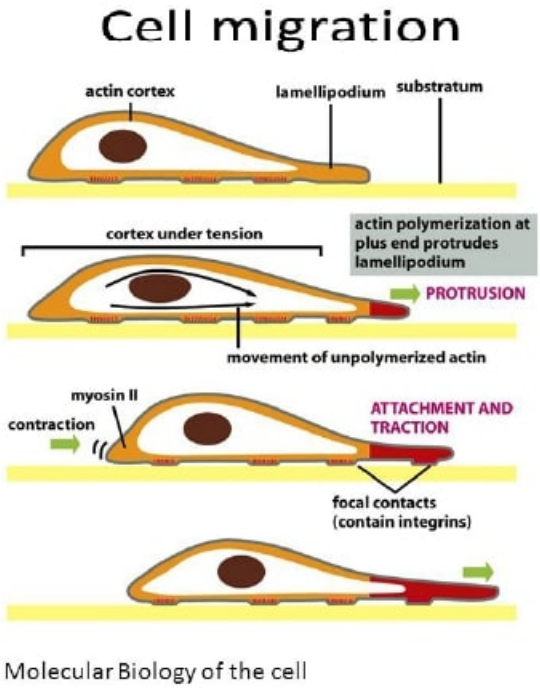


Figure 1.6. – Schéma représentant les trois étapes de la migration cellulaire (Image tirée de Alberts, Bray, Lewis, et al. 2002)

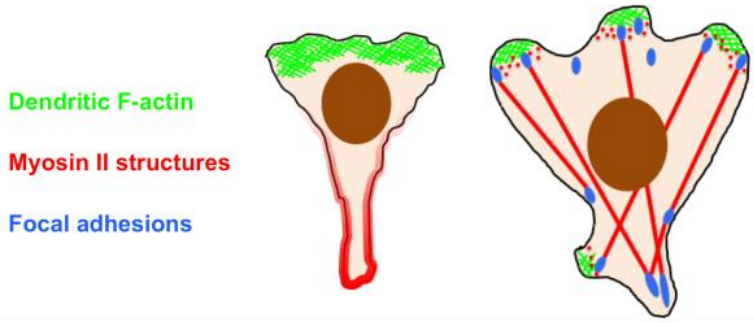
1 μ m/min) que celles des cellules amiboïdes, elles sont peu polarisées et génèrent de nombreuses protrusions. De plus ces cellules nécessitent de fortes intéractions adhésives au substrat pour migrer (voir Figure 1.7). Les fibroblastes ont une migration de type mésenchymateuse.

Il est enfin à noter que d'autres mécanismes de migration existent lorsque les cellules se déplacent en **groupes cohésifs**. Cela peut être observé dans des processus de développement ou de cicatrisation des plaies, on parle alors de migration collective. Ces mécanismes sont toutefois très différents des mécanismes de cellules uniques que l'on a décrit précédemment, et sont généralement traités comme un catégorie à part dans la littérature.

1.1.4. Fonctionnement des adhésions dans la migration cellulaire

Comme nous l'avons vu précédemment, un des mécanismes majeurs lors de la migration cellulaire, est celui l'adhésion de la cellule au substrat qui s'effectue grâce à l'action des intégrines.

Les intégrines sont des protéines transmembranaires, c'est à dire des protéines qui traversent la membrane cellulaire, dont une extrémité est en contact avec la matrice extra-cellulaire, et dont l'autre extrémité intéragit avec d'autres composants de la cel-



	Amoeboid	Mesenchymal
Migration speed	Fast, ~ 10 μm/min	Slow, < 1 μm/min
Polarity	Well-defined front and rear	Multiple, competing lamellipodia
Adhesion	Relatively weak, mostly intercellular	Strong, mostly ECM with well-defined adhesion complexes
Migration mechanics *in vivo*	Squeezing through pores in matrix/stroma	Traction via adhesion to ECM, matrix degradation as necessary
Organization of actin cytoskeleton	Thick dendritic actin network at the cell front; elsewhere, cortical actomyosin mediates contractility beneath the plasma membrane	Dendritic F-actin in lamellipodia; acto-myosin minifilaments mediate contractility behind the leading edge(s) and form thick stress fibers attached to focal adhesions
Chemoattractant receptors	GPCRs	RTKs

Figure 1.7. – Schéma des différences entre migration amiboïde et migration mésenchymateuse (Image tirée de James E Bear and Haugh 2014)

lule qui jouent un rôle notamment dans la migration cellulaire. Elles sont composées de deux sous unités α et β qui forment un hétérodimère. Ces associations de sous unités permettent aux cellules, selon leur combinaison, de s'associer à différents types de ligands d'adhésion sur la matrice extra-cellulaire. Par exemple pour l'intégrine LFA-1 ($\alpha_L\beta_2$), qui nous intéresse particulièrement dans le cadre de ce travail, le ligand associé est l'ICAM-1. D'autres ligands d'adhésion tels que la fibronectine ou le VCAM-1 correspondent à d'autres associations d'intégrine (voir Figure 1.8).

Ces intégrines sont des composantes clés de la migration cellulaire. Elles sont activées lorsque la cellule doit adhérer à un substrat, et cette activation est déclenchée par des signaux intracellulaires ou par des interactions extra-cellulaires avec leur ligand d'adhésion spécifique. De cette activation résulte un changement de conformation dans les intégrines, qui vont passer d'un état inactif à un état actif, ce qui se traduit par une extension de ces deux sous unités α et β qui s'étendent et s'écartent, exposant les sites de liaisons et améliorant ainsi leurs affinités aux ligands d'adhésion (voir Figure 1.9a).

La formation d'un site d'adhésion de la cellule au substrat se déroule en plusieurs étapes (voir Figure 1.9b). La cellule en mouvement commence à établir un contact avec la matrice extra-cellulaire où se trouvent les ligands d'adhésions, et les intégrines sont donc activées . Le site d'adhésion commence alors à se former et des protéines (taline, vinculine, paxiline, tensine,..) lient alors le cytosquelette d'actine aux inté-

grines, ce qui a pour effet de stabiliser le site d'adhésion. Cela entraîne alors la liaison d'autres intégrines avec leur ligand, ainsi que le recrutement d'autres protéines du cytoplasme, parmi lesquelles les protéines FAK (Focal adhesion kinase) impliquées dans des voies de signalisations qui aboutissent *in fine* à la formation de complexes d'adhésions focales. Ces complexes peuvent alors par le biais des zyxines, maturer en des adhésions focales. La cellule utilise alors ces points d'ancrage pour générer des forces et se déplacer (Zaidel-Bar, Cohen, Addadi, et al. 2004).

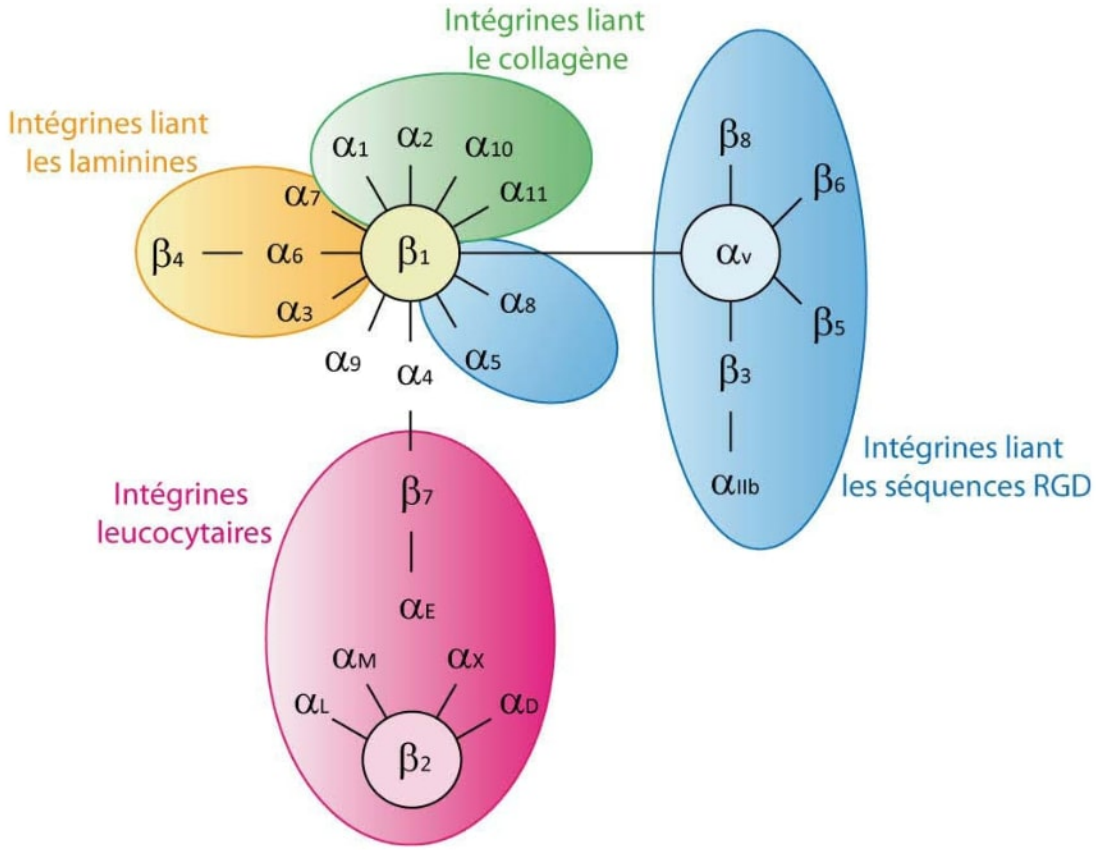
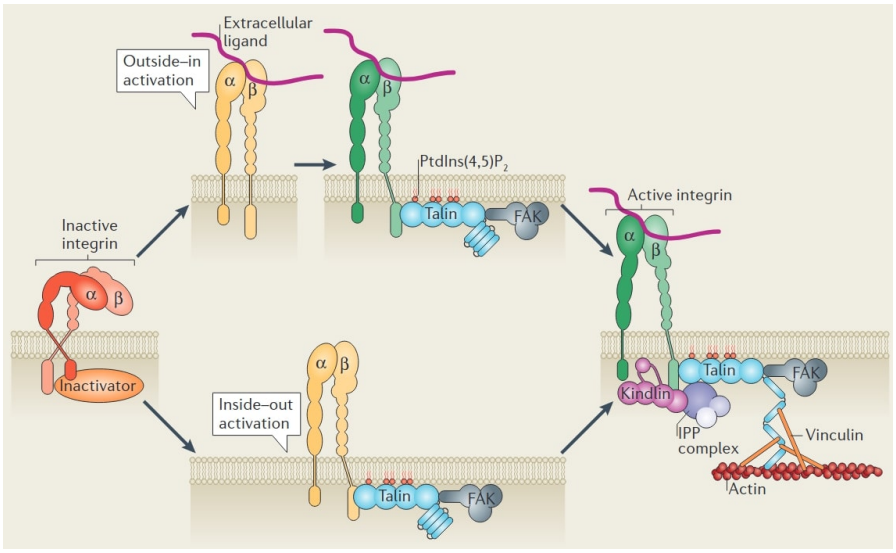
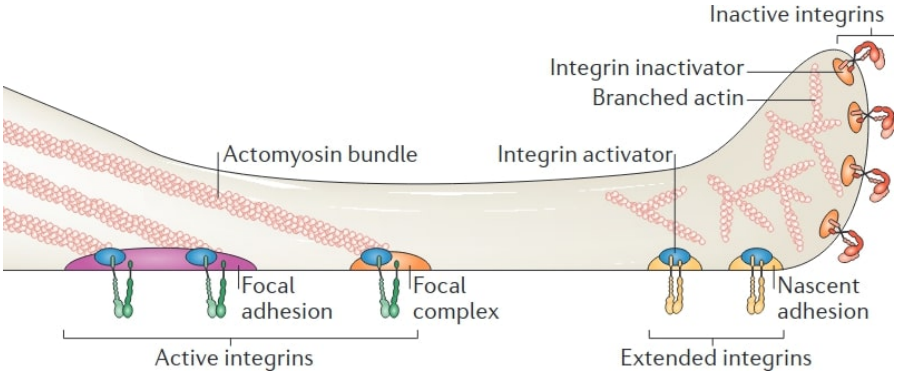


Figure 1.8. – Schéma des différents ligands d'adhésion pour les intégrines selon l'association de leurs sous-unités (Image tirée de Brunner 2013)



(a) Activation des intégrines



(b) Cycle de formations des adhésions dans le lamellipode

Figure 1.9. – Schéma de la boucle d'activation des intégrines et de la formation des adhésions focales (Image tirée de Bouvard, Pouwels, De Franceschi, et al. 2013)

1.2. Haptotaxie adhésive et haptotaxie adhésive inverse

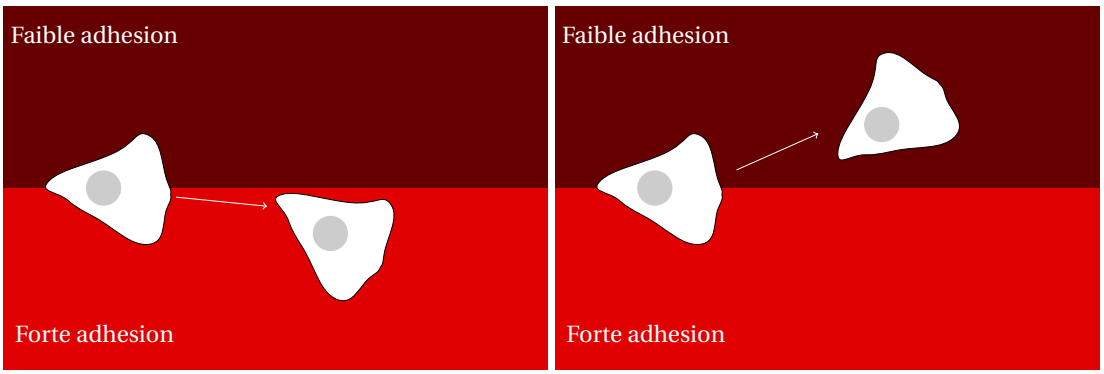
Dans ce travail, nous allons nous intéresser plus particulièrement à des migrations cellulaires qui ont lieu sur des substrats plus ou moins adhésifs, c'est à dire dont les concentrations de ligands d'adhésion vont être modulées par zone. Dans la section précédente, nous avons vu l'importance des adhésions de la cellule au substrat lors de la migration. Ces adhésions mettent en jeu des intéractions entre la cellule et la matrice extra-cellulaire, en faisant intervenir plusieurs acteurs dont les intégrines et leur ligand d'adhésion sur le substrat.

La motilité cellulaire implique la perception des signaux chimiques ou mécaniques provenant de l'environnement par les cellules. Elles répondent à ces signaux par une modification dans leur direction de déplacement. On parle de **tactisme** ou de **guidage cellulaire** pour référer à de tels comportements. On peut citer plusieurs mécanismes clés impliqués dans ce guidage.
Dans le cas de guidage par des signaux chimique, on peut notamment retrouver la **chimiotaxie** : les cellules migrent en réponse à un gradient de concentration chimique dans leur environnement qui peut provenir de bactéries, ou encore de protéine de signalisation cellulaire comme les chimiokines dans le cas des leucocytes lors de la réponse immunitaire. Ces gradients de concentration chimiques permettent de briser la symétrie de la cellule et l'organisation de sa mécanique afin qu'elle se déplace. L'**haptotaxie**, que nous allons détailler dans la partie suivante, fait aussi partie de ce type de tactismes.
A l'inverse pour des cas de guidage par des stimulis mécaniques tels que des forces, des pressions ou des contraintes environnementales, on retrouve notamment la **durotaxie** dans laquelle les cellules réagissent à la rigidité du substrat sur lequel elles migrent. Elles peuvent alors préférer des substrats plus rigides ou plus mous en fonctions de leurs besoins lors de la migration.
On retrouve aussi le phénomène dans lequel des cellules en milieu confiné se déplacent avec en face d'eux une colonne d'eau opposant une résistance hydraulique qui peut bloquer leur marche. Elles peuvent alors décoder leur environnement et mesurer la pression hydrostatique qui se présente face à elle afin de migrer vers des zones de plus faibles pressions hydrostatiques, c'est ce qu'on apelle la **barotaxie**.
Il existe de nombreux autres tactismes tels que la **rhéotaxie** qui se réfère à la réponse de mobilité directionelle de l'organisme cellulaire à l'encontre ou vers un courant de fluides extra-cellulaire tels que l'eau ou le plasma sanguin, la **topotaxie** où ce sont les changements de topographie de l'environnement extra-cellulaire qui vont jouer un rôle important comme mécanisme de propulsion, ou encore la **galvanotaxie** pour laquelle le déplacement de cellule est dirigé par des gradients de champ électrique.
Cependant nous allons nous concentrer sur l'haptotaxie, guidage cellulaire lié à la dynamique d'adhésion de la cellule au substrat.

1.2.1. Haptotaxie adhésive *classique*

L'haptotaxie est un phénomène de guidage ou d'excroissance des cellules par des gradients de molécule, qui peuvent être des ligands d'adhésion ou des acteurs chimiotactiques tels que les chimiokines. La spécificité de l'haptotaxie est que le gradient d'acteurs chimio-tactique se présente sur une surface, et plus particulièrement sur la matrice extra-cellulaire, alors que pour la chimiotaxie le gradient est en solution et se présente dans l'environnement fluide extra-cellulaire.
Le cas spécifique où ce guidage cellulaire est réalisé par des ligands d'adhésion est nommé **haptotaxie adhésive**. Ce phénomène a été observé pour de nombreux types cellulaires notamment dans les processus tels que la cicatrisation ou la métastatisation des cancers. Jusqu'aux travaux de Luo, Seveau de Noray, Aoun, et al. 2020, on observait

que les cellules migraient des zones les moins adhésives vers les zones les plus adhésives (voir Figure 1.10a). Ce phénomène, que l'on nommera par la suite **haptotaxie adhésive classique**, a été observé pour plusieurs types de cellules mésenchymateuses.



(a) Haptotaxie adhésive "classique" (b) Haptotaxie adhésive ''inverse"

Figure 1.10. – Schéma de l'haptotaxie adhésive et haptotaxie adhésive inverse

Samantha J. King, Asokan, Haynes, et al. 2016 ont étudié l'haptotaxie adhésive pour des fibroblastes, qui sont des cellules mésenchymateuses. Ils ont montré que l'activation de voies de signalisation impliquant les protéines FAK, SRC et RAC au niveau d'adhésions qui n'ont pas encore maturées, jouaient un rôle primordial pour l'haptotaxie adhésive. Le rôle de ces protéines est d'activer le complexe protéique ARP2/3, central dans la nucléation de l'actine et donc dans la formation de lamellipodes. Par ailleurs, la protéine n-WASP(neuronal Wiskott–Aldrich syndrome protein), une protéine de nucléation de l'actine, joue un rôle elle aussi dans l'activation du complexe ARP2/3. Samantha J King, Worth, Scales, et al. 2011 ont montré qu'elle régule également des phénomène de guidage cellulaire dont la chimiotaxie des fibroblastes, mais n'était pas impliquée dans l'haptotaxie adhésive.

L'haptotaxie adhésive classique peut aussi être expliquée par des processus mécaniques plutôt que biochimiques ou signalétiques. Carter 1965 suggère, à partir d'une étude menée sur des cellules cancéreuses, qu'une asymétrie dans l'adhésion des cellules, combinée aux forces de traction des fibres de stress, entraîne un déplacement asymétrique vers la zone la plus adhésive. Ce phénomène, présenté dans la Figure 1.11 est nommé *principe de tir à la corde*. Dans le cas de migration liée à la croissance axonale, une étude de Abe, Katsuno, Toriyama, et al. 2018 suggère que l'haptotaxie adhésive résulte également d'une distribution asymétrique des forces générées par des variations de ligands d'adhésion.

Le phénomène d'haptotaxie adhésive a plus récemment été étudié au LAI pour des cellules amiboïdes. Dans le cas de lymphocytes T (cellules immunitaires), Luo, Seveau de Noray, Aoun, et al. 2020 utilisent des substrats comportant les ligands d'adhésion VCAM-1 qui sont associés aux intégrines VLA-4. Dans ce contexte, lorsque la migration est médiée par le couple ligands/intégrines VCAM-1/VLA-4, cela entraîne encore une

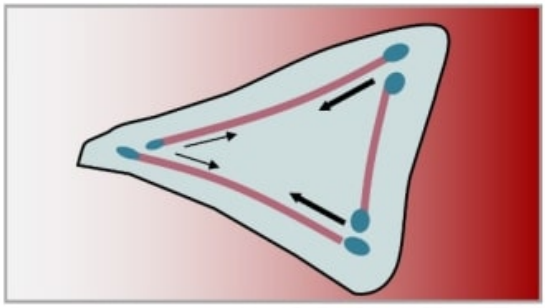


Figure 1.11. – Schéma du phénomène de tir à la corde (Image tirée de Seveau de Noray 2022)

haptotaxie adhésive classique. Une de ces expériences, présentée dans la Figure 1.12, montre des lymphocytes T qui effectuent leur migration sur des substrats constitués de bandes adhésives comportant des niveaux de concentrations différents de VCAM-1. Leur trajet, marqué par un tracé blanc sur cette Figure, montrent un comportement marqué des cellules à effectuer leur migration vers les zones de plus fortes adhésion, un exemple d'une cellule restant dans une zone de forte adhésion a été mis en évidence en noir dans cette Figure, entre deux instants de cette expérience.

Cependant, comme ces cellules requièrent moins d'interactions adhésives avec la matrice extra-cellulaire que les cellules mésenchymateuses pour migrer, les mécanismes biochimiques et mécaniques décrits précédemment ne sont plus forcément pertinents. Par ailleurs, nous allons voir dans ce qui suit que si l'on change le couple ligands/intégrines impliqué lors de la migration, on peut obtenir des résultats tout à fait différents.

1.2.2. Haptotaxie adhésive inverse : les expériences du LAI

Les expériences de Luo, Seveau de Noray, Aoun, et al. 2020 et Seveau de Noray 2022 conduites au LAI ont mis en évidence les premiers cas de migration des zones les plus adhésives vers les zones les moins adhésives (voir Figure 1.10b). Ce phénomène, nommé **haptotaxie adhésive inverse**, a été mis en évidence en remplaçant le couple ligands/intégrines VCAM-1/VLA-4 par le couple ICAM-1/LFA-1.

1.2.2.1. Description des expériences

Commençons par décrire plus en détail le protocole expérimental. La méthode expérimentale repose sur l'utilisation d'une technique appelée LIMA (Light-Induced Molecular Adsorption), utilisée pour contrôler spatialement et à l'échelle cellulaire les adhérences cellulaires sur des substrats (Strale, Azioune, Bugnicourt, et al. 2015). X.Luo et V.Seveau ont développé au cours de leur thèse au LAI un protocole spécifique dit "d'impression soustractive" pour fabriquer des substrats avec des adhérences modulées et spécifiques aux intégrines pour les lymphocytes. Le protocole combine

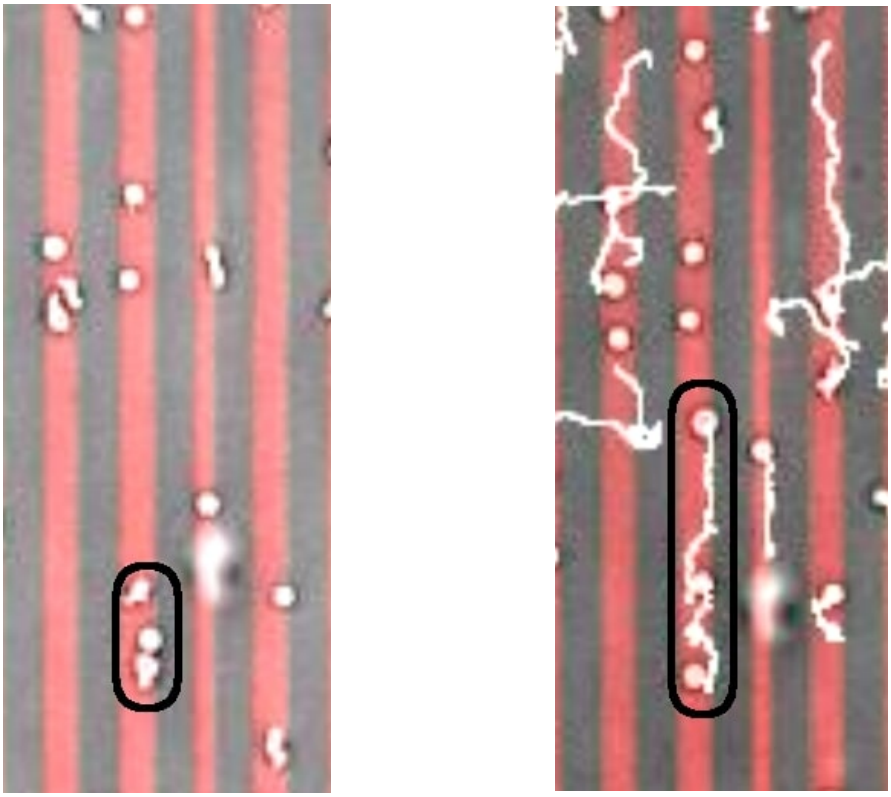


Figure 1.12. – Visualisation de trajectoires de lymphocytes T effectuant une haptotaxie adhésive classique sur un substrat constitué de bandes adhésives correspondant à des densités de ligands d'adhésion (**VCAM-1**) différentes : en marron une faible densité de ligands et en orange une forte densité de ligands. A gauche point de départ de l'expérience. À droite , le résultat obtenu après 14:30 min.

une source de lumière UV avec un dispositif de micro-miroirs numériques pour dégrader sélectivement les ligands d'intégrines présents sur les surfaces des substrats. Ces substrats sont préparés dans des canaux microfluidiques de hauteur égale à 0.4 mm, de longueur égale à 17 mm et de largeur égale à 3.8 mm. On introduit ensuite des cellules (lymphocytes T) dans ces canaux, qui vont sédimenter sur la surface, adhérer puis migrer. La migration est filmée sous microscope (1 image toute les 10 secondes) et les images sont ensuite analysées pour reconstruire la trajectoire des cellules individuelles. Ces protocoles permettent d'imprimer différents motifs sur les substrats, en particulier des gradients (variation régulière des concentrations de ligands) ou des bandes (discontinuité de concentration en ligands d'adhésion, en d'autres termes des gradients " infinis"). La Figure 1.13 illustre ces protocoles pour des bandes d'adhésions d'ICAM-1.

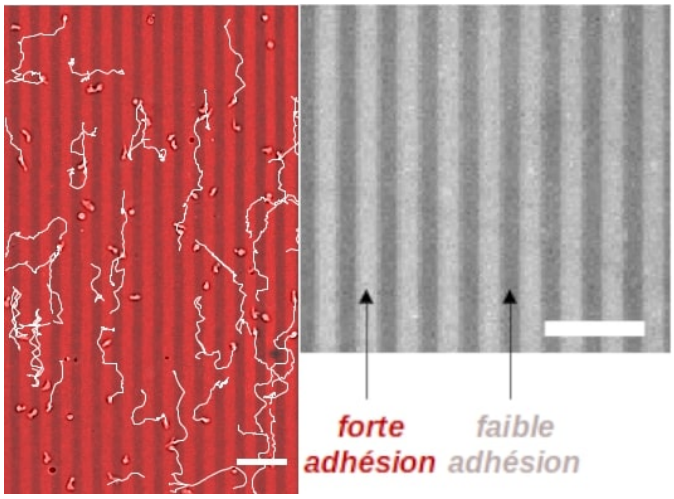


Figure 1.13. – Image du motif de bandes d'adhésion et des trajectoires des cellules qui migrent sur des substrats présentant de l'ICAM-1, réalisé à partir d'une impression soustractive. Image adaptée de Seveau de Noray 2022

1.2.2.2. Premières observations

Présentons quelques figures issues de ces expériences. Sur la Figure 1.14 on observe un lymphocyte T qui à l'instant initial est à l'interface entre les deux bandes, l'une de forte adhésivité et l'autre de faible adhésivité, et qui migre vers la bande de plus faible adhésion. La Figure 1.18 montre une expérience où le substrat présente plusieurs

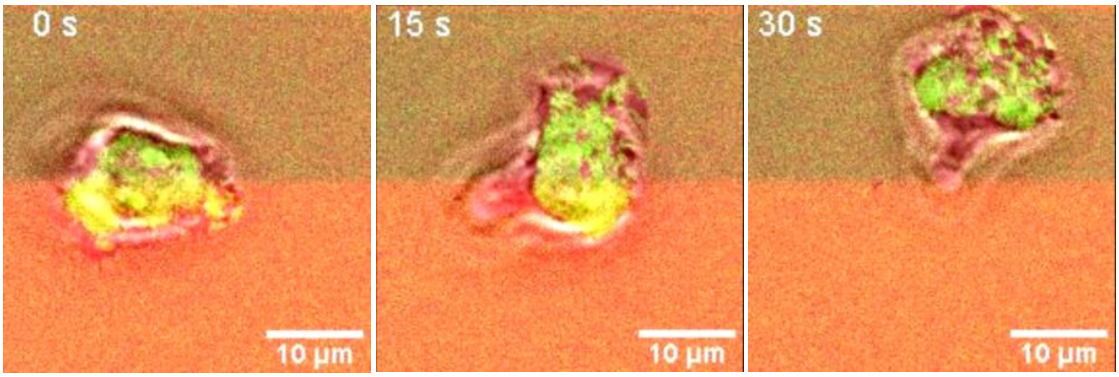


Figure 1.14. – Lymphocyte T effectuant une haptotaxie adhésive inverse sur un substrat constitué de bandes adhésives correspondant à des densités de ligands d'adhésion (ICAM-1) différentes : en marron une faible densité de ligands et en orange une forte densité de ligands

bandes adhésives, celles en rouge étant les zones de forte adhésion et celles en marron les zones de faibles adhésion, et un lymphocyte T initialement localisé dans la bande de faible adhésion qui reste piégé dans cette bande et effectue des rebonds contre les

bandes de plus forte adhésion. La Figure 1.15 montre une expérience où le niveau d'adhésion augmente progressivement d'un état de faible adhésion à un état de forte adhésion, c'est-à-dire un gradient de ligands d'adhésion. On remarque encore une fois dans cette expérience que les cellules sont attirées vers la zone de faible adhésion comme on peut le voir par exemple pour la cellule entourée en noir.

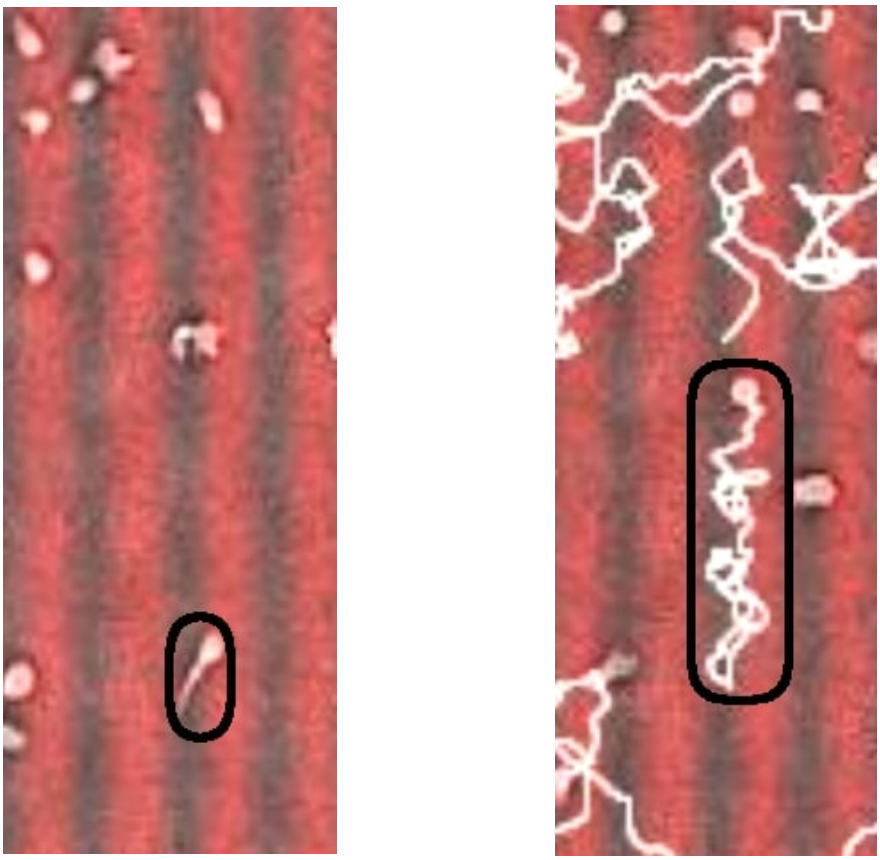
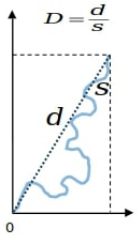


Figure 1.15. – Lymphocytes T effectuant une haptotaxie adhésive sur un substrat constitué de gradient d'adhésions correspondant à des densités de ligands d'adhésion (ICAM-1) différentes

1.2.2.3. Quantification de l'haptotaxie adhésive

On explique maintenant comment analyser plus finement et plus quantitativement les résultats expérimentaux. Les trajectoires de toutes les cellules sont déterminées, et donnent des informations sur leur *vitesse* et leur *directivité*.



La directivité est définie comme le rapport $D = \frac{d}{s}$ où d est la distance entre le début et la fin de la trajectoire et s la distance totale parcourue.

On peut aussi quantifier l'impact des contrastes d'adhérence. Pour cela on commence par introduire la notion de *taux d'adhérence* qui, pour simplifier, mesure l'intensité d'adhérence des lymphocytes sur des substrats homogènes pour une quantité donnée de ligands. Le *contraste d'adhérence* entre les bandes peut alors être défini comme la différence normalisée des taux d'adhérence :

$$\text{Contraste d'adhérence} = \frac{\text{Taux d'adhérence élevé} - \text{Taux d'adhérence faible}}{\text{Taux d'adhérence élevé}} \times 100$$

Pour mesurer quelle haptotaxie adhésive (soit classique soit inverse), est prédominante, on introduit la notion d'*indice d'adhésion préférentielle* (IPA), définie par :

$$IPA = \frac{N_{\text{cellules sur adhérence élevée}} - N_{\text{cellules sur adhérence faible}}}{\text{Nombre total de cellules}}.$$

Cet indice, compris entre -1 et 1, prend une valeur négative dans le cas de l'haptotaxie adhésive inverse car les trajectoires emmènent préférentiellement les cellules dans les régions les moins adhésives. Il prend des valeurs positives dans le cas contraire. Comme ces expériences utilisent un nombre élevé de cellules et que toutes n'ont pas le même comportement, la valeur que prend cet indice donne une information supplémentaire. Par conséquent dans la suite, on s'intéressera particulièrement au lien entre IPA et contraste d'adhésion.

1.2.2.4. Résultats et interprétation

On présente ici une sélection des résultats obtenus au cours de ces expériences. Ils nous serviront de guide pour la construction de modèles et l'interprétation de leurs sorties numériques. Expérimentalement, différents mécanismes ont été envisagés pour expliquer l'origine de l'haptotaxie adhésive inverse. Les résultats principaux issus de Seveau de Noray 2022 révèlent plusieurs points.

Le taux d'adhésion ne modifie pas **la vitesse globale et la directivité des cellules**. Les cellules ont été observées sur des substrats homogènes avec différents taux d'adhésion, et leurs mesures ont montré que ces taux d'adhésion ont peu d'impact sur la vitesse des cellules. De la même façon, la directivité des cellules ne varie pas en fonction des

taux d'adhésion (voir Figure 1.16). On vérifiera par la suite que c'est aussi le cas pour nos modèles.

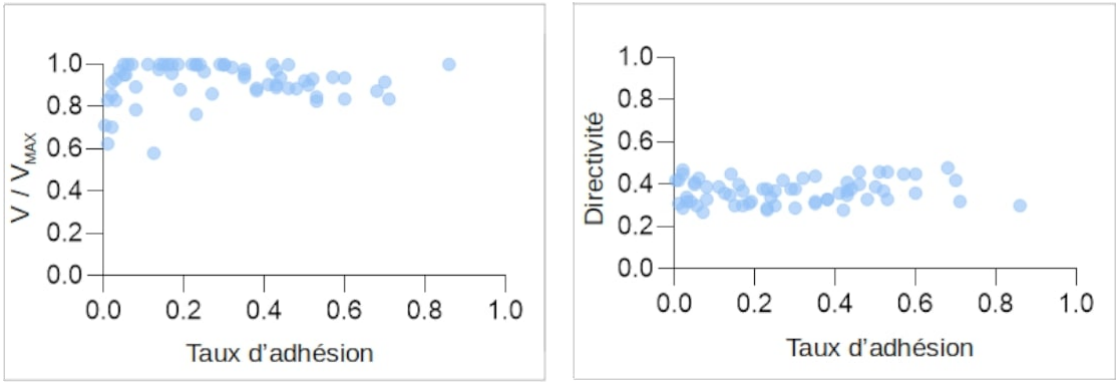


Figure 1.16. – A gauche vitesse moyenne des cellules (normalisée par une vitesse maximale) en fonction du taux d'adhésion sur différents substrats homogènes. Á droite directivité des cellules en fonction du taux d'adhésion des différents substrats homogènes. Image adaptée de Seveau de Noray 2022

La vitesse locale de croissance du lamellipode est corrélée avec le taux d'adhésion sous la **zone centrale dite " focale"** de la cellule. Lorsque cette zone s'engage dans des régions ayant des propriétés adhésives différentes, la croissance proximale du lamellipode subit un ralentissement dans la zone de forte adhésion et une accélération dans la zone de faible adhésion. C'est l'adhésion de cette zone focale qui pourrait contrôler les variations dans la vitesse de croissance du lamellipode.

La **protéine VASP** (Vasodilator-stimulated phosphoprotein) a été identifiée comme une des protéines clés. Elle fait partie de la famille des protéines Ena/VASP et est une protéine *anti-coiffe* : en s'alliant avec la F-actine, elle empêche l'action des molécules *coiffantes*, c'est-à-dire celles qui stoppent la polymérisation de l'actine, et impacte l'organisation du réseau d'actine. Elle favorise donc l'élongation des filaments d'actines dans le lamellipode et les fillopodes. Elle joue un rôle sur la régulation de la motilité cellulaire (pour les fibroblastes dans James E Bear, Loureiro, Libova, et al. 2000 et James E. Bear, Svitkina, Krause, et al. 2002). Cependant, en plus de leur rôle dans le lamellipode, ce sont des protéines qui se trouvent aussi dans les complexes d'adhésions de la cellule au substrat. Barnhart, Allard, Lou, et al. 2017 propose par exemple un modèle mathématique dans lequel la compétition entre le recrutement de la protéine VASP dans les complexes d'adhésions de la cellule et à l'extrémité du lamellipode joue un rôle crucial dans la génération *d'ondes de protrusion* chez les kératocytes. Le rôle de la protéine VASP dans l'haptotaxie inverse reste encore à préciser.

On trouve enfin grâce à l'IPA, que l'haptotaxie adhésive inverse n'est pas un phénomène anecdotique. La Figure 1.17 présente l'IPA en fonction du contraste d'adhésion. Dans

ce cas là, les cellules migrent toujours préférentiellement vers les zones les moins adhésives, avec une valeur minimale de IPA obtenue pour un contraste d'adhésion entre 15 et 25 %.

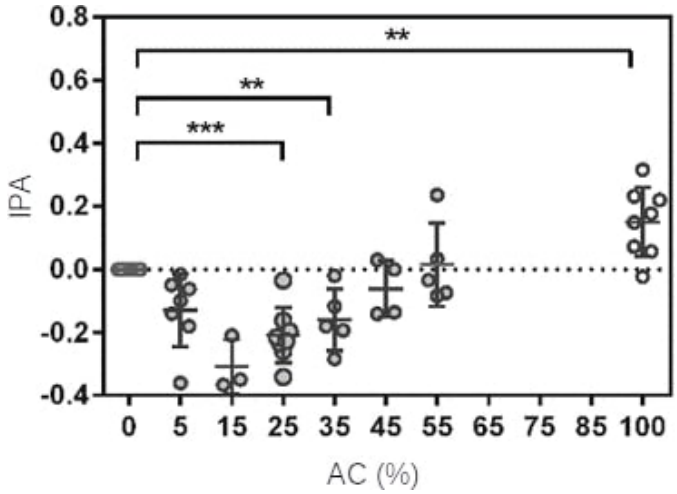


Figure 1.17. – IPA en fonction du contraste d'adhésion pour un substrat obtenu avec la méthode d'impression soustractive. Image adaptée de Seveau de Noray 2022

Dans le travail qui va suivre, nous allons modéliser mathématiquement ce phénomène de migration et essayer de comprendre à l'aide de celle-ci les moteurs qui peuvent déclencher une haptotaxie adhésive ou une haptotaxie adhésive inverse. Ces modèles permettrons de confirmer certaines des conclusions ci-dessus, et de proposer de nouvelles hypothèses quant aux mécanismes sous-jacents. Plus précisément, nous prendrons en compte l'impact des mécanismes d'adhésion, et notamment des interactions entre intégrines et ligands d'adhésion, sur la polymérisation de l'actine et sur la propulsion de la cellule.

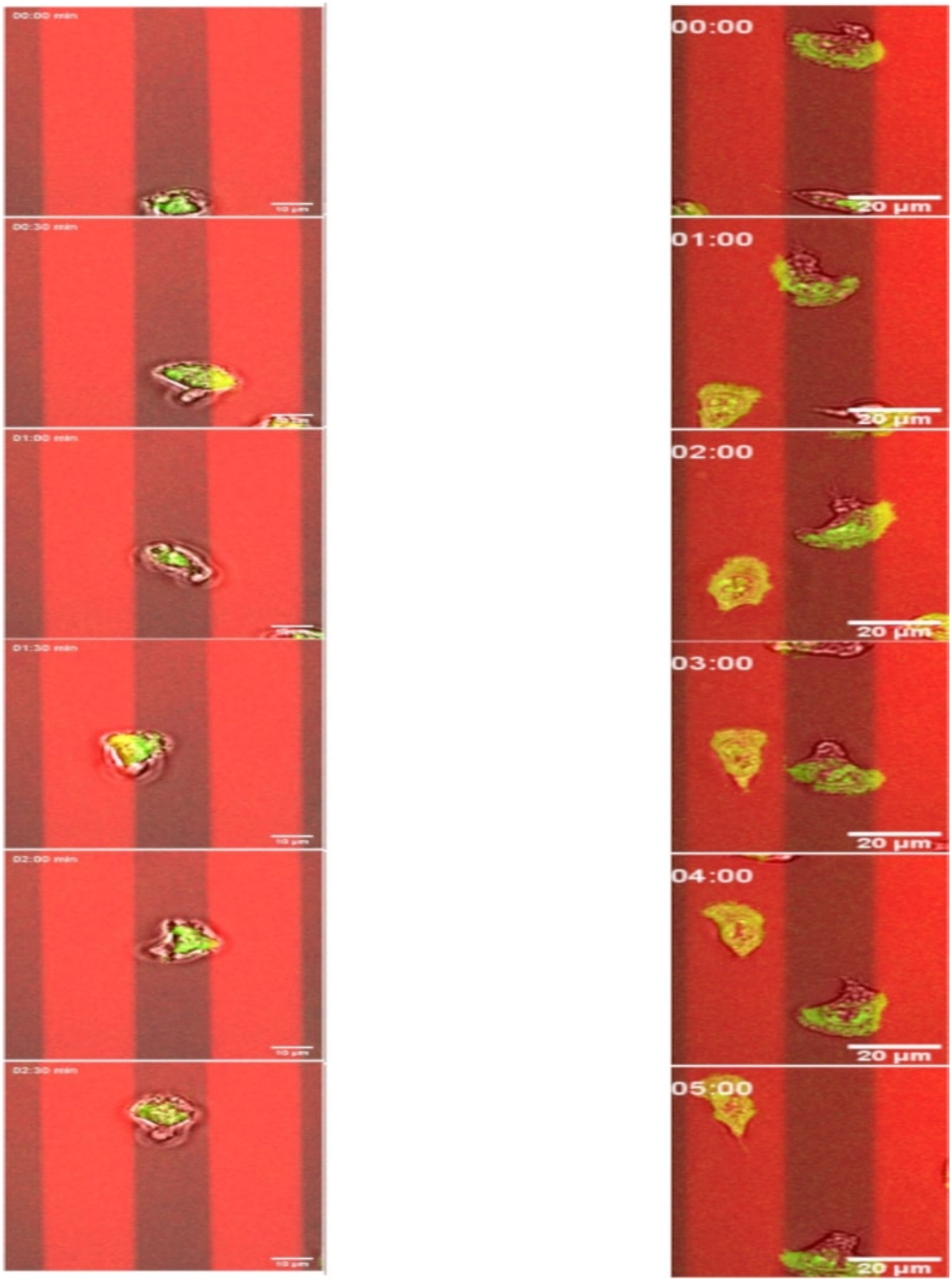


Figure 1.18. – Lymphocytes T effectuant un rebond lors d'une haptotaxie adhésive inverse, sur substrat constitué de bandes adhésives correspondant à des densités de ligands d'adhésion (ICAM-1) différentes : en marron une faible densité de ligands et en rouge une forte densité de ligands

1.3. Vers un modèle mathématique de la migration cellulaire

La migration cellulaire est un phénomène complexe, d'autant plus complexe que les phénomènes biologiques sont représentés finement. De nombreux modèles mathématiques de migration cellulaire existent dans la littérature : ils peuvent modéliser de façon plus ou moins fine des mécanismes comme par exemple l'adhésion de la cellule au substrat, ou encore les mécanismes de protrusion de la cellule. La modélisation de ces phénomènes permet de répondre à de nombreuses questions, notamment sur quelle est l'action de l'actine sur la migration (impact de son niveau de concentration par exemple), ou encore quelle est la nature des forces en jeu à chaque étape de la migration.

Dans cette section, nous nous intéresserons tout d'abord à établir un état de l'art de la modélisation mathématique de la migration cellulaire, avec notamment sur les différentes méthodes de suivi d'interface. Parmi ces méthodes, la méthode dite champ de phase a été retenue. C'est à partir de cette méthode que seront rajoutés au fur et à mesure des éléments visant à reproduire certains aspects de la complexité de la migration cellulaire.

1.3.1. Les méthodes de suivi d'interface

Un des aspects importants de la modélisation concerne la méthode de suivi de l'interface (ici la membrane) entre la cellule et le fluide. Décrivons les trois méthodes classiques utilisées.

La première est la méthode dite des **marqueurs lagrangiens** (voir Figure 1.19a) . Cette méthode consiste à suivre au cours du temps l'évolution de points (marqueurs de Lagrange) localisés le long de l'interface membranaire paramétrés par $t \to X_k(t)$. L'évolution de chaque point est donnée par une équation différentielle ordinaire.

La deuxième est la méthode **Level-Set**. Son principe est basé sur un suivi implicite de l'interface membranaire. L'interface qui sépare le milieu intra cellulaire et extracellulaire est représenté comme la ligne de niveau 0 d'une fonction ϕ qui sera nommée fonction level-set (voir Figure 1.19b). L'évolution de cette fonction level-set permet alors de connaître la position de l'interface en chaque instant. L'évolution de cette fonction est régie par une équation de transport du type :

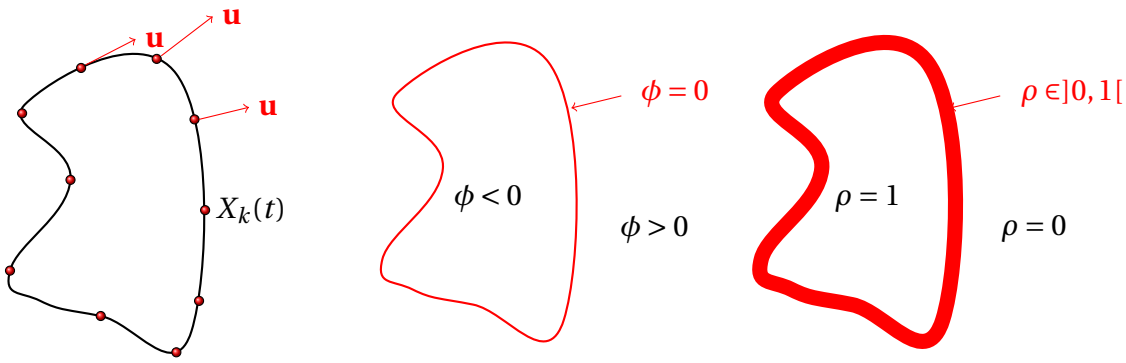
$$\partial_t \phi + u \cdot \nabla \phi = 0$$

où u est la vitesse du milieu.

La résolution précise de l'équation de transport nécessite l'implémentation de schémas numériques d'ordre élevé (ENO, WENO,...) et sont donc coûteux numériquement.

La troisième méthode est la méthode des **champ de phase**, qui consiste à utiliser une variable auxiliaire ρ qui prend deux valeurs distinctes, par exemple 1 dans le millieu

cellulaire et 0 dans l'environnement dans lequel elle évolue. La zone où $\rho \in]0,1[$ correspond à l'interface qui dans ce contexte a une certaine épaisseur : on parle alors d'interface diffuse (voir Figure 1.20).



(a) Marqueurs de Lagrange (b) Level-Set (c) Champ de Phase

Figure 1.19. – Méthodes classiques de représentation d'interface

Dans le cadre de la migration cellulaire, la méthode des marqueurs de Lagrange est proposée dans l'article de Vanderlei, Feng, and Edelstein-Keshet 2011. Ils proposent un modèle mécanique piloté par des équations de Stokes, définies sur un large domaine dans lequel évolue la cellule, couplé à un modèle biochimique constitué d'équations de réaction-diffusion à l'interieur de la cellule. Cette approche par marqueurs lagrangiens est limitée à de faibles déformations de la cellule.

La méthode level-set est utilisé dans Tesson 2017. Le modèle est une extension du modèle de Vanderlei, Feng, and Edelstein-Keshet 2011 avec une description fine de la synergie des microtubules avec les protéines Rho et Rac. La discrétisation coûteuse du problème rend difficile la simulation en temps long du système.

Nous avons donc choisi d'utiliser la méthode par interface diffuse de la cellule ou méthode de type champ de phase, dont nous allons détailler le principe et les spécificités.

1.3.2. Introduction des méthodes champ de phase

La méthode champ de phase a été intialement introduite pour décrire les phénoménes de solidification en science des matériaux et permettait d'avoir une simplification du suivi de l'interface entre les différentes phases correspondant aux états des matériaux. On peut en retrouver une des premières occurences pour des application aux phénomènes de cristallisation dans Collins and Levine 1985.

La méthode champ de phase consiste à représenter via une fonction auxiliaire, dite fonction de phase ou paramètre d'ordre, $\rho : \mathbb{R} \to [0,1]$ à la fois la cellule ainsi que le

milieu dans lequel elle se déplace, par deux "phases". A l'intérieur de la cellule, $\rho = 1$, à l'extérieur de la cellule, $\rho = 0$ et une interface fine, correspondant à la zone où $\rho \in]0,1[$, délimite ces deux phases. On s'attend ici à ce que l'épaisseur ε de cette interface soit relativement petite. Le gradient $\nabla\rho$ est alors nul dans chacune des deux phases et grand à l'interface, où il est approximativement égal à $\frac{1}{\varepsilon}$. La fonction ρ vérifie de plus des conditions de régularité qui assurent une transition lisse entre les deux phases. L'évolution de la fonction ρ est alors décrite par une équation de réaction-diffusion de type Allen-Cahn, que nous allons décrire dans la section qui suit.

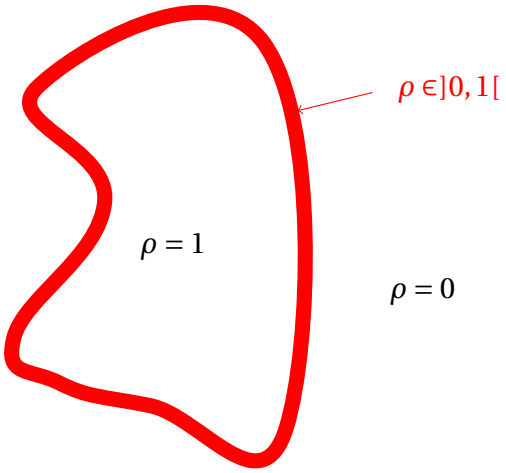


Figure 1.20. – Méthode champ de phase

1.3.3. Modèle d'Allen-Cahn

L'équation d'évolution classique dont dérive la plupart des modèles champ de phase est donnée par :

$$\partial_t \rho = -\nabla_\rho E(\rho), \text{où E est une énergie libre} \tag{1.1}$$

Cette équation décrit la décroissance de la fonctionnelle $E(\rho)$ au cours du temps. Ici la notation $\nabla_\rho E(\rho)$ désigne la dérivée fonctionnelle de E par rapport à ρ que l'on note aussi parfois $\frac{\partial E}{\partial \rho}$. En prenant dans un cadre général un espace de Hilbert H on peut la définir pour un $\rho \in H$ comme étant l'unique élément de H tel pour tout $\phi \in H$:

$$< \nabla_\rho E(\rho), \phi >_H := \lim_{\theta \to 0} \frac{d}{d\theta} E(\rho + \theta\phi)$$

Une énergie libre vérifiant cette équation d'évolution a la propriété d'être toujours décroissante. En effet en prenant la dérivée en temps de $E(\rho)$ on a :

$$\begin{aligned}\partial_t(E(\rho)) &=< \partial_t\rho, \nabla_\rho E(\rho) > \\ &=< -\nabla_\rho E(\rho), \nabla_\rho E(\rho) > \\ &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 \leq 0\end{aligned}$$

Cette équation peut emmener, selon l'énergie qui est choisie, à différentes équations de réaction-diffusion qui permettent de décrire ces problèmes d'interface diffuse.
L'équation d'Allen-Cahn a été introduite dans J. W. Cahn and S. M. Allen 1977 et Samuel M. Allen and John W. Cahn 1979, où elle a été utilisée pour des problèmes d'interface dans les solides cristallins ou pour des processus de séparation de phase dans des systèmes d'alliage à plusieurs composants. D'autres domaines d'application existent pour cette équation, notamment pour la modélisation de membrane de vésicule comme nous le verrons plus tard, ou encore pour les mélanges de fluides incompressibles (C. Liu and Shen 2003, Yue, Zhou, Feng, et al. 2006, H. Liu, Cheng, H. Wang, et al. 2018)
L'équation d'Allen-Cahn est donc obtenue en prenant (1.1) pour une énergie libre de Ginzburg-Landau du type :

$$E(\rho) = \int \left(\frac{1}{2}|\nabla\rho|^2 + \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)$$

avec f est un potentiel double-puits.
On peut alors repartir de la définition de la dérivée variationelle en prenant pour H un espace $L^2(\Omega)$ général et on a pour un $\rho \in L^2(\Omega)$ et pour tout $\phi \in H_0^1$ (on peut raisonner ensuite par densité de $H_0^1(\Omega)$ dans $L^2(\Omega)$:

$$\begin{aligned}E(\rho+\theta\phi) &= \int_\Omega \left(\frac{1}{2}|\nabla\rho+\theta\nabla\phi|^2 + \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho+\theta\nabla\phi)\right) \\ &= \int_\Omega \frac{1}{2}|\nabla\rho|^2 + \theta\nabla\rho\cdot\nabla\phi + \frac{\theta^2}{2}|\nabla\rho|^2 + \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho) + \frac{\theta}{\varepsilon^2}f'(\rho)\phi + O(\theta^2)dx \\ &= E(\rho) + \theta\int_\Omega \nabla\rho\cdot\nabla\phi + \frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho)\phi dx + \theta^2\underbrace{\int_\Omega \frac{1}{2}|\nabla\rho|^2 dx}_{<+\infty \text{ car } \phi\in H_0^1} + O(\theta^2) \\ &= E(\rho) + \theta\int_\Omega \nabla\rho\cdot\nabla\phi dx + \theta\int_\Omega \frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho)\phi dx + O(\theta^2)\end{aligned}$$

En utilisant la formule de Green d'intégration par parties, on obtient :

$$\begin{aligned}E(\rho+\theta\phi) &= E(\rho) - \theta\int_\Omega \Delta\rho\phi + \theta\int_{\partial\Omega}\frac{\partial\rho}{\partial n}\phi d\sigma + \theta\int_\Omega \frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho)\phi dx + O(\theta^2) \\ &= E(\rho) + \theta\int_\Omega \left(-\Delta\rho + \frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho)\right)\phi dx + \theta\int_{\partial\Omega}\frac{\partial\rho}{\partial n}\phi d\sigma + O(\theta^2)\end{aligned}$$

Or ici, comme ϕ s'annule au bord du domaine car dans H_0^1, on se ramène alors à l'équation suivante :

$$\frac{E(\rho+\theta\phi)-E(\rho)}{\theta} = \int_\Omega \left(-\Delta\rho + \frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho)\right)\phi dx + O(\theta)$$

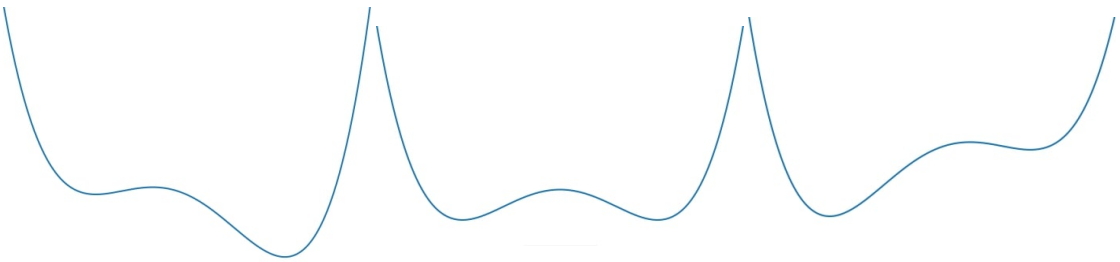
En passant à la limite quand $\theta \to 0$ dans l'équation précédente et en se servant de la définition de la dérivée variationnelle que l'on a donnée précédemment on obtient :

$$\begin{aligned} <\nabla_\rho E(\rho), \phi>_{L^2} &= \int_\Omega \left(-\Delta\rho + \frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho)\right)\phi dx \\ &= < -\Delta\rho + \frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho), \phi >_{L^2} \end{aligned}$$

Et on obtient alors l'équation d'Allen-Cahn:

$$\partial_t \rho = \Delta\rho - \frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho), \tag{1.2}$$

Cette équation aux dérivées partielles est gouvernée par deux termes : d'une part un terme de diffusion spatiale $\Delta\rho$ qui contrôle le lissage de la variable ρ au cours du temps, et le terme $-\frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho)$ qui contribue à orienter la dynamique du système vers des configurations où l'énergie libre est minimale, avec une largeur l'interface qui est donnée par le paramètre ε.

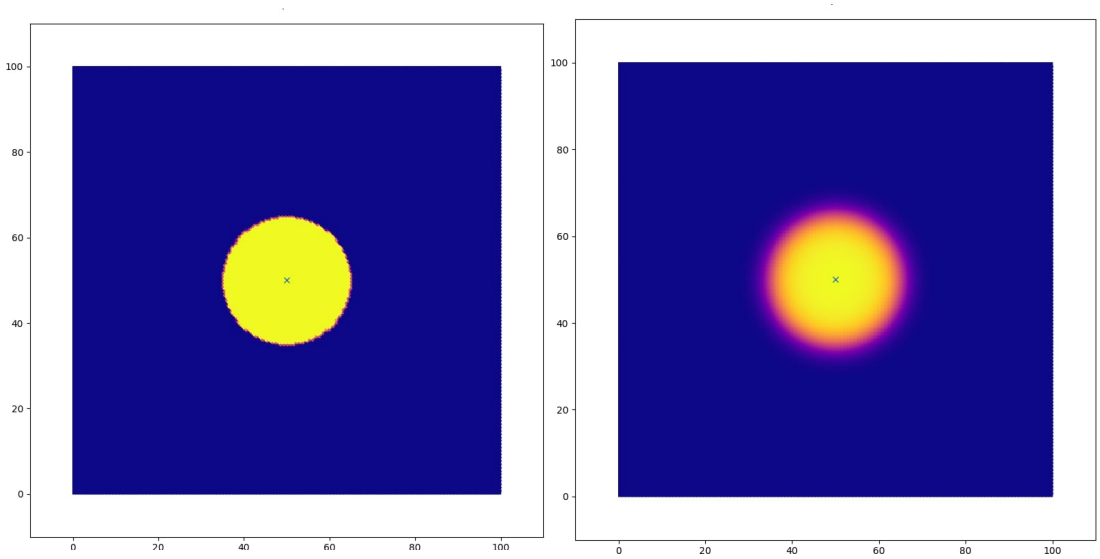


(a) $\delta = 0.3$ (b) $\delta = 0.5$ (c) $\delta = 0.7$

Figure 1.21. – Représentation de la fonction double puit d'énergie f_δ

On peut le comprendre en termes d'énergie de la façon suivante : lorsqu'une fonction ρ vérifie l'équation d'Allen-Cahn, elle fait décroître l'énergie $E(\rho)$ vers un état qu'on cherche minimal. L'énergie est constituée de deux termes positifs : le terme $\int |\nabla\rho|^2$ que l'on peut interpréter comme un terme d'énergie élastique , et le terme $\int f(\rho)$ qui est lié au double puit d'énergie. Si on essaie de minimiser indépendamment ces deux termes on obtient les effets suivants : la minimisation du terme gradient a pour incidence de contraindre ρ à être essentiellement constante, là où la minimisation de la fonctionnelle du double puit d'énergie $f(\rho)$ a pour effet de contraindre ρ à être constant et se trouver au fond d'un des puits d'énergie. Dans les faits, comme la

minimisation des deux termes ne se fait pas independamment, les ρ qui minimisent l'énergie sont des compromis entre ces deux effets et résultent dans des fonctions constantes sur de grands domaines, séparées par des interfaces dont l'épaisseur tend à être petite. Si le double puit d'énergie est équilibré, comme pour le cas $\delta = 0.5$ dans la Figure 1.21 (voir l'équation (1.5)), aucun des deux puits n'est favorisé énergétiquement, la fonction ρ qui minimise f peut donc être constante égale à l'un ou à l'autre des minima. Cependant ce n'est plus le cas si $\delta \neq 0.5$, comme on le voit dans la Figure 1.21, puisque $\delta = 0.3$ rend le puit de droite plus attractif et $\delta = 0.7$ rend celui de gauche plus attractif, puisque leurs énergies respectives sont plus basses. Dans ce cas là, on s'attend à ce qu'une des phases soit prépondérante par rapport à l'autre.



(a) $\kappa = 1$ (b) $\kappa = 0.01$

Figure 1.22. – Représentation numérique de la condition initiale ρ_0 pour les paramètres $r_0 = 15$, $(x_0, y_0) = (50, 50)$

Lorsque l'on résoud numériquement cette équation (les méthodes numériques seront précisés ultérieurement), on peut analyser le rôle des différents paramètres sur l'évolution des solutions. Pour les conditions initiales nous prendrons, ici et dans la suite, des conditions initiales circulaires, dont l'expression sera pour $X = (x, y) \in \mathbb{R}^2$:

$$\rho_0(X) = \frac{1}{2}\left(1 - \tanh\left(\kappa\left((x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 - r_0^2\right)\right)\right) \tag{1.3}$$

le paramètre $r_0 \in \mathbb{R}_+$ est le paramètre du rayon initial de la cellule, et le couple $(x_0, y_0) \in \mathbb{R}^2$ est le centre de masse initial de la cellule. L'épaisseur membranaire est donnée par $\frac{1}{\sqrt{\kappa}}$, dont on retrouve l'effet dans la Figure 1.22. Cette donnée, correspondant à l'épaisseur initiale de la membrane cellulaire, est importante dans le cadre de ce travail et notamment pour les modèles qui seront présentés ultérieurement : pour des

raisons de stabilité numérique nous fixerons dans la suite le paramètre $\kappa = 0.01$ soit une épaisseur de 10.

Dans le cas où l'on se place en une dimension d'espace, l'équation d'Allen-Cahn où l'on prend un potentiel double puit de la forme $f(\rho) = \frac{1}{4}\rho^2(1-\rho)^2$ devient alors :

$$\partial_t \rho = \partial_{xx}\rho - \frac{1}{4\varepsilon^2}\rho(1-\rho)\left(\frac{1}{2}-\rho\right) \tag{1.4}$$

et elle admet une solution stationnaire (voir Figure 1.23) de la forme :

$$\rho(t,x) = \frac{1}{2}\left(1+\tanh\left(\frac{x}{2\sqrt{2}\varepsilon}\right)\right)$$

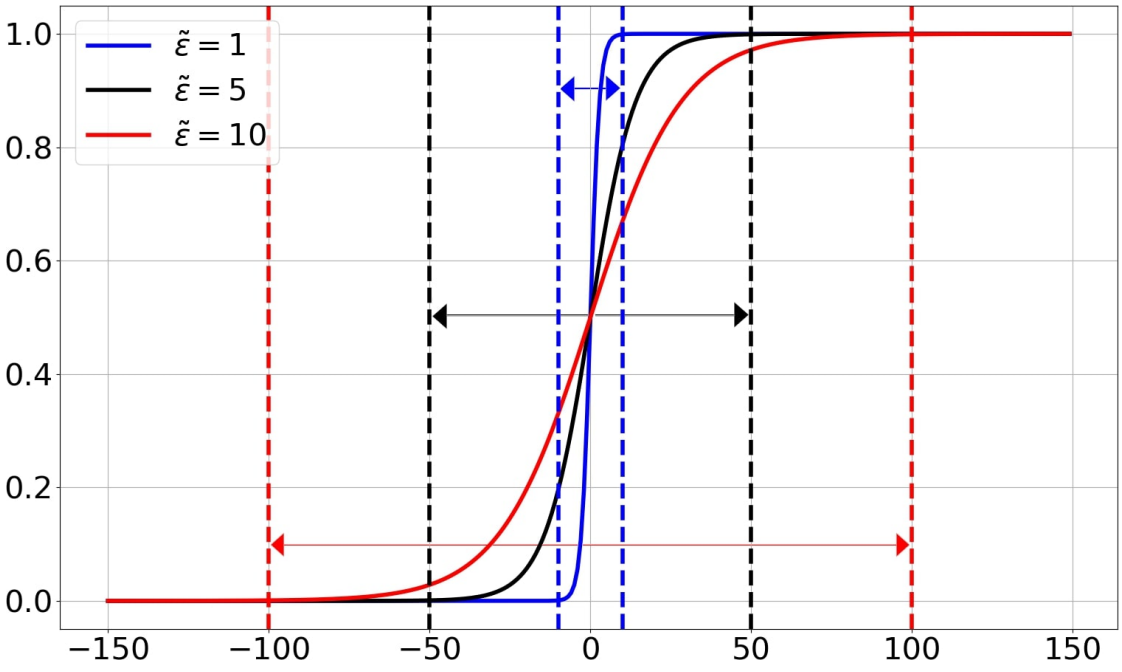


Figure 1.23. – Solution stationnaire de l'équation 1.4

Repartons maintenant de l'équation d'Allen-Cahnn 1.2, et posons :

$$D_\rho = r_0^2\varepsilon^2$$

et on procède à la renormalisation des variables en temps et en espace par $t = \frac{\tilde{t}D_\rho}{r_0}$ et $x = \frac{\tilde{x}}{r_0}$. Soit $\tilde{\rho}(\tilde{t},\tilde{x}) = \rho\left(\tilde{t}\frac{D_\rho}{r_0^2}, \frac{\tilde{x}}{r_0}\right)$. On a :

$$\begin{aligned}\partial_{\tilde{t}}\tilde{\rho}(\tilde{t},\tilde{x}) = \partial_{\tilde{t}}\left(\rho\left(\tilde{t}\frac{D_\rho}{r_0^2},\frac{\tilde{x}}{r_0}\right)\right) &= \frac{D_\rho}{r_0^2}\partial_t\rho\left(\tilde{t}\frac{D_\rho}{r_0^2},\frac{\tilde{x}}{r_0}\right)\\ &= \frac{D_\rho}{r_0^2}\Delta\rho\left(\tilde{t}\frac{D_\rho}{r_0^2},\frac{\tilde{x}}{r_0}\right) + \underbrace{\frac{D_\rho}{r_0^2}}_{=\varepsilon^2}\frac{1}{\varepsilon^2}f'(\rho)\\ &= \frac{D_\rho}{r_0^2}\Delta\rho\left(\tilde{t}\frac{D_\rho}{r_0^2},\frac{\tilde{x}}{r_0}\right) + f'(\rho)\end{aligned}$$

et d'autre part on a:

$$\Delta_{\tilde{x}}\left(\rho\left(\tilde{t}\frac{D_\rho}{r_0^2},\frac{\tilde{x}}{r_0}\right)\right) = \frac{1}{r_0^2}\Delta\rho\left(\tilde{t}\frac{D_\rho}{r_0^2},\frac{\tilde{x}}{r_0}\right)$$

ce qui donne alors l'équation renormalisée:

$$\partial_{\tilde{t}}\tilde{\rho} = D_\rho\Delta_{\tilde{x}}\tilde{\rho} - f'(\tilde{\rho})$$

Un reparamétrage semblable est utilisé dans Bolle and Mizuhara 2020. Nous utiliserons le nouveau paramétrage dans tout ce qui suit. Enfin, on pourra noter que le coefficient de diffusion D_ρ introduit dans ce paramétrage est relié à l'épaisseur de l'interface ε par la relation $\varepsilon = \frac{\sqrt{D_\rho}}{r_0}$.

Si nous reprenons le cas où le potentiel double puit est donnée par $f(\rho) = \frac{1}{4}\rho^2\left(1-\rho\right)^2$, dont on a donné précédemment l'expression des solutions stationnaires en une dimension, l'équation dans le nouveau paramétrage devient alors la suivante:

$$\partial_t\rho = D_\rho\Delta\rho - (1-\rho)\left(\frac{1}{2}-\rho\right)\rho$$

Nous allons maintenant généraliser cette équation, et pour cela nous définissons une famille de potentiels double puits de la forme $f_\delta(\rho) = \rho^2\left(\frac{1}{4}\rho^2 - \frac{\delta+1}{3}\rho + \frac{\delta}{2}\right)$. L'équation d'Allen-Cahn associée à ce potentiel f_δ :

$$\partial_t\rho = D_\rho\Delta\rho - (1-\rho)\left(\delta-\rho\right)\rho \tag{1.5}$$

Ainsi, dans le cas où $\delta = \frac{1}{2}$ on retrouve la fonction donnée par $f_{\frac{1}{2}}(\rho) = \frac{1}{4}\rho^2\left(1-\rho\right)^2$, qui correspond à un double puits équilibré.
Nous allons maintenant expliquer l'effet de ce nouveau paramètre δ dans l'équation 1.5. Rappelons tout d'abord que dans un cadre général si δ vérifie $0<\delta<1$, l'équation différentielle $\frac{d}{dt}y = (1-y)\left(\delta-y\right)y$ possède trois états stationnaires, $y=0$ et $y=1$ étant des états stationnaires stables alors que $y=\delta$ est un état stationnaire instable. Ainsi, lorsque l'on se reporte à l'équation de (1.5) la dynamique des deux phases est régie par le positionnement de δ par rapport à $\frac{1}{2}$: lorsque le paramètre $\delta = \frac{1}{2}$ l'interface qui

sépare les deux phases est stationnaire, en effet le double puit d'énergie f_δ étant dans ce cas là équilibré. Si $\delta > \frac{1}{2}$ alors le puit qui correspond à la phase 0 est favorisé et dans le cas contraire si $\delta < \frac{1}{2}$ alors c'est le puit correspondant à la phase 1 qui va être favorisé (cf Figure 1.21).

Nous nous intéressons maintenant à l'impact de ce paramètre δ sur l'évolution de solutions numériques de l'équation 1.5. L'effet de ce paramètre est présenté dans la Figure 1.24. Lorsque $\delta < \frac{1}{2}$, la courbe de l'intégrale de ρ au cours du temps croit, ce qui va se traduit par une augmentation de la masse cellulaire. Le phénomène inverse se passe lorsque $\delta > \frac{1}{2}$ avec l'intégrale de ρ qui décroit vers 0 ce qui se traduira cette fois par une diminution du volume de la cellule jusqu'à ce qu'elle devienne nulle.

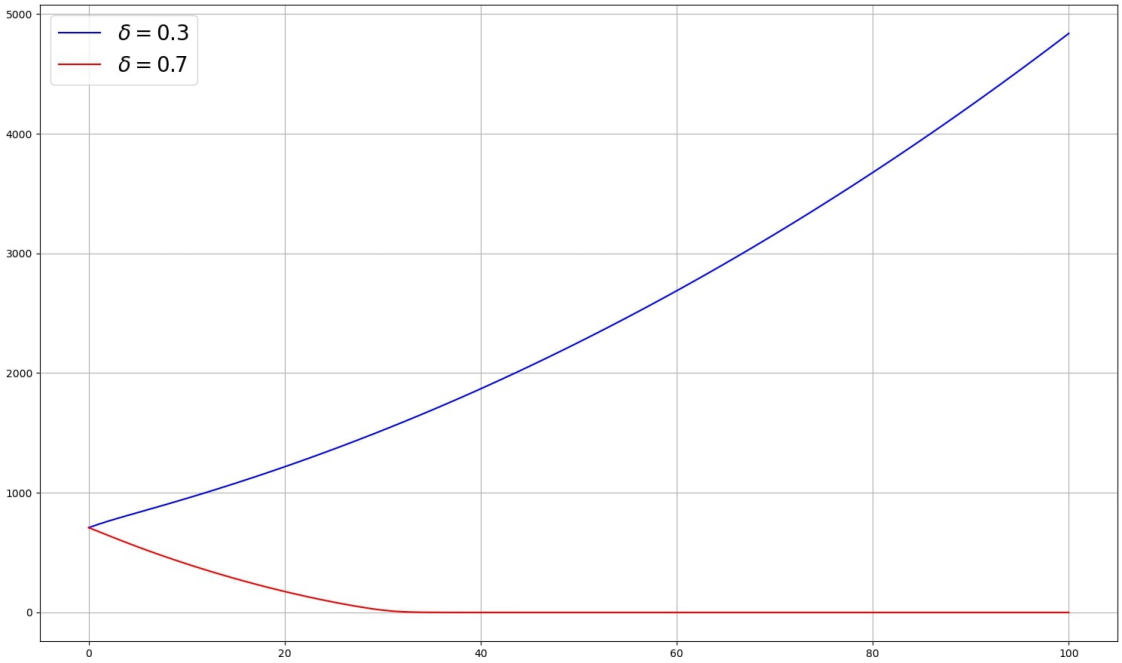
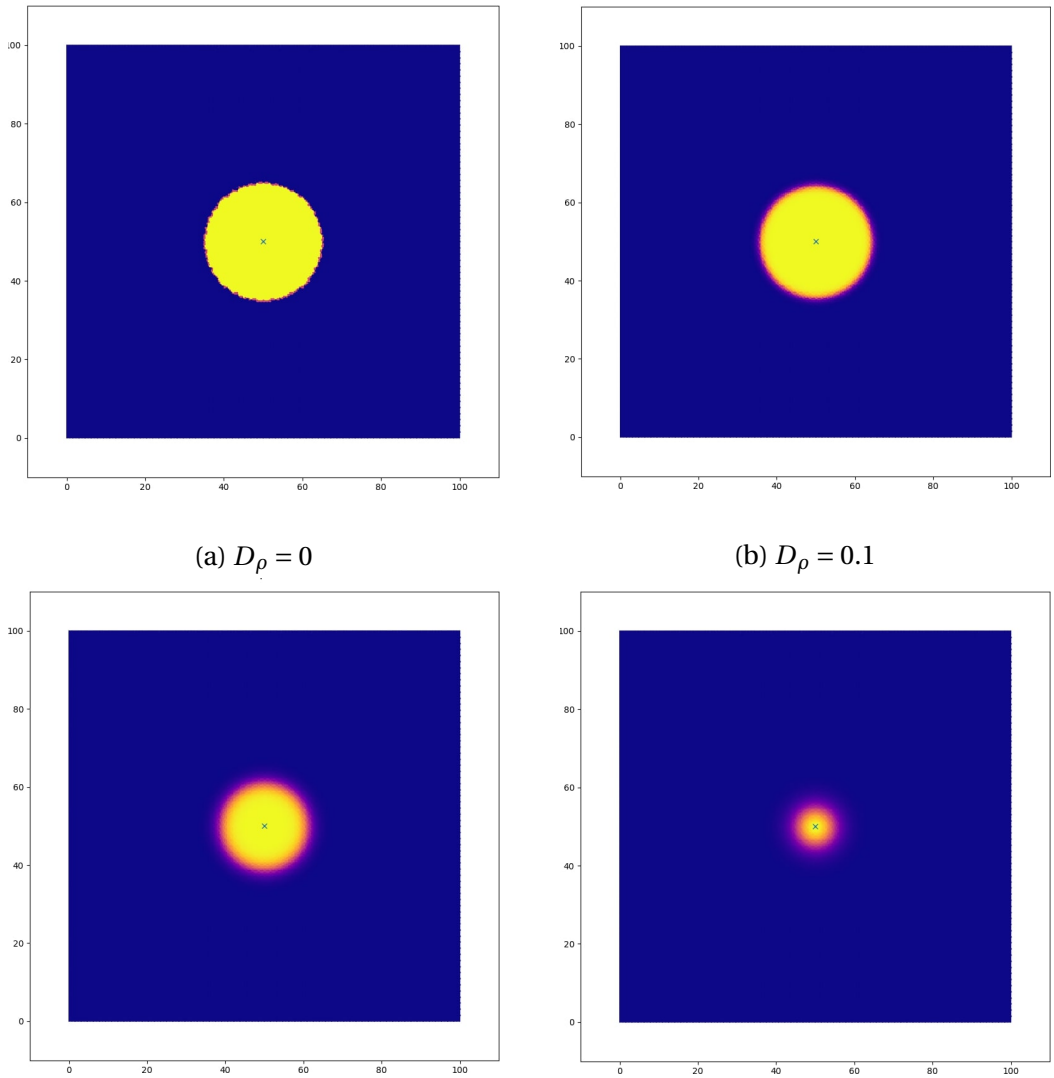


Figure 1.24. – Courbe de $\int \rho(t,x)dx$ au cours du temps pour plusieurs valeurs de δ.

Regardons maintenant l'effet du coefficient D_ρ sur les simulations numériques. La Figure 1.25 montre que si le coefficient de diffusion est nul, l'équation d'Allen-Cahn sépare complètement les deux phases 0 et 1 au cours du temps, et la membrane diffuse de la condition initiale est devenue une interface raide entre les milieux intra-cellulaire et extra-cellulaire. En rajoutant de la diffusion, nous obtenons cette fois ci dans la Figure 1.25 que cette équation sépare encore les deux phases, mais cette fois ci l'interface entre les deux milieux reste diffuse. La largeur de cette interface varie en fonction de la valeur du coefficient de diffusion choisi , de plus on peut remarquer qu'en temps long, si le coefficient de diffusion est trop grand, le volume de la condition initiale n'est pas préservé au cours du temps.

En effet le principal inconvénient de l'équation d'Allen-Cahn est qu'elle représente une variable qui n'est pas conservée, dans un cadre général, au cours du temps. C'est

donc ce point qui motive l'introduction d'une contrainte de volume visant à contrer ce problème pour modéliser au mieux la migration cellulaire pour des temps assez long.



(a) $D_\rho = 0$ (b) $D_\rho = 0.1$

(c) $D_\rho = 0.5$ (d) $D_\rho = 1$

Figure 1.25. – Solution numérique de l'équation (1.5) à $t = 100$ pour un pas de temps $dt = 0.01$ et avec differents paramètres de diffusion D_ρ

Une des façons de surmonter ce problème est d'utiliser les équations de Cahn Hilliard introduites dans John W. Cahn and Hilliard 1958 qui peuvent être dérivées de (1.1). Elles conservent la masse au cours du temps. En contrepartie l'opérateur de dérivation en espace obtenu est d'ordre 4, ce qui est plus compliqué à implémenter numériquement. Une autre façon de faire est de minimiser l'énergie E sous la contrainte de conservation de la masse, ce qui fait intervenir un multiplicateur de Lagrange. C'est no-

tamment une des approches proposées dans le cadre de la modélisation de vésicules, que nous évoquerons dans la section suivante. Dans le cadre de la migration cellulaire, Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012 ont opté pour une autre solution qui s'appuie sur une modulation du paramètre δ de l'équation d'Allen-Cahn.

1.3.4. Conservation de la masse dans les modèles champ de phase

1.3.4.1. Conservation par les multiplicateurs de Lagrange

Le problème de conservation de la masse est un problème important notamment en biologie. Plusieurs solutions ont été développées pour traiter ce problème. Une famille de solution consiste à imposer la conservation de la masse via des multiplicateurs de Lagrange associés à la contrainte $\frac{d}{dt}\int_\Omega \rho(t,x)dx = 0$.

$$\partial_t \rho = D_\rho \Delta\rho - f'_\varepsilon(\rho) + \lambda_\varepsilon(t,x)$$
$$\lambda_\varepsilon(t,x) = \chi(t,x)\int_\Omega f'_\varepsilon(\rho(t,y))dy$$

Cette contrainte de conservation de la masse a été introduite dans Rubinstein and Steinberg 1992 pour traiter des problèmes de séparation de phase dans les mélanges mixtes, avec une fonction constante :

$$\chi(t,x) = \frac{1}{|\Omega|}$$

Ce multiplicateur de Lagrange prend une autre forme dans Brassel and Bretin 2011 et Alfaro and Alifrangis 2014 où il est associé à la même contrainte de conservation du volume et s'écrit avec une fonction χ sous la forme :

$$\chi(t,x) = \frac{\sqrt{4f_\varepsilon(\rho(t,x))}}{\int_\Omega \sqrt{4f_\varepsilon(\rho(t,y))}dy}$$

Il est de plus à noter que les résultats numériques de Brassel and Bretin 2011 montrent des meilleurs propriétés de conservation du volume avec ce nouveau multiplicateur de Lagrange.

1.3.4.2. Conservation du volume dans la modélisation de biofilms

Prasad, Obana, Lin, et al. 2022 étudient la bactérie *alcanivorax borkumensis* qui joue un rôle dans la dissolution de nappes de pétrole lors des marées noires. Ils y étudient les dynamiques d'interface de leurs biofilms (amas de bactéries entourée d'une matrice adhésive et attachés à une surface) dans la consommation de pétrole, et essaient notamment d'élucider l'émergence, observée expérimentalement, d'oscillations dans le phénotype de ces biofilms recouverts par des gouttes de pétrole.

Pour étudier ces problèmes d'interface, ils ont développé un modèle théorique qui propose, entre autres, une approche par champ de phase où la variable champ de phase représente la fraction relative de la goutte d'huile. Ce modèle est étudié dans le cadre où le biofilm ne consomme pas de pétrole. Ainsi, cette variable voit son volume conservé dans cette étude : en effet le modèle propose une équation de type Cahn Hilliard :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = M\Delta(\nabla_\rho E) \tag{1.6}$$

avec l'énergie de Canham-Helfrich suivante :

$$E(\rho) = \int \kappa_2(\Delta\rho)^2 + \kappa_1(\nabla\rho)^2 + a\rho^2(1-\rho)^2.$$

Comme nous l'avions évoqué précédemment, l'équation de Cahn Hilliard présente la propriété, à l'inverse de l'équation d'Allen Cahn, de conserver la quantité $\int_\Omega \rho$ au cours du temps grâce à la forme de l'équation (1.3.4.2).

1.3.4.3. Conservation du volume et de la surface dans le déplacement de vésicules

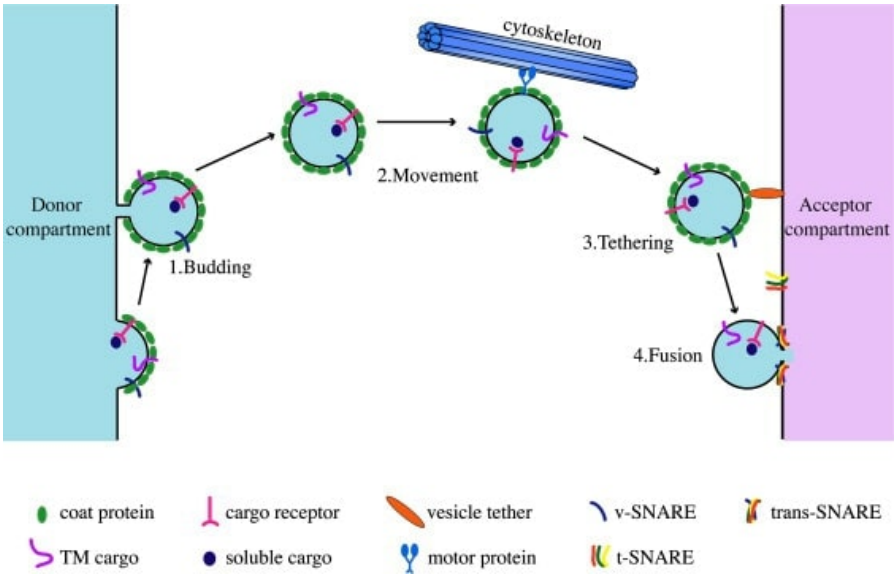


Figure 1.26. – Schéma des étapes du transport vésiculaire (Image tirée de Cai, Reinisch, and Ferro-Novick 2007)

Les vésicules sont de petites structures sphériques dynamiques faisant partie du cytoplasme, que l'on peut assimiler à des gouttelettes liquides. Leur membrane, semblable à la membrane cellulaire, est constituée d'une bicouche lipidique et elles naviguent

dans le cytosol, où elles jouent un rôle clé dans le transport intracellulaire. Elles peuvent par exemple transporter des protéines, des lipides ou encore des molécules de signalisation, tels que les neurotransmetteurs, à l'intérieur de la cellules. Elles partagent de plus la capacité de pouvoir fusionner avec la membrane cellulaire afin de libérer leur contenu à l'extérieur de la cellule (exocytose) ou de prendre en charge les molécules provenant de ce milieu extra-cellulaire (endocytose). Cependant, cela ne se limite pas à la membrane cellulaire car elles peuvent aussi transporter toutes ces molécules entre plusieurs structures intracellulaires, nommés organites (lyosomes,...), pour la digestion ou le recyclage de ces molécules.

Les vésicules peuvent donc être vues comme des organisme plus "simples" que les cellules car elles sont dépourvues de mécanismes biochimiques internes. La modélisation de leur migration a largement été étudiée, par exemple avec des approches lagrangiennes en trois dimensions dans Gouin 2014 et Gavrilyuk and Gouin 2018, mais aussi un autre type d'approche en 3D dans Biben, Kassner, and Misbah 2005.

Dans Du, C. Liu, and X. Wang 2004, Du, C. Liu, Ryham, et al. 2005 et X. Wang 2005, la modélisation du mouvement des vésicules s'appuie sur la méthode champ de phase. La conservation de la masse est imposée comme une contrainte dans le problème de minimisation de l'énergie, qui prend alors la forme suivante :

$$E(\rho) = \int_\Omega \frac{k}{2\varepsilon}\left(\varepsilon\Delta\rho + (\frac{1}{\varepsilon}\rho + c_0\sqrt{2})(1-\rho^2)\right)^2 dx$$

sous les contraintes suivantes :

$$A(\rho) = \int_\Omega \rho = \alpha \tag{1.7}$$

$$B(\rho) = \int_\Omega \frac{\varepsilon}{2}|\nabla\rho|^2 + \frac{1}{4\varepsilon}(\rho^2-1)^2 = \beta \tag{1.8}$$

La contrainte (1.7) assure la conservation du volume de la vésicule, alors que la contrainte (1.8) est liée à la conservation de sa surface. Ces deux contraintes peuvent aussi être prises en considération via des termes de pénalisation dans l'énergie :

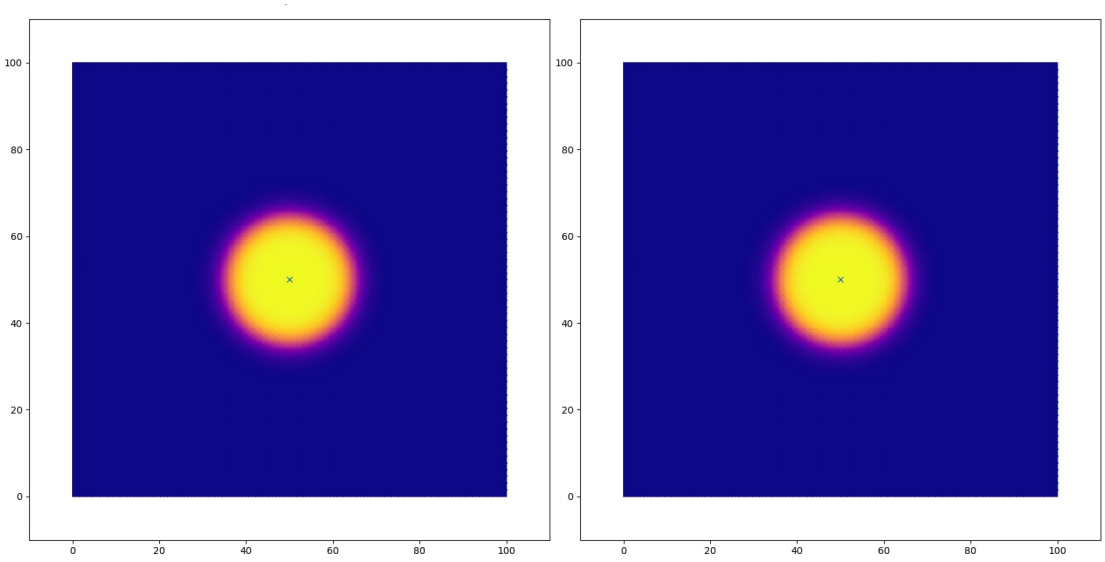
$$\begin{aligned} E(\rho) = \int_\Omega \frac{k}{2\varepsilon}\left(\varepsilon\Delta\rho + (\frac{1}{\varepsilon}\rho + c_0\sqrt{2})(1-\rho^2)\right)^2 + \lambda_1\left(\int_\Omega \rho - \alpha\right)^2 \\ + \lambda_2\left(\int_\Omega \left(\frac{\varepsilon}{2}|\nabla\rho|^2 + \frac{1}{4\varepsilon}(\rho^2-1)^2\right) - \beta\right)^2 \end{aligned}$$

1.3.4.4. Conservation du volume dans la migration cellulaire

Nous commencons par introduire une contrainte volumique, qui est présentée dans Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012, et qui est la suivante :

$$\delta[\rho](t) = \delta_0 + \mu\left(\int \rho(t,x,y)dxdy - \pi r^2\right) \tag{1.9}$$

avec $\delta_0 = \frac{1}{2}$.



(a) $\mu = 0.01$ (b) $\mu = 1$

Figure 1.27. – Solution numérique de l'équation (1.5) après 100 itérations en temps avec un pas de temps $dt = 0.01$

Cette contrainte prend ici la forme d'une perturbation non locale intégrée dans le terme δ du double puit d'énergie, dont la valeur va varier en fonction des perturbations entre l'aire initiale de la cellule $A_0 = \pi r^2$, et l'aire en chaque instant d'une solution ρ de (1.5) noté $A_\rho(t) = \int \rho(t,x,y)dxdy$, ainsi qu'un paramètre de référence $\delta_0 = \frac{1}{2}$. Cette variation est contrainte par la constante μ dont on voit sur les simulations numériques de la Figure 1.27 qu'elle présente peu d'impact sur l'évolution des solutions de cette équation. Si l'on se réfère à l'explication énergétique de l'équation d'Allen Cahn que nous avons proposé plus tôt, on peut donc s'attendre à ce que ce terme conserve la masse totale de la cellule. En effet si $A(\rho) - \pi r^2 > 0$ cela aura pour effet de rendre le terme $\delta[\rho]$ supérieur à 0.5 et ce cas correspond à un déséquilibre dans le double puit d'énergie qui va favoriser la phase $\rho = 0$. D'un autre coté si $A(\rho) - \pi r^2 < 0$ le terme $\delta[\rho]$ devient inférieur à 0.5 et ce cas correspond à un déséquilibre qui va favoriser la phase $\rho = 1$. Cette dynamique force donc, par un système de compensation, la variable champ de phase ρ à toujours se ramener dans des états où l'on a $\delta[\rho] = 0.5$, c'est-à-dire $A(\rho) = \pi r^2$ et donc conserver le volume initial A_0.
Remarquons aussi que dans Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012 cette contrainte volumique est supplémentée d'un terme $-\sigma|p|^2$ qui prend en compte les effets contractiles de la cellule. Cependant pour s'approcher du cadre expérimental, et comme

les cellules que nous voulons modéliser présentent peu de contractilité, ce terme a été ici négligé dans ce travail.
Une autre façon d'assurer la conservation du volume cellulaire au cours du temps dans un modèle champ de phase a été introduite dans Berlyand, Potomkin, and Rybalko 2016, qui est une méthode par multiplicateur de Lagrange encore associé à la même contrainte de conservation de la masse que précédemment. Cette approche est similaire à l'approche présentée dans 1.3.4.1, qui se basait aussi sur une minimisation sous contrainte, mais cette fois ci avec une contribution du terme de transport dans le multiplicateur de Lagrange.

1.3.5. Extension à un modèle de migration cellulaire : modélisation de la propulsion de la cellule

Shao, Rappel, and Levine 2010, puis Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012 sont, à notre connaissance, les premiers à avoir utiliser la méthode du champ de phase pour répresenter la membrane dans les problèmes de migration cellulaire. On peut aussi la retrouver dans Moure and Gomez 2017. Comme vu dans la section précédente, la modélisation des cellules nécessite la prise en compte de la conservation de leur masse. De plus, les modèles tiennent compte d'une forme de propulsion de la cellule qui couple la mécanique de la membrane avec le comportement du réseau d'actine à l'intérieur de la cellule. Nous nous intéressons maintenant cette problèmatique.
L'idée générale de Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012 est d'ajouter un terme de transport à l'équation d'Allen-Cahn sous la forme :

$$\partial_t \rho = D_\rho \Delta \rho - (1-\rho)(\delta[\rho]-\rho)\rho - \overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho \tag{1.10}$$

Le terme $\overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho$ est souvent appelé terme actif dans la littérature. (voire dans Berlyand, Potomkin, and Rybalko 2016 et Bolle and Mizuhara 2020)
Nous pouvons dans ce cas étudier de nouveau les variations en temps de $E(\rho)$. On a :

$$\begin{aligned}
\partial_t(E(\rho)) &= < \partial_t\rho, \nabla_\rho E(\rho) > \\
&= < -\nabla_\rho E(\rho) - \overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho, \nabla_\rho E(\rho) > \\
&= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 - < \overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho, \nabla_\rho E(\rho) > \\
&= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 - < \overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho, -\Delta\rho + \frac{1}{\varepsilon^2} f'(\rho) > \\
&= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + < \overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho, \Delta\rho > - \frac{1}{\varepsilon^2} < \overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho, f'(\rho) > \\
&= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \int_\Omega (\overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho)\Delta\rho - \frac{1}{\varepsilon^2}\int_\Omega (\overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho) f'(\rho)
\end{aligned}$$

$$= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \sum_{i,j}\int_\Omega v_i \partial_i\rho\,\partial_{jj}\rho - \frac{1}{\varepsilon^2}\int_\Omega (\overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho) f'(\rho)$$

On peut alors utiliser une intégration par parties sur le second terme de la somme ce qui donne, si l'on néglige les termes de bord :

$$\begin{aligned}\partial_t(E(\rho)) &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \sum_{i,j}\int_\Omega \partial_j\left(v_i\partial_i\rho\right)\partial_j\rho - \frac{1}{\varepsilon^2}\int_\Omega (v\cdot\nabla\rho)f'(\rho)\\ &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \sum_{i,j}\int_\Omega \partial_j v_i\partial_i\rho\partial_j\rho + \int_\Omega v_i\partial_{ji}\rho\partial_j\rho - \frac{1}{\varepsilon^2}\int_\Omega (\overrightarrow{v}\cdot\nabla\rho)f'(\rho)\end{aligned}$$

On sait que l'on a $\partial i\left(\frac{\partial_j\rho}{2}\right)^2 = \partial_j\rho\,\partial_{ij}\rho = \partial_j\rho\,\partial_{ji}\rho$ d'après le théorème de Schwarz d'inversion des indices des dérivées partielles secondes. On a donc :

$$\sum_{i,j}\int_\Omega \partial_j v_i\partial_i\rho\partial_j\rho = \sum_{i,j}\int_\Omega v_i\partial i\left(\frac{\partial_j\rho^2}{2}\right) = \int_\Omega v\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2}\right)$$

On obtient alors :

$$\begin{aligned}\partial_t(E(\rho)) &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \sum_{i,j}\int_\Omega \partial_j v_i\partial_i\rho\partial_j\rho + \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2}\right) - \frac{1}{\varepsilon^2}\overrightarrow{v}\cdot(\nabla\rho f'(\rho))\\ &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \sum_{i,j}\int_\Omega \partial_j v_i\partial_i\rho\partial_j\rho + \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2}\right) - \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)\end{aligned}$$

où l'on a remarqué que l'on a l'égalité $\nabla\left(f(\rho)\right) = \nabla\rho f'(\rho)$. On peut alors conclure que :

$$\partial_t(E(\rho)) = -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \sum_{i,j}\int_\Omega \partial_j v_i\partial_i\rho\partial_j\rho + \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2} - \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)$$

Commencons tout d'abord par remarquer que dans le cas où le vecteur $\overrightarrow{v}$ est constant, on a alors $\partial_j v_i = 0$, mais aussi $\mathrm{div}(v) = 0$ ce qui donne encore une fois en intégrant par parties :

$$\partial_t(E(\rho)) = -|\nabla_\rho E_\rho|^2 - \int_\Omega \mathrm{div}(\overrightarrow{v})\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2} - \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right) = -|\nabla_\rho E_\rho|^2$$

On retrouve donc, dans le cas où le champ de vitesse $\overrightarrow{v}$ est constant, que l'énergie $E(\rho)$ est décroissante au cours du temps.
Dans le cas général où le champ de vitesse $\overrightarrow{v}$ n'est pas constant, commençons par remarquer par interversion des indices que l'on a :

$$\sum_{i,j}\int_\Omega \partial_j v_i \partial_i \rho \partial_j \rho = \sum_{i,j}\int_\Omega \partial_i v_j \partial_i \rho\, \partial_j \rho$$

On peut alors utiliser la demi-somme ce qui donne :

$$\partial_t(E(\rho)) = -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \sum_{i,j}\int_\Omega \left(\frac{\partial_i v_j + \partial_j v_i}{2}\right)\partial_i\rho\partial_j\rho + \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2} - \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)$$

En posant la matrice $D(\overrightarrow{v})$ dont le terme général est $(D(v))_{i,j} = \left(\frac{\partial_i v_j + \partial_j v_i}{2}\right)$, et la matrice $M(\rho)$ dont le terme général est $M(\rho)_{i,j} = \partial_i\rho\partial_j\rho$, on obtient alors :

$$\begin{aligned}\partial_t(E(\rho)) &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \int_\Omega \mathrm{tr}\left(D(\overrightarrow{v})M(\rho)\right) + \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2} - \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)\\ &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \int_\Omega \mathrm{tr}\left(\left(D(\overrightarrow{v}) - \mathrm{tr}\left(D(\overrightarrow{v})\right)I\right)M(\rho)\right) + \int_\Omega \mathrm{tr}\left(\mathrm{tr}\left(D(\overrightarrow{v})\right)M(\rho)\right)\\ &\quad + \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2} - \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)\end{aligned}$$

On note alors que la trace de la matrice $D(\overrightarrow{v})$ vérifie l'égalité $\mathrm{tr}\left(D(\overrightarrow{v})\right) = \mathrm{div}(\overrightarrow{v})$, et que la trace de la matrice $M(\rho)$ vérifie quand à elle $\mathrm{tr}(M(\rho) = |\nabla\rho|^2)$, ce qui entraîne donc que

$$\mathrm{tr}\left(\mathrm{tr}\left(D(\overrightarrow{v})\right)M(\rho)\right) = \mathrm{div}(\overrightarrow{v})\mathrm{tr}(M(\rho)) = \mathrm{div}(\overrightarrow{v})|\nabla\rho|^2$$

On obtient alors :

$$\begin{aligned}\partial_t(E(\rho)) = -|\nabla_\rho E_\rho|^2 &+ \int_\Omega \mathrm{tr}\left(\left(D(v) - \mathrm{div}(\overrightarrow{v})I\right)M(\rho)\right) + \int_\Omega \mathrm{div}(\overrightarrow{v})|\nabla\rho|^2\\ &+ \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2} - \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)\end{aligned}$$

En notant $D_{\mathrm{dev}}(\overrightarrow{v}) = D(\overrightarrow{v}) - \mathrm{div}(\overrightarrow{v})I$, que l'on nomme partie déviatorique de la matrice, et en utilisant une fois de plus une intégration par parties, on arrive à :

$$\begin{aligned}\partial_t(E(\rho)) &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \int_\Omega \mathrm{tr}\left(D_{\mathrm{dev}}(\overrightarrow{v})M(\rho)\right) - \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(|\nabla\rho|^2\right) + \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2} - \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)\\ &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \int_\Omega \mathrm{tr}\left(D_{\mathrm{dev}}(\overrightarrow{v})M(\rho)\right) - \int_\Omega \overrightarrow{v}\cdot\nabla\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2} + \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)\\ &= -|\nabla_\rho E_\rho|^2 + \int_\Omega \mathrm{tr}\left(D_{\mathrm{dev}}(\overrightarrow{v})M(\rho)\right) + \int_\Omega \mathrm{div}\left(\overrightarrow{v}\right)\left(\frac{|\nabla\rho|^2}{2} + \frac{1}{\varepsilon^2}f(\rho)\right)\end{aligned}$$

Ce résulat ne permet alors plus de garantir la décroissance de l'énergie dans le cas le

plus général où le champ de vitesse n'est plus un champ constant, à la différence de l'équation d'Allen-Cahn (1.5) qui dérivait du flot gradient (1.1).

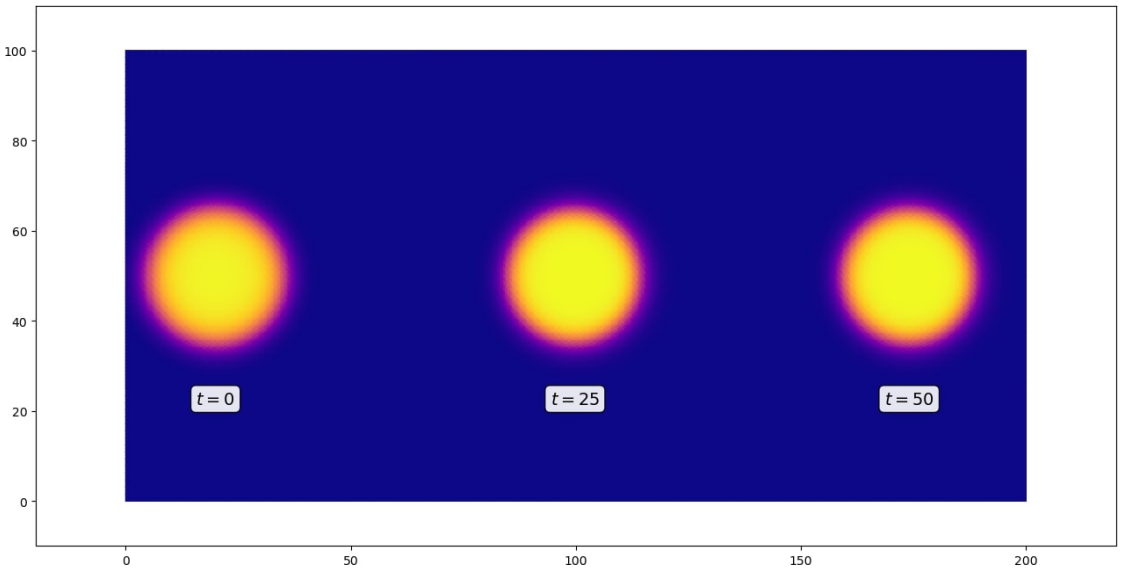


Figure 1.28. – Solution numérique, à plusieurs temps, de l'équation (1.10) pour un pas de temps $dt = 0.01$.

Nous pouvons donc faire une simulation de l'équation (1.10). On constate sur la Figure 1.28 que la solution est effectivement tranportée tout en préservant le volume initial grâce à l'action de la contrainte volumique, qui sont les effets des deux termes que nous avons ajouté dans l'équation d'Allen-Cahn.

Pour prendre en compte l'action du réseau d'actine, Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012 propose de coupler l'équation 1.10 à une équation modélisant l'orientation moyenne $\overrightarrow{p}$ du réseau d'actine. On a alors la vitesse de transport $v = v(\overrightarrow{p})$ qui dépend de cette nouvelle variable $\overrightarrow{p}$, et un sytème d'équation de la forme :

$$\partial_t \rho = D_\rho \Delta \rho - (1-\rho)(\delta[\rho] - \rho)\rho - \alpha \overrightarrow{p} \cdot (\nabla \rho) \tag{1.11a}$$

$$\partial_t \overrightarrow{p} = D_{\overrightarrow{p}} \Delta \overrightarrow{p} - \tau_1 \overrightarrow{p} - \tau_2 (1-\rho)^2 \overrightarrow{p} - \beta \nabla \rho - \gamma [\overrightarrow{p} \cdot (\nabla \rho)] \overrightarrow{p} \tag{1.11b}$$

On a vu dans la section 1.1.4 que l'adhésion joue un rôle important dans ces phénomènes de migration, Ziebert and Aranson 2013 complète le système 1.11 par la modélisation de l'évolution d'une variable A représentant les niveaux d'adhésion de la cellule :

$$\partial_t \rho = D_\rho \Delta \rho - (1-\rho)(\delta[\rho]-\rho)\rho - \alpha(A)\overrightarrow{p}\cdot(\nabla\rho) \tag{1.12a}$$

$$\partial_t \overrightarrow{p} = D_{\overrightarrow{p}} \Delta \overrightarrow{p} - \tau_1 \overrightarrow{p} - \tau_2 (1-\rho)^2 \overrightarrow{p} - \beta \frac{\nabla\rho}{\sqrt{1+\varepsilon|\nabla\rho|^2}} - \gamma[\overrightarrow{p}\cdot(\nabla\rho)]\overrightarrow{p} \tag{1.12b}$$

$$\partial_t A = D_A \Delta A + \rho a_0 |\overrightarrow{p}|^2 + a_{nl}\rho A^2 - sA^3 - d(|u|)A \tag{1.12c}$$

Ces deux modèles seront le point de départ de ce travail de thèse.

1.4. Résultats de la thèse

1.4.1. Discrétisation Volumes Finis de (1.11)

Dans le Chapitre 2, on se concentrera sur le système (1.11) (voir modèle Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012) en négligeant les effets de contractilité dû à la myosine de la cellule. On décrira un schéma numérique de type Volumes Finis pour approcher les solutions de ce système. Afin de pouvoir utiliser des maillages localement raffinés au voisinage du trajet de la cellule, nous opterons pour des techniques dites DDFV (Discrete Duality Finite Volume) Andreianov, Boyer, and Hubert 2006 que nous adapterons à l'approximation de ce système. Après avoir détaillé l'algorithme et notamment le nouvel opérateur gradient dans ce contexte, nous étudierons l'influence des différents paramètres du système sur la migration de la cellule.

Les paramètres de propulsion et de polymérisation de l'actine apparaîtront comme des facteurs cruciaux de la dynamique de migration cellulaire.

1.4.2. Prise en compte de l'impact de l'adhésion sur la polymérisation de l'actine

Dans le Chapitre 3, nous partirons du système (1.12) (voir modèle Ziebert and Aranson 2013). Dans leurs travaux, l'adhésion impacte la propulsion de la cellule via le terme de transport de l'équation champ de phase.

Grâce à la discrétisation expliquée dans le Chapitre 2, nous commencerons par simuler une batterie d'expériences numériques, et nous obtiendrons le premier résultat intéressant : pour des substrats présentant des gradients d'adhésion, une migration vers les zones de plus faibles adhésion, autrement dit une haptotaxie adhésive inverse.

Dans un second temps, nous étudierons l'impact que peut avoir aussi la dynamique d'adhésion sur la polymérisation de l'actine. Dans cette optique nous introduirons un couplage sur le terme de polymérisation dans l'équation de l'orientation moyenne du réseau d'actine. Nous obtiendrons alors un deuxième résulat : lorsque ce nouveau couplage est activé, et que l'on désactive le couplage en propulsion, les simulations montrent cette fois ci une migration vers les zones de plus fortes adhésion, c'est-à-dire une haptotaxie adhésive classique.

L'étude simultanée de ces deux couplages nous permettra finalement de reproduire tous les phénomènes haptotactiques, classique ou inverse, en fonction des paramètres choisis sur chacun des deux termes. Cela permettra de confirmer certaines des conclusions de Seveau de Noray 2022, enumérées dans la section 1.2. Notamment on remarquera une absence d'impact des vitesse et directivité de cellule pour l'haptotaxie inverse.

1.4.3. Un nouveau modèle prenant en compte les intégrines

Le modèle du Chapitre 3 présente certaines limites, car il n'a pas permis de reproduire la totalité des observations expérimentales de la Section 1.2. En particulier, nous n'avons trouvé aucun jeu de paramètres qui permette de reproduire le phénomène de rebond, que nous avons présenté dans la Figure 1.18.

Dans le Chapitre 4, nous proposerons un nouveau modèle qui prendra en compte de manière plus fine les interactions entre intégrines et ligands d'adhésion que nous avons décrit dans la Section 1.1.4. Au lieu de modéliser la densité d'adhésion, comme précedemment, nous modéliserons l'évolution de la quantité d'intégrines liées au substrat. Le nombre de liaisons possibles sera limité par la quantité de ligands disponibles sur le substrat. Cette quantité sera majorée par le nombre initial de ligands disponibles. Le niveau d'adhésion des bandes dépendront, comme dans les expériences de Luo, Seveau de Noray, Aoun, et al. 2020 et Seveau de Noray 2022, de ces quantités de ligand d'adhésion initiales. Dans ce nouveau modèle, les termes de propulsion et de polymérisation seront désormais modulés par la quantité d'intégrines liées.

Par des simulations de ce nouveau modèle, nous continuerons à observer les phénomènes d'haptotaxie adhésive classique et inverse. Le gros apport de cette approche sera de permettre de reproduire des rebonds cellulaires. Comme le modèle semble en adéquation avec un certain nombre d'observations expérimentales, on pourra étudier l'impact du profil de gradients d'adhésion sur les déplacements haptotactiques.
Les gradients d'adhésion correspondent à des cadres expérimentaux *in vivo* plus adéquats que les bandes.

2. Présentation du modèle Aranson-Ziebert et sa discrétisation volumes finis

Dans ce chapitre, nous allons étudier en détail le modèle Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012. Ce modèle a été initialement introduit dans le but de modéliser la migration des kératocytes, dont le mode de déplacement présente des similitudes avec les cellules amiboïdes. Nous nous concentrerons sur des dynamiques négligeant les effets de la contractilité, cadre correspondant aux expériences menées au LAI sur les lymphocytes T. Nous donnerons une présentation détaillée des méthodes volumes finis avec lesquelles nous avons discrétisé ces équations et leur apport dans ce cadre spécifique. Enfin nous compléterons cette étude du modèle par une analyse de l'influence des différents paramètres.

Sommaire

2.1. Présentation des équations du modèle 62
2.2. Discretisation par les méthode Discrete Duality Finite Volumes (DDFV) 64
2.2.1. Présentation des méthodes volumes finis 64
2.2.2. La méthode Discrete Duality Finite Volume 68
2.2.2.1. Introduction de la méthode DDFV 68
2.2.2.2. Constructions des maillages DDFV 69
2.2.2.3. Inconnues et opérateurs DDFV classiques 72
2.2.3. Discrétisation du modèle 73
2.2.3.1. Approximation du modèle 73
2.2.3.2. Discrétisation des termes de propulsion et de polymérisation 74
2.3. Simulation de référence 77
2.3.1. Choix du maillage 82
2.3.2. Sensibilité du modèle aux paramètres α_0 et β_0 83

2.1. Présentation des équations du modèle

Commençons par décrire le modèle de Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012. La première équation porte sur l'évolution de la variable champ de phase $\rho : \mathbb{R} \times \Omega \to \mathbb{R}$. C'est une équation d'Allen-Cahn avec un terme de conservation de la masse de la cellule dans $\delta[\rho]$ (voire section 1.3.3) à laquelle on rajoute un terme de transport lié au réseau d'actine. La deuxième équation porte sur l'évolution de $\overrightarrow{p} : \mathbb{R} \times \Omega \to \mathbb{R}^2$ qui représente l'orientation moyenne du réseau d'actine : localement cette variable vectorielle va nous donner une information sur l'orientation du champ d'actine ainsi que sur l'intensité de la polymérisation de celui-ci. Le système d'équations que l'on va étudier sur un domaine $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ (assez grand par rapport à la taille de la cellule) est le suivant pour $t > 0$ et $x \in \Omega$:

$$\begin{aligned}
\partial_t \rho &= D_\rho \Delta \rho - (1-\rho)(\delta[\rho] - \rho)\rho - v(\overrightarrow{p}) \cdot (\nabla \rho) && \text{(2.1a)} \\
\partial_t \overrightarrow{p} &= D_{\overrightarrow{p}} \Delta \overrightarrow{p} - \tau_1 \overrightarrow{p} - \tau_{1,\text{out}} (1-\rho)^2 \overrightarrow{p} - \beta_0 \nabla \rho && \text{(2.1b)} \\
\delta[\rho](t) &= \delta_0 + \mu \left(\int \rho(t,x,y) dx dy - \pi r^2 \right) && \text{(2.1c)}
\end{aligned}$$

avec, pour $x \in \partial\Omega$, des conditions aux limites de Dirichlet homogènes :

$$\rho(t,x) = 0, \qquad \overrightarrow{p}(t,x) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \tag{2.2}$$

et des conditions initiales :

$$\rho(0,x) = \rho_0(x), \qquad \overrightarrow{p}(0,x) = \overrightarrow{p}_0(x), \tag{2.3}$$

que nous repréciserons dans la Section 2.3.

L'évolution de la variable champ de phase est donnée par l'équation 2.1a, et le terme de contrainte volumique est quant à lui pris en compte dans l'équation 2.1c. Ici, la vitesse v du transport de la variable phase-field ρ est supposée être proportionnelle à ce champ d'orientation moyenne $\overrightarrow{p}$. On pose alors $v(\overrightarrow{p}) = \alpha_0 \overrightarrow{p}$, et cela modélise la poussée du champ d'actine contre la membrane dûe à l'action de la polymérisation. En ce sens, le vecteur $\alpha_0 \overrightarrow{p}$ peut aussi être interprété comme l'effet de la polymérisation de l'actine qu'on appelle communément *force de polymérisation de l'actine*. Les dynamiques d'adhésion cellulaire sont prises en compte de façon implicite dans ce terme. En effet, le fait que la cellule soit propulsée via l'action de la polymérisation sous-entend que l'actine a des points d'attache au substrat.

L'équation 2.1b décrit l'évolution de la variable $\overrightarrow{p}$. Elle se décompose en :

— un terme de diffusion $D_{\overrightarrow{p}} \Delta \overrightarrow{p}$,

— un terme prenant en compte la dépolymériastion de l'actine $-\tau_1 \overrightarrow{p}$,

— un terme dit *actif* $\beta\nabla\rho$, prenant en compte les effets de polymérisation de l'actine localisé à la membrane cellulaire i.e. dans les zones où $\nabla\rho$ est non nul,
— un terme $\tau_{1,out}(1-\rho)^2\overrightarrow{p}$ qui va atténuer le champ d'orientation moyenne de l'actine à l'exterieur de la cellule, c'est-à-dire dans la phase 0.

Ce dernier terme vient du fait qu'avec les méthodes champ de phase, nous ne disposons pas d'information sur le champ de vitesse à l'intérieur de la cellule, contrairement par exemple aux méthodes level-set qui permettent de transporter le matériel intra-cellulaire. Le choix classique utilisé avec la méthode champ de phase est, comme ici, de le supprimer artificiellement dans la phase correspondant au milieu extra-cellulaire. En effet le terme $\tau_{1,out}(1-\rho)^2\overrightarrow{p}$ est nul dans la phase $\rho = 1$ à l'intérieur de la cellule, et grand dans la phase $\rho = 0$ à l'extérieur de la cellule.

Notons que par rapport au modèle original de Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012, nous avons négligé deux termes. Le premier de ces termes est lié à la contractilité de la cellule : c'est un terme supplémentaire $-\sigma|\overrightarrow{p}|^2$ dans le terme $\delta[\rho]$ qui apparait dans l'équation d'Allen-Cahn. Ce terme agit sur la forme de la cellule, qui prend alors une forme de "croissant" d'autant plus marquée que le paramètre σ est élevé. Dans le cas des kératocytes, ce terme est donc tout à fait adéquat puisque de telles cellules ont effectivement cette forme très caractéristique. Cependant cette forme n'est plus adapté dans le cas de cellules amiboïdes comme les lymphocytes T.

Le deuxième terme négligé est un terme $-\gamma[\overrightarrow{p}\cdot\nabla\rho]\overrightarrow{p}$ dans l'équation d'évolution de $\overrightarrow{p}$. Il modélise l'action des moteurs de myosine qui brise la symétrie de l'orientation moyenne $\overrightarrow{p}$. Ces moteurs de myosine, très présents à l'arrière de la cellule, ont pour effet, comme on l'a vu dans la Figure 1.3, d'assembler les filaments d'actine dans une organisation en branchements anti-parallèles (les faisceaux contractiles) pour créer les fibres de stress, ce qui dégrade l'orientation de l'actine $\overrightarrow{p}$. Comme les lymphocytes T présentent peu de contractilité nous prendrons $\gamma = 0$ dans ce qui suit. On pourra voir dans l'Annexe A une étude numérique de ce paramètre.

2.2. Discretisation par les méthode Discrete Duality Finite Volumes (DDFV)

Le système (2.1) ainsi que tous les systèmes que nous allons développer dans cette thèse, sont des systèmes complexes d'équations faisant intervenir de nombreux couplages non linéaires et de ce fait, il est impossible de leur trouver des solutions explicites.

Les méthodes de champ de phase classiques dérivant d'une formulation variationnelle sont naturellement approchées par des méthodes éléments finis. Pour des modèles qui ne dérivent pas directement d'une énergie libre, comme le modèle (2.1), des méthodes différences finis ont été utilisées, notamment dans Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012. Pour notre part, nous allons chercher à approcher des solutions de ces systèmes par des méthodes dites volumes finis et plus précisément une famille de méthodes de type volumes finis appelées les méthodes DDFV (*Discrete Duality Finite Volume*) qui sont à la base de toutes les simulations numériques présentées dans ce travail de thèse. Ces méthodes vont nous permettre d'utiliser des maillages généraux et notamment des maillages cartésiens localement raffinés. Elles n'ont, à notre connaissance, pas été utilisées dans le cadre de la discrétisation de la migration cellulaire via des méthodes champ de phase. Par contre, elles ont été utilisées dans Tesson 2017 qui modélisait l'action des microtubules dans la migration cellulaire avec un formalisme level-set pour le suivi de l'interface membranaire, et une équation de Stokes pour décrire l'évolution du champ de vitesse de la cellule.

Nous présenterons dans ce qui suit les notations liées à ce type de discrétisation et nous préciserons les opérateurs discrets que nous avons utilisés. Nous décrirons pourquoi, dans le cadre spécifique de la migration cellulaire, ces méthodes ont été utiles en présentant certains maillages références ainsi que leur utilisation dans des exemples concrets, puis nous en déduirons une discrétisation du système (2.1) et présenterons les résultats numériques ayant servi à calibrer numériquement ces modèles. Les codes ont été réalisés à l'aide du language de programmation Python.

2.2.1. Présentation des méthodes volumes finis

Historiquement, les méthodes volumes finis ont été introduites dans les années 50 pour des domaines liés à l'ingénierie et à la mécanique des fluides.

L'intérêt de ces schémas est qu'ils assurent une conservation des propriétes physiques, telle que la conservation des flux. Les études théoriques de ces méthodes volumes finis ont été menées dès la fin des années 80 (Eymard, Gallouët, and Herbin 2000) pour des équations aux dérivées partielles de type laplacien et pour des lois de conservation hyperboliques.

Nous allons commencer par rappeler le principe des méthodes volumes finis "classiques" pour l'approximation d'une équation elliptique. Ces méthodes sont nommées TPFA pour "Two points Flux Approximation" ou aussi VF4 en français.

La méthode classique pour approcher une équation elliptique de la forme $Lu = f$ sur un domaine ouvert, borné et convexe Ω de $\mathbb{R}^2$ est la suivante : on se donne une partition de $\Omega = \cup_{K\in\mathcal{T}} K$ en volumes de contrôle (une famille de polygones, convexes, compacts non vides de $\mathbb{R}^2$) ainsi qu'une famille de points $(x_K)_{K\in\mathcal{T}}$, appelés centres du maillage, et on cherche à approcher la solution du problème u aux points x_K par u_K .

On commence par intégrer l'équation sur chaque volume de contrôle K :

$$\int_K Lu\,dx = \int_K f\,dx.$$

Lorsque L est un operateur de la forme $Lu = \mathrm{div}(\varphi(.,\nabla u))$ on peut utiliser la formule de Stokes et se ramener à approcher sur chaque arête $\sigma \in \partial K$ du maillage les flux normaux :

$$\int_K \mathrm{div}(\varphi(x,\nabla))\,dx = \sum_\sigma \int_\sigma \varphi(x,\nabla)\cdot \vec{n}_{K,\sigma}\,d\sigma$$

avec $\vec{n}_{K,\sigma}$ la normale à l'arête σ sortant de K.

Dans le cas de l'opérateur Laplacien $Lu = -\mathrm{div}(\nabla u)$, on obtient :

$$\int_K -\Delta u\,dx = \sum_\sigma \int_\sigma -\nabla u\cdot \vec{n}_{K,\sigma}\,d\sigma$$

Alors, en se basant sur une approche par dévelopement de Taylor à l'ordre 1, on constate que pour deux volumes de contrôle K et L partageant une arête $\sigma = K|L$ qui sépare ces deux volumes de contrôles, le terme $\nabla u\cdot \vec{\tau}_{KL}$ peut être approché sur l'arête σ par une formule à deux points donnée par $\frac{u(x_K)-u(x_L)}{d_{K,L}}$, où l'on a noté $\vec{\tau}_{K,L}$ le vecteur unitaire orienté de x_K vers x_L et $d_{K,L}$ la distance entre x_K et x_L :

$$\int_\sigma \nabla u\cdot \vec{\tau}_{K,L}\,d\sigma = |\sigma|\frac{u(x_K)-u(x_L)}{d_{K,L}} + \mathcal{O}(d_{K,L}). \tag{2.4}$$

Dès lors que $\vec{n}_{K,\sigma} = \vec{\tau}_{KL}$, i.e. satisfaisant la condition d'orthogonalité $[x_K, x_L] \perp \sigma$ (voir Figure 2.1), le développement de Taylor (2.4) permet d'obtenir une approximation consistante de la composante normale du gradient $\nabla u\cdot \vec{n}_{K,\sigma}$ de la solution sur chaque arête σ du maillage.

Lorsque l'on étudie des maillages cartésiens ou des maillages formés de triangles et que ces triangles ne sont pas trop applatis (tous leurs angles sont inférieurs à $\frac{\pi}{2}$), on peut définir une famille de points $(x_K)_K$ vérifiant cette condition d'orthogonalité. Les maillages sont alors dit admissibles.

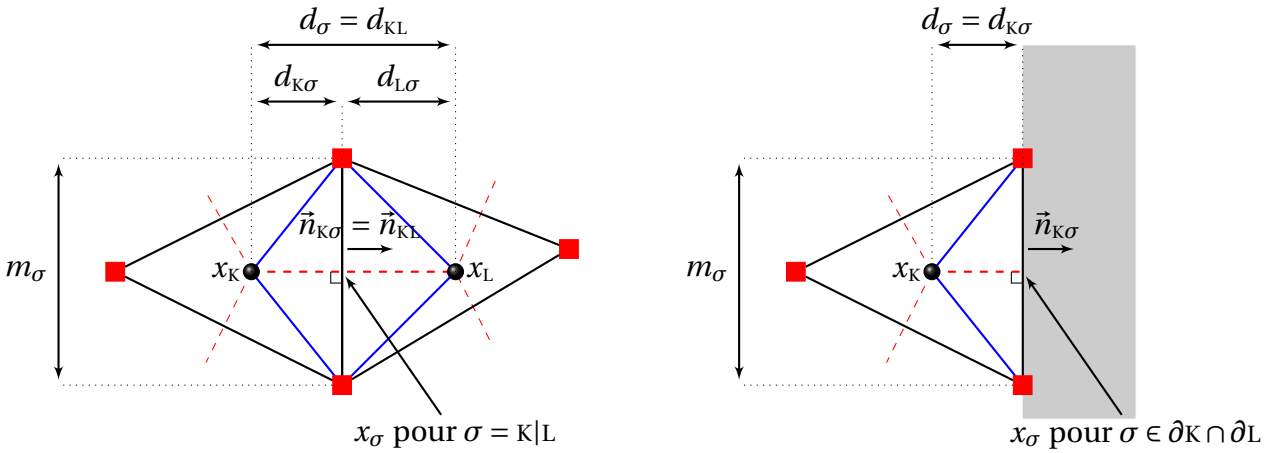


Figure 2.1. – Notation pour un maillage volumes finis respectant la condition d'orthogonalité

Pour de tels maillages admissibles, on peut alors écrire le schéma TPFA pour le problème Laplacien avec conditions aux limites de type Dirichlet homogène au bord sous la forme suivante :

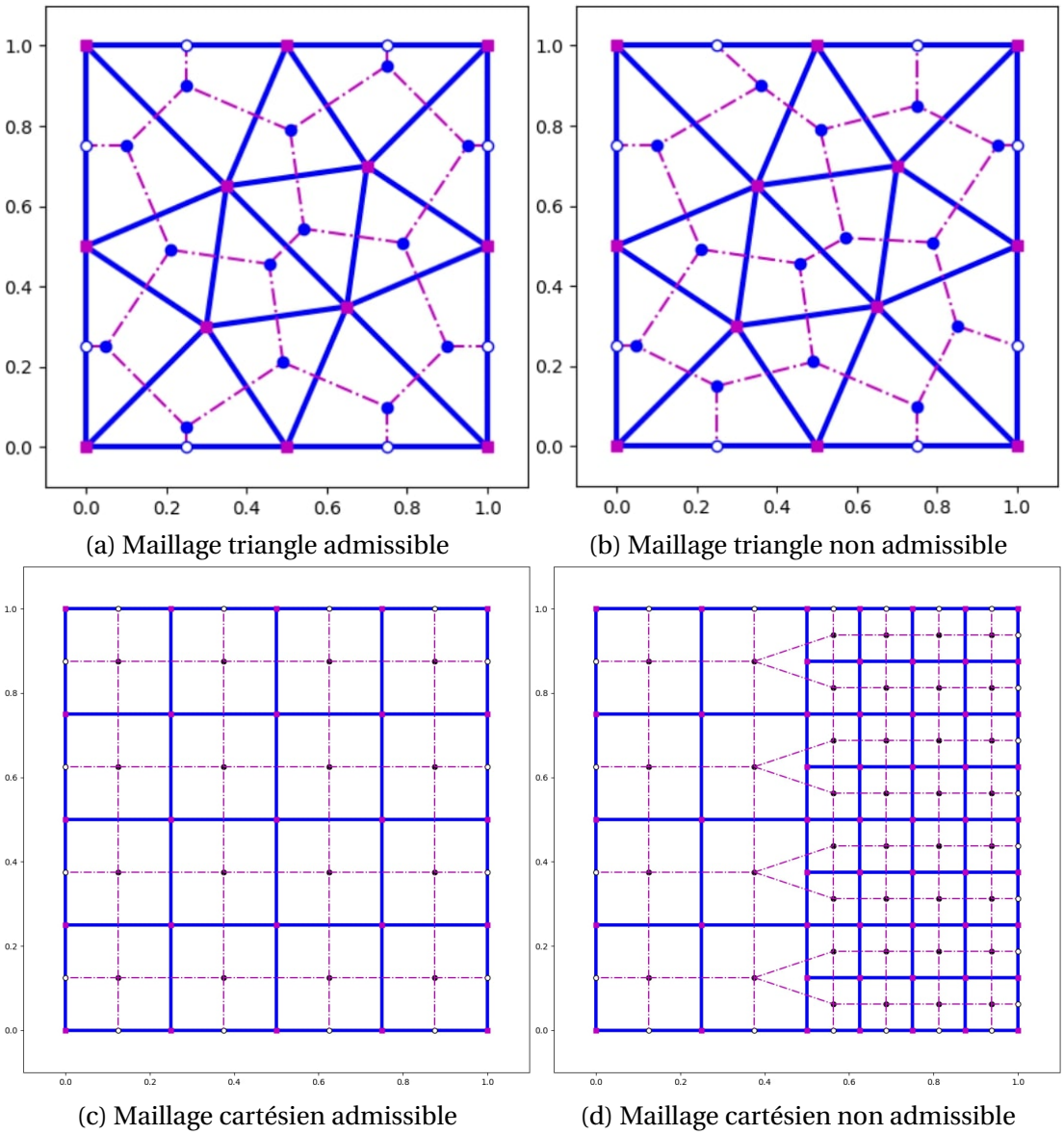
$$\sum_\sigma F_{K,\sigma} = \int_K f(x)dx,$$

avec :

$$F_{K,\sigma} = \begin{cases} |\sigma| \frac{u_K - u_L}{d_{K,L}} & \text{si } \sigma \subset \mathring{\Omega}, \\ |\sigma| \frac{u_K - 0}{d_{K,\sigma}} & \text{si } \sigma \subset \partial\Omega. \end{cases}$$

Pour des maillages plus généraux, il n'est pas toujours possible de contruire une telle famille de centres de mailles (x_K) vérifiant cette condition d'orthogonalité. Si le maillage est composé de triangles, on peut prendre comme centres de mailles les orthocentres des triangles K comme dans 2.2a, mais pour un choix de centres arbitraires le même maillage triangle ne vérifiera plus la condition d'orthogonalité comme dans 2.2b. Pour un maillage cartésien, on peut prendre pour centres de maille les centres de masse des volumes de contrôle, ce qui assure l'admissibilité du maillage comme dans le maillage 2.2c, mais les maillages cartésiens localement raffinés ne peuvent pas être rendus admissibles.

Dans certains problèmes issus de la physique ou de l'ingénierie, on peut être amené à créer un maillage pour plusieurs milieux, chacun des ces milieux étant maillés de façon indépendante. Ainsi on peut disposer d'un maillage admissible sur chacun des milieux mais qui ne sera pas toujours admissibles à la frontière entre eux. Dans 2.2d un exemple d'un tel maillage est présenté, et on remarque alors que dans ce cas la condition d'orthogonalité n'est pas satisfaite à l'interface entre les deux milieux.



(a) Maillage triangle admissible

(b) Maillage triangle non admissible

(c) Maillage cartésien admissible

(d) Maillage cartésien non admissible

Figure 2.2. – Exemple de maillages cartésiens admissibles et non admissibles

Dans le cas de l'étude de la migration cellulaire, il est particulièrement intéressant d'utiliser des maillages localement raffinés dans la zone où se déplace la cellule (voir Figure 2.3). En effet, notre approche consistera à placer une cellule dans un domaine assez grand par rapport à la taille de la cellule afin que la cellule reste loin des bords du domaine de calcul numérique, où l'on a prescrit des conditions de Dirichlet homogènes, mais sans que cela ait un vrai sens biologique pour la modélisation. Raffiner le domaine au voisinage du parcours de la cellule permet de diminuer significativement le coût de la résolution numérique de notre système d'équation. Dans la Figure 2.3 un exemple d'un tel maillage est présenté : son intérêt réside dans le fait d'ajouter des mailles dans la zone où l'on sait que va se déplacer la cellule, pour gagner en

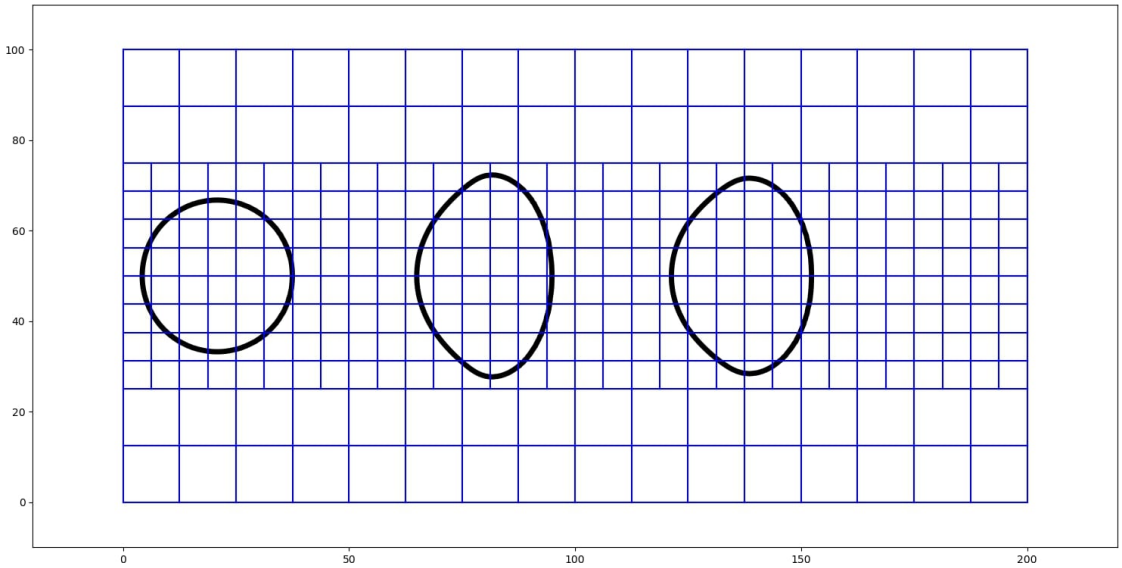


Figure 2.3. – Exemple cellule en mouvement sur un maillage localement raffiné au centre du domaine de discrétisation

précision à cet endroit tout en se permettant de ne pas avoir un trop grand nombre de mailles proche des bords du domaine, où l'on sait que la cellule ne va pas se déplacer. Par la suite nous prendrons des maillages beaucoup plus raffinés pour des besoins de précision numériques des simulations.
Pour de tels maillages, les schémas TPFA ne peuvent plus être utilisés car la condition d'orthogonalité n'est alors plus vérifiée. A la fin des années 1990, plusieurs types d'approches ont été proposées pour discrétiser des opérateurs elliptiques généraux sur des maillages non admissibles. La méthode Discrete Duality Finite Volume, developpée dans Hermeline 2003 et Domelevo and Omnes 2005, que nous allons utiliser dans la suite de cette thèse, est l'une d'entre elles, et nous allons la décrire dans la section suivante.

2.2.2. La méthode Discrete Duality Finite Volume

2.2.2.1. Introduction de la méthode DDFV

Nous avons vu précédemment que pour des maillages comme celui présenté dans 2.2d il n'existe pas de moyen de les rendre admissible, c'est-à-dire qu'on ne peut plus trouver une famille de centres $(x_K)_K$ qui vérifient la condition d'orthogonalité. L'approche TPFA qui consistait à approcher les flux normaux par un développement de Taylor comme dans (2.4) ne peut plus être appliquée ici car nous n'avons alors plus de colinéarité entre le vecteur normal $\overrightarrow{n}_{K,\sigma}$ et le vecteur $\overrightarrow{\tau}_{K,L}$.

La formule de Taylor (2.4) nous donne une bonne approximation de ∇u dans la direction $\overrightarrow{\tau}_{K,L}$. L'idée est ici alors d'approcher ∇u dans une direction complémentaire,

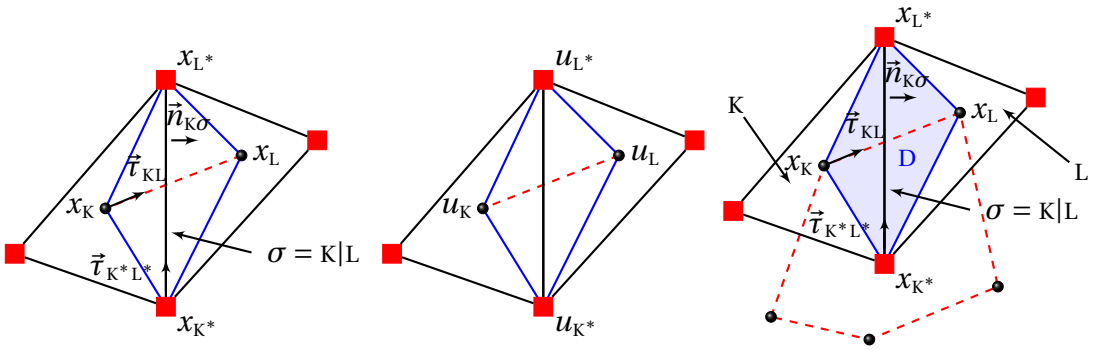


Figure 2.4. – Construction d'un maillage DDFV et notations générales

que nous noterons $\overrightarrow{\tau}_{K^*,L^*}$, afin de pouvoir reconstruire une approximation de ∇u dans toutes les directions au voisinage de l'arête σ.
L'arête σ est une direction naturelle. Notons x_{K^*} et x_{L^*} ses extrémités. Ainsi, $(x_{K^*})_{K^*}$ n'est rien d'autre que l'ensemble des sommets du maillages. Le principe de la méthode DDFV consiste alors à ajouter des inconnues $(u_{K^*})_{K^*}$ aux sommets du maillage, en plus des inconnues $(u_K)_K$ aux centres du maillage. A chacun de ces sommets x_{K^*} on associe un volume de contrôle K^*, que l'on appellera **maille duale** (voir maille rouge dans Figure 2.4) par opposition aux **mailles primales** (voir maille noire dans Figure 2.4) qui seront elles définies comme les volumes de contrôle associés aux centres du maillage. On intégrera les équations, non plus seulement sur chacune des mailles primales mais sur l'ensemble des mailles primales et duales.

Pour approcher le gradient ∇u on utilisera alors un développement de Taylor à l'ordre 1, d'une façon similaire à la méthode TPFA, dans les deux directions complémentaires $\overrightarrow{\tau}_{K,L}$ et $\overrightarrow{\tau}_{K^*,L^*}$, en utilisant le fait que :

$$\nabla u \cdot \overrightarrow{\tau}_{K,L} = \frac{u(x_K) - u(x_L)}{d_{KL}} + \mathcal{O}(d_{K,L})$$
$$\nabla u \cdot \overrightarrow{\tau}_{K^*,L^*} = \frac{u(x_{K^*}) - u(x_{L^*})}{d_{K^*L^*}} + \mathcal{O}(d_{K^*L^*}).$$

On peut alors définir un opérateur gradient discret constant sur des quadrilatères $(x_K, x_L, x_{K^*}, x_{L^*})$, que l'on appelera par la suite **mailles diamant** (voir la maille bleue dans la Figure 2.4).

2.2.2.2. Constructions des maillages DDFV

Commençons par nous donner un recouvrement du domaine Ω par des ouverts polygonaux disjoints contenus dans Ω tels que $\mathfrak{M} = (K)_{K\in\mathfrak{M}}$ et $\overline{\Omega} = \cup_{K\in\mathfrak{M}}\overline{K}$. L'ensemble $\mathfrak{M}$ est appellé **maillage primal**. On note $\partial\mathfrak{M}$ l'ensemble des arêtes des mailles primales de $\mathfrak{M}$ inclues dans $\partial\Omega$, que l'on considère comme des mailles dégénérées. Á

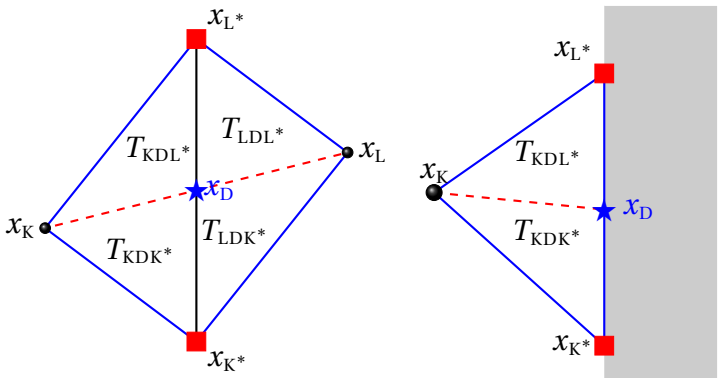


Figure 2.5. – Décomposition des diamants DDFV en quart de diamants

chaque $K \in \mathfrak{M} \cup \partial\mathfrak{M}$, on associe un point x_K appelé centre de $\mathfrak{M}$ et on note alors $X = \{x_K / K \in \mathfrak{M} \cup \partial\mathfrak{M}\}$.

On note ensuite $X^* = (x_{K^*})$ l'ensemble des sommets de $\mathfrak{M}$, que l'on décompose en $X^* = X^*_{int} \cup X^*_{ext}$, avec X^*_{int} l'ensemble des sommets intérieurs, et X^*_{ext} l'ensemble des sommets localisés sur le bord du domaine.

L'ensemble des arêtes du maillage $\mathfrak{M}$ est noté $\mathscr{E}$ et l'ensemble des arêtes d'une maille primale est noté $\mathscr{E}_K$. L'ensemble $\mathscr{E}$ se décompose en $\mathscr{E}_{int} \cup \mathscr{E}_{ext}$ de telle sorte que :

$$\begin{aligned} &\text{si } \sigma = [x_{K^*}, x_{L^*}] \in \mathscr{E}_{int}, \text{ alors } \sigma = K \cap L \text{ avec } K, L \in \mathfrak{M}, \\ &\text{si } \sigma = [x_{K^*}, x_{L^*}] \in \mathscr{E}_{ext} \text{ alors } \sigma \subset \partial\Omega. \end{aligned}$$

A chaque arête $\sigma \in \mathscr{E}$, on associe une maille D, dite maille diamant :

$$\begin{aligned} &\text{Si } \sigma \in \mathscr{E}_{int}, \text{ alors } D = (x_K, x_L, x_{K^*}, x_{L^*}) \text{ est un quadrilatère,} \\ &\text{Si } \sigma \in \mathscr{E}_{ext}, \text{ alors } D = (x_K, x_{K^*}, x_{L^*}) \text{ est un triangle.} \end{aligned}$$

L'ensemble $\mathfrak{D}$ de ces mailles est appelé **maillage diamant**. Il se décompose en $\mathfrak{D}_{int} \cup \mathfrak{D}_{ext}$. A chaque diamant $D \in \mathfrak{D}$, dont les diagonales sont les arêtes $\sigma = [x_{K^*}, x_{L^*}]$ et $\sigma^* = [x_K, x_L]$, on associe un point x_D appellé centre du diamant. Dans tout ce qui suit nous choisirons le milieu de l'arête σ. C'est la construction appelée barycentrique.
On peut alors décomposer chaque diamant intérieur $D \in \mathfrak{D}_{int}$ en quatre triangles et chaque diamant extérieur $D \in \mathfrak{D}_{ext}$ en deux triangles. Pour aller plus vite on parlera dans tout les cas de *quarts de diamants*. En utilisant, pour deux volumes de contrôle K et L, la notation $T_{KDK^*} = [x_K, x_D, x_{K^*}]$ pour ces triangles, ces deux décompositions s'écrivent $D = T_{KDK^*} \cup T_{KDL^*} \cup T_{LDK^*} \cup T_{LDL^*}$ si $D \in \mathfrak{D}_{int}$ et $D = T_{KDK^*} \cup T_{KDL^*}$ si $D \in \mathfrak{D}_{ext}$ (voir Figure 2.5).

On note alors pour chaque $K \in \mathfrak{M}$ l'ensemble $\mathfrak{D}_K = [D \in \mathfrak{D} / D \cap K \neq \emptyset]$ comme étant

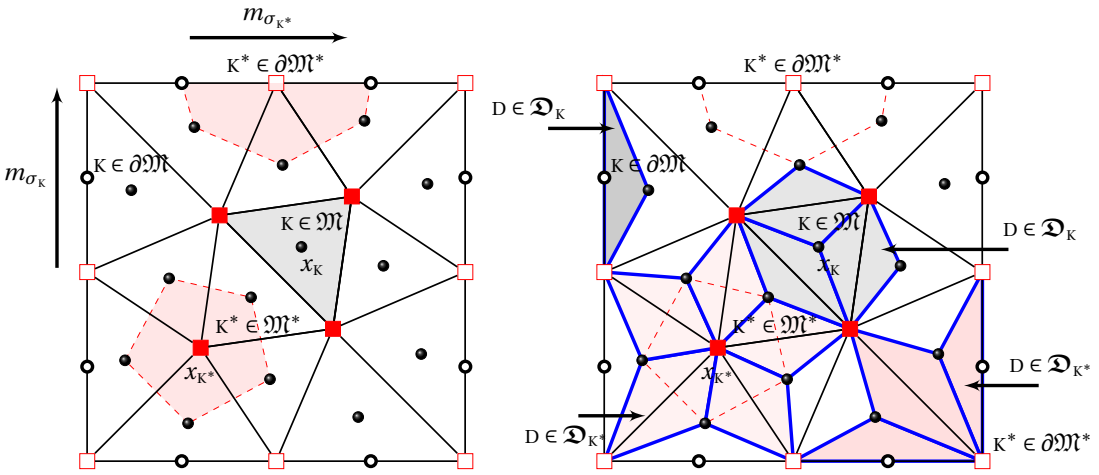


Figure 2.6. – Notations des maillages DDFV

l'ensemble des diamants d'intersection non vide avec la maille primale K. Chaque volume de contrôle $K \in \mathfrak{M}$ s'écrit alors :

$$K = \cup_{D \in \mathfrak{D}_K} (T_{KDK^*} \cup T_{KDL^*})$$

A chaque sommet x_{K^*} de X^* on associe une maille K^* (voir les polygones rouges dans la Figure 2.6), définie par :

$$K^* = \cup_{D \in \mathfrak{D}_{K^*}^{int}} (T_{K^*DK} \cup T_{K^*DL}) \cup_{D \in \mathfrak{D}_{K^*}^{ext}} T_{K^*DK}$$

où $\mathfrak{D}_{K^*} = [D \in \mathfrak{D} / D \cap K^* \neq \emptyset]$ l'ensemble des diamants dont un des sommets est (x_{K^*}), que l'on peut séparer en deux ensembles $\mathfrak{D}_{K^*}^{int} = \mathfrak{D}_K \cap \mathfrak{D}_{int}$ et $\mathfrak{D}_{K^*}^{ext} = \mathfrak{D}_K \cap \mathfrak{D}_{ext}$. Ces volumes de contrôle forment eux aussi une partition de Ω en ouverts polygonaux disjoints, et cet ensemble $\mathfrak{M}^* \cup \partial\mathfrak{M}^*$ est appelé **maillage dual**, avec $\mathfrak{M}^*$ l'ensemble des mailles duales associées aux sommets intérieurs et $\partial\mathfrak{M}^*$ l'ensemble des mailles associées aux sommets du bord. On notera enfin $\mathscr{E}^*$ l'ensemble des arêtes du maillage $\mathfrak{M}^*$, on note σ^* ses éléments, ainsi que $\mathscr{E}^*{}_{K^*}$ les arêtes d'une maille duale K^*.

Pour une maille K du maillage primal $\mathfrak{M}$, on notera m_K sa mesure de Lebesgue. Comme pour le schéma TPFA, les distances seront notés par $d_{K\sigma}$ pour la distance de x_K à l'arête σ, et d_{KL} pour la distance de x_K à x_L, tandis que les vecteurs normaux unitaires sortant seront encore notés $\overrightarrow{n_{K\sigma}}$ pour le vecteur unitaire normal à σ sortant de K, et $\overrightarrow{n_{KL}}$ le vecteur unitaire normal à σ orienté de K vers L. On utilisera de plus les notations $\vec{N}_{KL} = m_\sigma \overrightarrow{n_{KL}}$ et $\vec{N}_{K^*L^*} = m_\sigma \overrightarrow{n_{K^*L^*}}$. La mesure d'une maille K^* du maillage dual sera notée m_{K^*}, et la mesure d'une maille D du maillage diamant $\mathfrak{D}$ sera notée m_D. On désignera enfin par m_σ la mesure d'une arête σ de $\mathscr{E}$.

On définit enfin **le maillage DDFV** par l'ensemble $\mathscr{T} = \mathfrak{M} \cup \mathfrak{M}^* \cup \partial\mathfrak{M} \cup \partial\mathfrak{M}^*$.

2.2.2.3. Inconnues et opérateurs DDFV classiques

On commence par définir $u^\tau \in \mathbb{R}^{\mathcal{T}}$ par :

$$u^\tau = (u_C)_{C\in\mathcal{T}} = \left((u_K)_{K\in\mathfrak{M}\cup\partial\mathfrak{M}}, (u_{K^*})_{K^*\in\mathfrak{M}^*\cup\partial\mathfrak{M}^*}\right)$$

et $\zeta^{\mathfrak{D}} \in \mathbb{R}^{\mathfrak{D}}$ par :

$$\zeta^{\mathfrak{D}} = (\zeta_D)_{D\in\mathfrak{D}}$$

afin d'introduire les différents opérateurs DDFV.

Définition 2.2.1 (**Opérateur de divergence discrète**)**.**

L'opérateur de divergence discrète *est défini comme :*

$$\left\{\begin{array}{rcl} div^{\mathcal{T}} : \mathbb{R}^{\mathfrak{D}} & \longrightarrow & \mathbb{R}^{\mathcal{T}} \\ \zeta^{\mathfrak{D}} = (\zeta_D)_{D\in\mathfrak{D}} & \longmapsto & \left(\left(div^K \xi^{\mathfrak{D}}\right)_{K\in\mathfrak{M}\cup\partial\mathfrak{M}}, \left(div^{K^*}\xi^{\mathfrak{D}}\right)_{K^*\in\mathfrak{M}^*\cup\partial\mathfrak{M}^*}\right) \end{array}\right.$$

qui s'écrit aussi respectivement sur les maillages primal et dual par :

$$div^K \xi^{\mathfrak{D}} = \frac{1}{m_K} \sum_{D\in\mathfrak{D}_K} \xi_D \cdot \vec{N}_{KL},\ \forall K \in \mathfrak{M}, \quad div^K \xi^{\mathfrak{D}} = 0,\ \forall K \in \partial\mathfrak{M}$$
$$div^{K^*} \xi^{\mathfrak{D}} = \frac{1}{m_{K^*}} \sum_{D\in\mathfrak{D}_{K^*}} \xi_D \cdot \vec{N}_{K^*L^*},\ \forall K^* \in \mathfrak{M}^* \cup \partial\mathfrak{M}^*$$

Rappelons que dans le cas continu, la formule de Green s'écrit :

$$\int_C \mathrm{div}\zeta = \int_{\partial C} \zeta \cdot \vec{n}_{C,\sigma} = \sum_{\sigma\in\mathcal{E}_C} \int_\sigma \zeta \cdot \vec{n}_{C\sigma} = \sum_{\sigma\in\mathcal{E}_C} \zeta \cdot \vec{N}_{C\sigma}$$

Cet opérateur est donc une extension naturelle de la divergence continue.

Définition 2.2.2 (**Opérateur gradient discret**)**.**

L'opérateur gradient discret *est défini comme suit :*

$$\left\{\begin{array}{rcl} \nabla^{\mathfrak{D}} : \mathbb{R}^{\mathcal{T}} & \longrightarrow & \mathbb{R}^{\mathfrak{D}} \\ u^\tau = (u_C)_{C\in\mathcal{T}} & \longmapsto & (\nabla_D u^\tau)_{D\in\mathfrak{D}}, \end{array}\right.$$

avec :

$$\nabla_D u^\tau := \frac{1}{2m_D}\left((u_L - u_K)\vec{N}_{KL} + (u_{L^*} - u_{K^*})\vec{N}_{K^*L^*}\right),$$

pour tout $D = (K, L, K^*, L^*) \in \mathfrak{D}$.

De ces opérateurs dérive la propriété fondamentale de dualité discrète qui donne son nom à la méthode DDFV.

Lemme 2.2.3 (Propriété de dualité discrète).

Pour tout $u^\tau \in \mathbb{R}^{\mathcal{T}}$, tel que pour tout C dans $\partial\mathfrak{M} \cup \partial\mathfrak{M}^*$ on ait $u_C = 0$, et pour tout $\xi^{\mathfrak{D}} \in \mathbb{R}^{\mathfrak{D}}$, on a :

$$(div^{\mathcal{T}}\, \xi^{\mathfrak{D}}, u^\tau)_{\mathcal{T}} = -(\xi^{\mathfrak{D}}, \nabla^{\mathfrak{D}} u^\tau)_{\mathfrak{D}},$$

où l'on définit:

$$(v^\tau, u^\tau)_{\mathcal{T}} := \frac{1}{2}\left(\sum_{K\in\mathfrak{M}} m_K v_K u_K + \sum_{K^*\in\mathfrak{M}^*} m_{K^*} v_{K^*} u_{K^*}\right),$$

et

$$(\xi^{\mathfrak{D}}, \eta^{\mathfrak{D}})_{\mathfrak{D}} := \sum_{D\in\mathfrak{D}} m_D \xi_D \cdot \eta_D.$$

2.2.3. Discrétisation du modèle

On se donne une discrétisation en temps à pas constant dt par $t_n = n$dt. On approche les inconnues ρ, $\vec{p} = \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}$ sur le maillage DDFV $\mathcal{T} = \mathfrak{M} \cup \mathfrak{M}^* \cup \partial\mathfrak{M} \cup \partial\mathfrak{M}^*$. On note pour une maille $C \in \mathcal{T}$:

— $\rho^{\tau,n} = (\rho_C^n)_{C\in\tau}$,
— $\vec{p}^{\,\tau,n} = \begin{pmatrix} u^{\tau,n} \\ v^{\tau,n} \end{pmatrix} = \left(\begin{pmatrix} u_C^n \\ v_C^n \end{pmatrix}\right)_{C\in\tau}$

l'approximation des inconnues au temps t_n.

2.2.3.1. Approximation du modèle

On utilise une discrétisation semi implicite en temps et DDFV en espace de chacune des équations du système (2.1). On obtient pour tout $C \in \mathfrak{M} \cup \mathfrak{M}^*$:

$$\begin{aligned}
\frac{\rho_C^{n+1} - \rho_C^n}{\Delta t} &= D_\rho \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} \rho^{\tau,n+1}\right)_C - \rho_C^n (1-\rho_C^n)(\delta[\rho^n] - \rho_C^n) \\
&\quad -\alpha_0 \vec{p}_C^{\,n} \cdot (\nabla^\tau \rho^{\tau,n})_C && \text{(2.5a)} \\
\frac{u_C^{n+1} - u_C^n}{\Delta t} &= D_\rho \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} u^{\tau,n+1}\right)_C - \tau_1 u_C^n - \tau_{1,\mathrm{out}} (1-u_C^n)^2 u_C^n \\
&\quad -\beta_0 \left(\nabla^\tau \rho^{\tau,n}\right)_C && \text{(2.5b)} \\
\frac{v_C^{n+1} - v_C^n}{\Delta t} &= D_\rho \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} v^{\tau,n+1}\right)_C - \tau_1 v_C^n - \tau_{1,\mathrm{out}} (1-v_C^n)^2 v_C^n \\
&\quad -\beta_0 \left(\nabla^\tau \rho^{\tau,n}\right)_C && \text{(2.5c)}
\end{aligned}$$

où l'on a approché $\delta[\rho]$ par :

$$\delta[\rho^n] = \frac{1}{2} + \frac{\mu}{2}\left(\sum_{K\in\mathfrak{M}} m_K \rho_K^n + \sum_{K^*\in\mathfrak{M}^*\cup\partial\mathfrak{M}^*} m_{K^*}\rho_{K^*}^n\right)$$

Ce schéma est de plus complété par des conditions de Dirichlet homogène sur le bord du domaine qui s'écrivent pour tout $C \in \partial\mathfrak{M}\cup\partial\mathfrak{M}^*$:

$$\rho_C^n = 0, \quad u_C^n = 0, \quad v_C^n = 0. \tag{2.6}$$

On voit dans cette discrétisation que l'on a eu besoin d'introduire un nouvel opérateur gradient ∇^τ qui sera défini sur chaque mailles primales et duales dans le passage qui suit.

2.2.3.2. Discrétisation des termes de propulsion et de polymérisation

On a vu que les termes actifs présents dans notre système d'équation, c'est-à-dire le terme de propulsion $\alpha_0\overrightarrow{p}\cdot\nabla\rho$ ainsi que le terme de polymérisation $\beta_0\nabla\rho$, nécessitent la discrétisation du terme gradient $\nabla\rho$ sur les mailles primales et duales $C \in \mathfrak{M}\cup\mathfrak{M}^*$, et non plus seulement sur les mailles diamants comme c'est le cas pour l'opérateur gradient discret.

Définition 2.2.4 (**Gradient discret reconstitué**)**.**

On définit l'opérateur gradient reconstitué sur $\mathbb{R}^{\mathcal{T}}$ de la façon suivante :

$$\begin{cases} \nabla^{\mathcal{T}} : & \mathbb{R}^{\mathcal{T}} & \longrightarrow & \mathbb{R}^{\mathcal{T}} \\ & u^\tau = (u_C)_{C\in\mathcal{T}} & \longmapsto & \left(\frac{1}{m_C}\sum_{D\in\mathfrak{D}_C}\nabla_D u^\tau m_{C\cap D}\right)_{C\in\mathcal{T}} \end{cases}$$

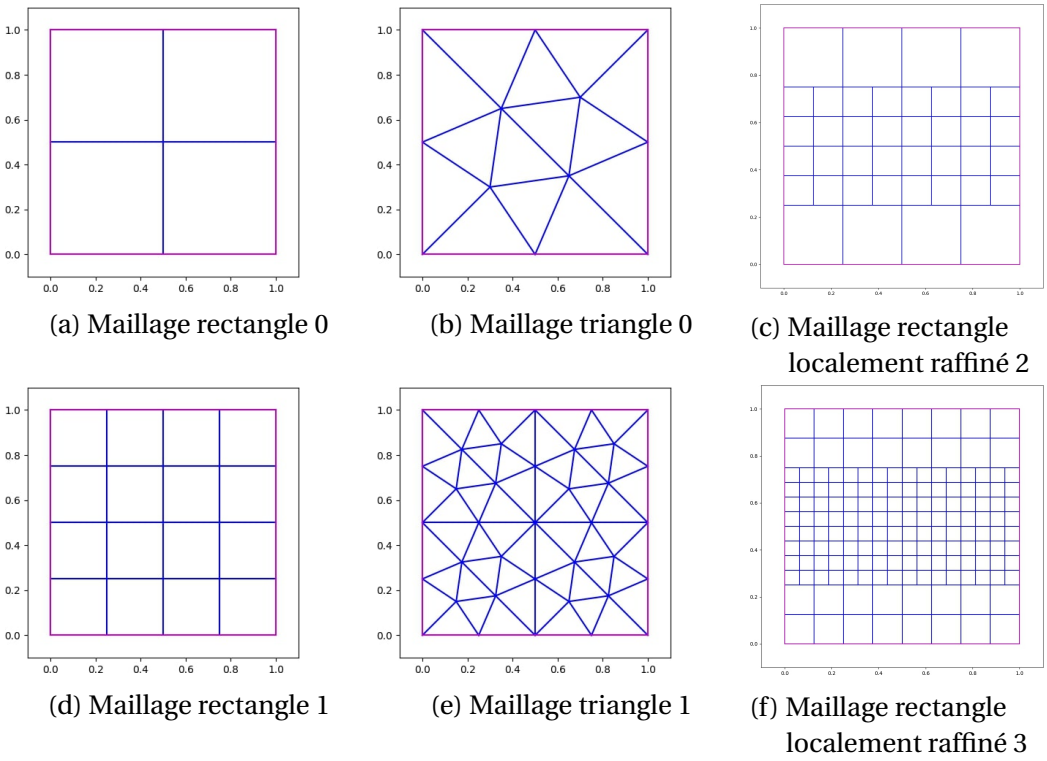
Cette reconstitution qui consiste à faire une moyenne pondérée sur chaque quart de diamant, permet ici une approche précise sur l'approximation du gradient, permettant de bénéficier du fait que l'on discrétise sur deux maillages : le maillage primal et le maillage dual.
Nous avons vérifié la consistance de ce nouvel opérateur gradient en traçant les courbes d'erreur pour la norme discrète L^2 pour des fonctions classiques. On rapelle la définition de ces normes :

Définition 2.2.5 (**Normes L^2 discrète**)**.**

Soit $u^\tau \in \mathbb{R}^{\mathcal{T}}$. On définit la norme L^2 discrète comme :

$$||u^\tau||_{0,\mathcal{T}} = \left(\frac{1}{2}\sum_{C\in\mathcal{T}} m_C|u_C|^2\right)^{\frac{1}{2}} = \left(u^\tau, u^\tau\right)_{\mathcal{T}}$$

Soit $U^\tau \in (\mathbb{R}^{\mathcal{T}})^2$. Sa norme L^2 discrète est définie comme :



(a) Maillage rectangle 0 (b) Maillage triangle 0 (c) Maillage rectangle localement raffiné 2

(d) Maillage rectangle 1 (e) Maillage triangle 1 (f) Maillage rectangle localement raffiné 3

Figure 2.7. – Maillages utilisés pour les tests numériques.

$$||U^\tau||_{0,\mathscr{T}} = \left(\frac{1}{2}\sum_{C\in\mathscr{T}} m_C ||U_C||_2^2\right)^{\frac{1}{2}}$$

Les différents maillages que nous allons utiliser par la suite étant structurellement différents, nous allons définir un paramètre de taille qu'on appellera *pas du maillage* permettant de les comparer :

$$h = \sqrt{\max_{D\in\mathfrak{D}} m_D}$$

Pour mener à bien les tests numériques sur ce terme gradient, nous allons utiliser trois types de maillage : le maillage rectangle, le maillage rectangle localement raffiné et le maillage triangle. Le maillage rectangle et le maillage rectangle localement raffiné sont des maillages cartésiens et sont identiques dans la zone centrale du domaine de discrétisation, mais présentent une différence sur les zones supérieures et inférieures du domaine qui correspondent à une version plus grossière du même maillage dans le cas du localement raffiné. Dans la Figure 2.7, les différents maillages sont présentés à leur niveau de raffinement le plus grossier et pour le premier niveau de raffinement. Par la suite les tests seront menés sur plusieurs raffinement de maillage, chacun de ces raffinements ayant un pas de maillage divisé par 2.

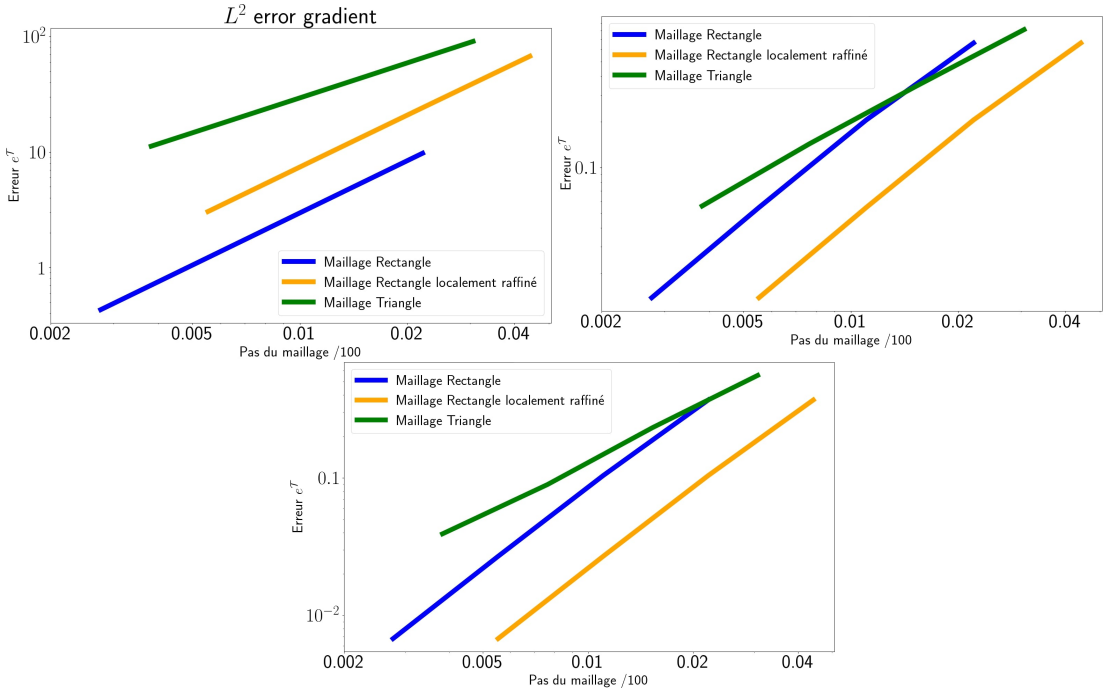


Figure 2.8. – Courbe de la norme discrète L^2 de $e^{\mathcal{T}}$ en fonction du pas du maillage h pour les trois familles de maillage Rectangle (bleu), Triangle (vert) et Rectangle localement raffiné (orange). Les trois graphiques correspondent successivement aux trois fonctions u définies dans le Tableau 2.2

Posons maintenant $\overline{\nabla^{\mathcal{T}} u} = \left((\nabla u(x_{\mathrm{K}}))_{\mathrm{K}\in\mathfrak{M}}), (\nabla u(x_{\mathrm{K}^*})_{\mathrm{K}^*\in\mathfrak{M}^*}\right)$. On introduit l'erreur du gradient par :

$$e^{\mathcal{T}} = \nabla^{\mathcal{T}} u^{\tau} - \overline{\nabla^{\mathcal{T}} u}$$

Dans la Figure 2.8 la norme L^2 discrète de l'erreur $e^{\mathcal{T}}$ a été tracée en fonction du pas du maillage (mis à l'échelle), pour les trois familles de maillages présentées au préalable, et les trois fonctions u présentées dans la Table 2.2. On observe un ordre de convergence de 1.5 pour la fonction polynomiale sur les maillages Rectangles, et de 1 sur les maillages triangles. Dans le cas des deux autres fonctions qui sont proches de 0 au bord du domaine, l'ordre de convergence est très proche d'un ordre 2 sur les maillages Rectangle (y compris sur les maillages localement raffinés), et environ de 1.3 dans le cas des maillages triangles. Cela justifie alors l'utilisation de maillages Rectangle, voire de maillages localement raffinés lorsque le contexte le permet.

Niveau de raffinement	0	1	2	3	4	5	6	7
Maillage Rectangle								
Pas du maillage /100	0.3536	0.1768	0.0884	0.0442	0.0221	0.0110	0.0055	0.0028
Nbre de mailles primales	4	16	64	256	1024	4096	16384	65536
Nbre de mailles duales	9	25	81	289	1089	4225	16641	66049
Maillage Triangle								
Pas du maillage /100	0.2415	0.1225	0.0612	0.0306	0.0153	0.0076	0.0038	0.0019
Nbre de mailles primales	14	56	224	896	3584	14336	57344	229376
Nbre de mailles duales	12	37	129	481	1857	7297	28929	115201
Maillage Rectangle Localement Raffiné								
Pas du maillage /100	x	x	0.1768	0.0884	0.0442	0.0221	0.0110	0.0055
Nbre de mailles primales	x	x	40	160	640	2560	10240	40960
Nbre de mailles duales	x	x	55	189	696	2673	10465	41409

Table 2.1. – Tableau récapitulatif du nombres de mailles primales et duales, et du pas du maillages, pour les différentes familles de maillages (rectangle, triangle et rectangle localement raffinés et plusieurs niveau de raffinement

2.3. Simulation de référence

Le schéma DDFV (2.5) qui a été établi dans les sections précédentes nous permet de mener des simulations numériques sur le système d'équation (2.1). À l'image de ce qui a été proposé dans (1.3.3), nous proposons pour effectuer les simulations numériques de prendre pour la variable champ de phase la condition initiale :

$$\rho_0(x,y) = \frac{1}{2}\left(1 - \tanh\left(\kappa\left((x-x_0)^2 + (y-y_0)^2 - r_0^2\right)\right)\right)$$

que l'on a représentée dans la Figure 1.22b. Pour la condition initiale de l'orientation moyenne du réseau d'actine, nous utiliserons un champ de vecteur constant à l'intérieur de la cellule :

Fonction u	Pente de la courbe d'erreur L^2
Maillage Rectangle	
x^2+y^2	1.5
$e^{-\left(\left(\frac{x-50}{3}\right)^2+\left(\frac{y-50}{3}\right)^2\right)}$	1.9493
$\frac{1}{2}\left(1+th\left(\frac{1}{100}\left((x-50)^2+(y-50)^2-15^2\right)\right)\right)$	1.9682
Maillage Rectangle Localement Raffiné	
x^2+y^2	1.4931
$e^{-\left(\left(\frac{x-50}{3}\right)^2+\left(\frac{y-50}{3}\right)^2\right)}$	1.9493
$\frac{1}{2}\left(1+th\left(\frac{1}{100}\left((x-50)^2+(y-50)^2-15^2\right)\right)\right)$	1.9681
Maillage Triangle	
x^2+y^2	1.0046
$e^{-\left(\left(\frac{x-50}{3}\right)^2+\left(\frac{y-50}{3}\right)^2\right)}$	1.3168
$\frac{1}{2}\left(1+th\left(\frac{1}{100}\left((x-50)^2+(y-50)^2-15^2\right)\right)\right)$	1.2824

Table 2.2. – Pentes des courbes d'erreur L^2 pour les différentes fonctions u et famille de maillage de la Figure 2.8.

$$\overrightarrow{p_0}(x,y)=\begin{cases}\begin{pmatrix}1\\0\end{pmatrix} \text{ si } \rho_0(x,y)\neq 0\\ \begin{pmatrix}0\\0\end{pmatrix} \text{ si } \rho_0(x,y)=0\end{cases}$$

orienté selon l'axe x dans la direction vers laquelle la cellule va se diriger dans les simulations, et qui est nul en dehors de la cellule au temps initial.

Paramètre	Valeur	
D_ρ	1	Diffusion de ρ
$D_{\overrightarrow{p}}$	0.2	Diffusion de $\overrightarrow{p}$
κ	0.01	Epaisseur initiale de la cellule
(x_0,y_0)	(20,50)	Position initiale du centre de masse de la cellule
r_0	15	Rayon initial de la cellule
τ_1	0.1	Dépolymérisation/dégradation de $\overrightarrow{p}$ à l'intérieur de la cellule
$\tau_{1,\text{out}}$	0.4	Dépolymérisation/dégradationde $\overrightarrow{p}$ à l'extérieur de la cellule
α_0	3	Coefficient de propulsion de la cellule
β_0	1.5	Coefficient de polymérisation de l'actine

Table 2.3. – Table des paramètres du modèle (2.1)

Les paramètres du modèle que nous allons utiliser sont récapitulées dans le tableau

2.3. Ces paramètres sont adaptés de Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012, et nous fixerons pour le moment le paramètre de propulsion $\alpha_0 = 3$ et le paramètre de polymérisation $\beta = 1.5$. Nous serons amenés par la suite à les faire varier. Le pas de temps de discrétisation sera toujours pris par la suite comme étant dt = 0.01. Nous utiliserons ici le maillages Rectangle localement raffiné avec le raffinement 6.

Les Figures 2.9 et 2.11 font apparaître clairement deux étapes. En effet, on observe tout d'abord dans la Figure 2.9 une phase de déformation de la condition initiale circulaire, dont le sens du déplacement a été impulsé au préalable par le choix de la condition initale sur le réseau moyen d'actine $\overrightarrow{p}_0$.

Cette déformation se déroule jusqu'à ce que la cellule atteigne une forme polarisée dans 2.9d. A partir de cette forme polarisée, la cellule suit ensuite un déplacement persistant le long d'un axe horizontal, comme on le voit dans la Figure 2.11, tout en conservant essentiellement la même forme. Sur les Figures 2.9 et 2.11, nous traçons seulement la variable ρ qui permet une localisation de la cellule en chaque instant. On peut ajouter à cette simulation une représentation de l'orientation moyenne du réseau d'actine, comme dans la Figure 2.12. Ce champ de vecteur est alors représenté par des flèches qui portent plusieurs informations : l'orientation du réseau des filaments d'actine est donnée par l'orientation des différentes flèches, et l'épaisseur et la longueur des flèches qui nous donnent une information sur les zones où le champ d'actine est plus ou moins polymérisé. Le champ $\overrightarrow{p}$ qui initialement était constant à l'intérieur de la cellule, évolue au cours du temps pour donner un champ de vecteur localisé à l'avant de la cellule.
Pour corroborer ces observations, nous avons tracé dans la Figure 2.10 la vitesse du centre de masse de la cellule, centre de masse que nous avons défini comme étant $(x_{cen}(t), y_{cen}(t))$ avec :

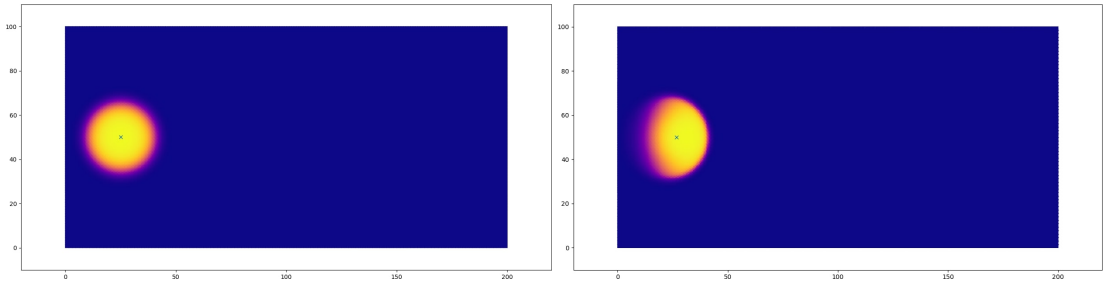
$$x_{cen}(t) = \frac{\int_\Omega x\,\rho(t,X)\,dX}{\int_\Omega \rho(t,X)} \qquad y_{cen}(t) = \frac{\int_\Omega y\,\rho(t,X)\,dX}{\int_\Omega \rho(t,X)}$$

dont on approche chacune des coordonnées à l'instant t_n dans le formalisme DDFV. En notant les centres du maillage $x_K = (\overline{x}_K, \overline{y}_K)$ et les sommets du maillage $x_{K^*} = (\overline{x}_{K^*}, \overline{y}_{K^*})$ on les approche de la façon suivante :

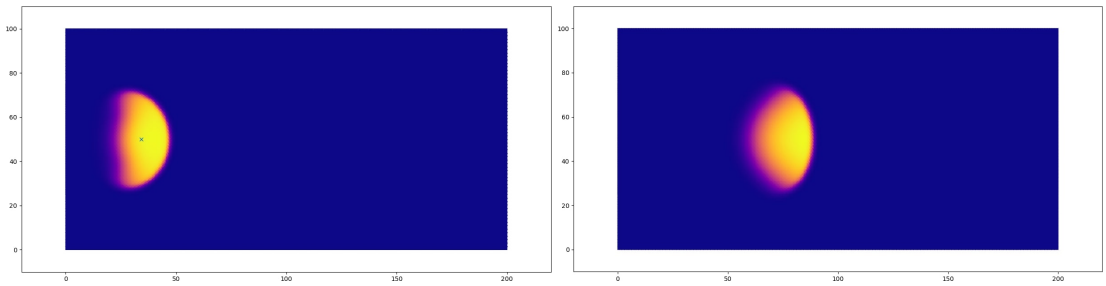
$$x^n_{cen} = \frac{1}{2}\frac{\sum_{K\in\mathfrak{M}} m_K\,\overline{x}_K\,\rho^n_K}{\sum_{K\in\mathfrak{M}} m_K\,\rho^n_K} + \frac{1}{2}\frac{\sum_{K^*\in\mathfrak{M}^*} m_{K^*}\,\overline{x}_{K^*}\,\rho^n_{K^*}}{\sum_{K^*\in\mathfrak{M}^*} m_{K^*}\,\rho^n_{K^*}}$$

$$y^n_{cen} = \frac{1}{2}\frac{\sum_{K\in\mathfrak{M}} m_K\,\overline{y}_K\,\rho^n_K}{\sum_{K\in\mathfrak{M}} m_K\,\rho^n_K} + \frac{1}{2}\frac{\sum_{K^*\in\mathfrak{M}^*} m_{K^*}\,\overline{y}_{K^*}\,\rho^n_{K^*}}{\sum_{K^*\in\mathfrak{M}^*} m_{K^*}\,\rho^n_{K^*}}$$

On retrouve les deux phases décrites précédemment avec une phase de déformation correspondant à de grandes variations dans la courbe de vitesse jusqu'à un temps à laquelle la vitesse de la cellule va se stabiliser (voir ligne rouge dans la Figure 2.10).



(a) $t = 0$ (b) $t = 5$



(c) $t = 10$ (d) $t = 45$

Figure 2.9. – Phase de déformation de la solution initiale pour un pas de temps dt = 0.01 et avec $\alpha = 3$ et $\beta = 1.5$ et les paramètres de 2.3

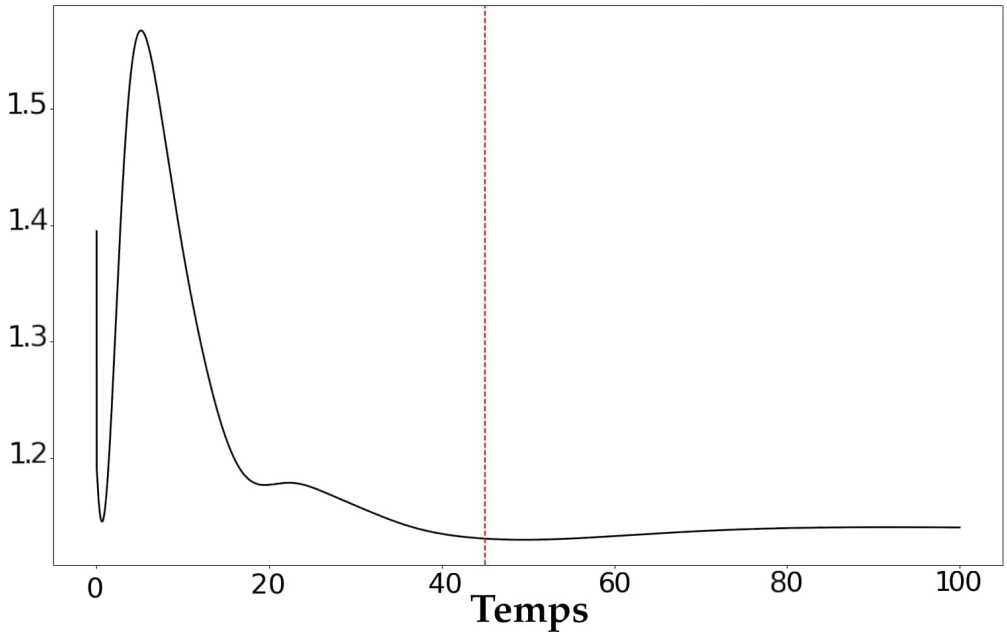


Figure 2.10. – Vitesse du centre de masse de la cellule pour un pas de temps $dt = 0.01$ et avec $\alpha_0 = 3$ et $\beta_0 = 1.5$ et les paramètres de 2.3

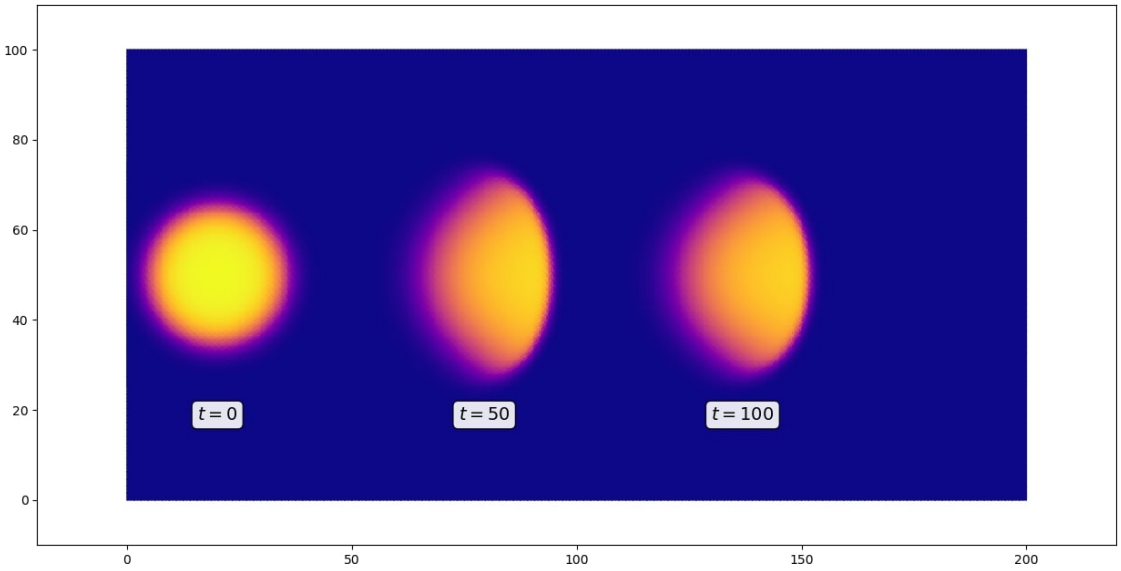


Figure 2.11. – Déplacement de la cellule en temps long pour un pas de temps $dt = 0.01$ et avec $\alpha_0 = 3$ et $\beta_0 = 1.5$.

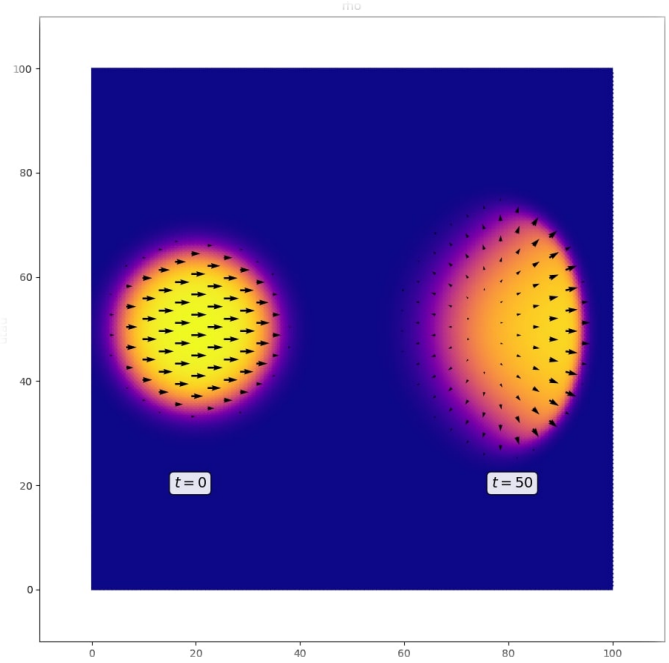
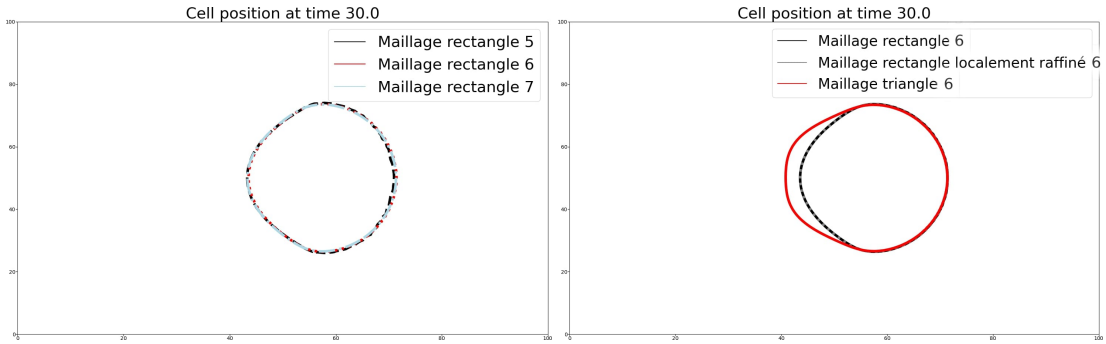


Figure 2.12. – Simulation de référence avec le champ de vecteur $\overrightarrow{p}$ représenté par les flèches noires.



(a) Raffinement 5, 6 et 7 du Maillage Rectangle (b) Raffinement 6 des maillages rectangle, triangle et localement raffiné

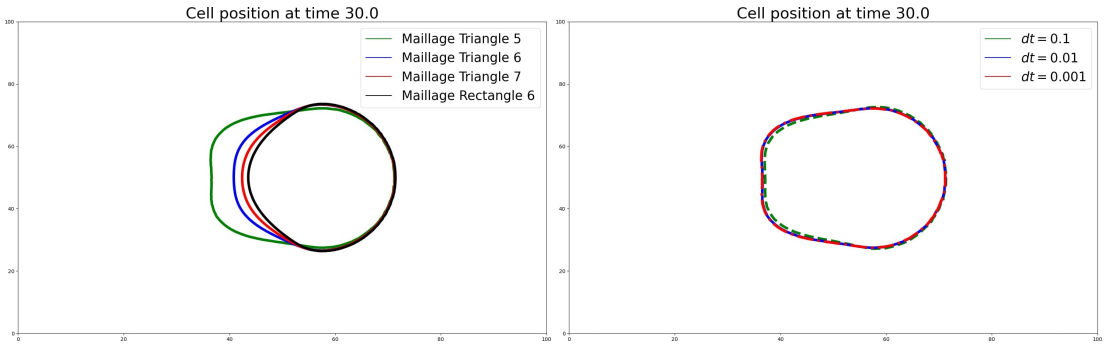
Figure 2.13. – Comparatifs des contours pour plusieurs maillages au temps $t = 30$ avec un pas de temps dt = 0.01, les paramètres de la Table 2.3 et une ligne de niveau $\rho = 0.25$.

2.3.1. Choix du maillage

La spécificité des méthodes DDFV est de ne plus se limiter à une gamme de maillages admissibles comme définis dans la section 2.2. Cela nous permet notamment d'effectuer des simulations sur des maillages localement raffinés. Nous proposons ici d'étudier l'influence du choix des maillages présentés dans la Figure 2.2.

La Figure 2.13 illustre l'influence du choix du type de maillage et de leur raffinement sur la position de la ligne de niveau $\rho = 0.25$ de la fonction ρ à l'instant $t = 30$. La Figure 2.13a montre qu'à partir d'un certain niveau de raffinement pour le maillage Rectangle (supérieur à 5) les différents contours de cellules ne sont pas impactés et sont tous confondus. Ainsi, nous avons choisi d'effectuer toutes les simulations qui suivent sur des maillages dont le nombre de mailles sont équivalent au maillage rectangle 6. La Figure 2.13b montre que pour le maillage rectangle et le maillage rectangle localement raffiné les contours sont identiques. Ce n'est pas tout à fait le cas pour la famille de maillage triangle.

En effet sur la famille de maillages triangles, nous observons des problèmes de stabilité numérique : le contour de la cellule pour le maillage triangle 6 n'est pas confondu au contour de la cellule pour le maillage rectangle 6, alors qu'on voit dans le Tableau 2.1 que le pas de ce maillage triangle est même plus petit que le maillage rectangle pour le même raffinement. On peut alors effectuer la simulation sur plusieurs raffinement de la famille de maillage triangles. Dans la Figure 2.14a, on voit que les contours de la cellule obtenus pour des maillages triangles de plus en plus raffinés se rapprochent du contour sur le maillage rectangle. La Figure 2.14b montre par contre que la réduction du pas de temps dt n'influe pas sur les contours.



(a) Raffinement 5, 6 et 7 des maillages triangles et raffinement 6 du maillage rectangle

(b) Pas de temps dt = $10^{-1}, 10^{-2}$ et 10^{-3} pour le Maillage Triangle 5

Figure 2.14. – Comparatif des contours sur des maillages triangles avec plusieurs pas de temps et de maillage, au temps $t = 30$, les paramètres de 2.3 et une ligne de niveau $\rho = 0.25$.

2.3.2. Sensibilité du modèle aux paramètres α_0 et β_0

Dans le système d'équation (2.1), deux paramètres jouent un rôle important dans le mouvement de la cellule, et a fortiori dans le phénomène d'haptotaxie adhésive. Ces paramètres sont α_0 et β_0, ils apparaissent dans les deux termes actifs du système qui font intervenir $\nabla\rho$: le terme de propulsion $\alpha_0 \overrightarrow{p} \cdot \nabla\rho$ et le terme de polymérisation $\beta_0 \nabla\rho$. L'étude de leur influence sur le comportement du modèle est primordiale. C'est à travers ces paramètres que dans les chapitres suivants on pourra prendre en compte plus finement la dynamique d'adhésion ou l'effet des intégrines.

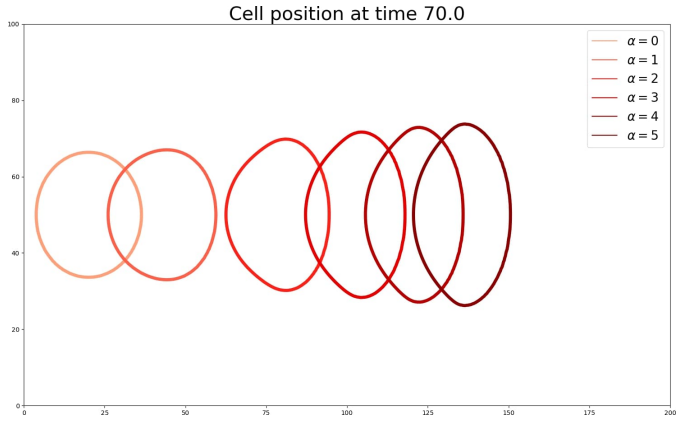


Figure 2.15. – Comparatif des contours de niveau $\rho = 0.25$ sur la simulation du système (2.5) – (2.6) pour le tableau de paramètres 2.3 et pour un paramètre α_0 variant de 0 à 5

Commençons par étudier l'influence du paramètre de propulsion α_0. Sur la Figure

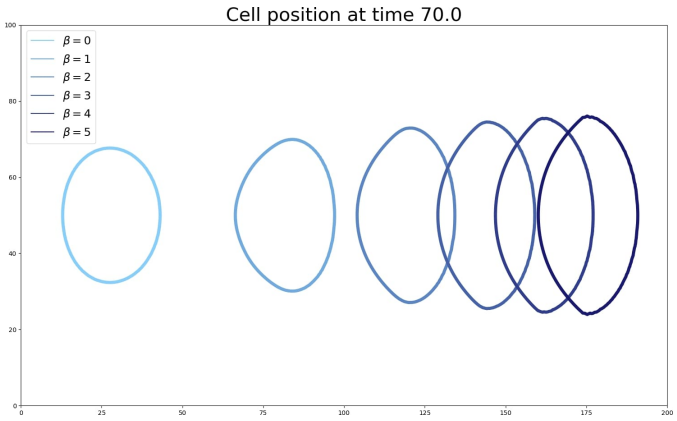


Figure 2.16. – Comparatif des contours de niveau $\rho = 0.25$ sur la simulation du système (2.5) – (2.6) pour la tableau de paramètres 2.3 et pour un paramètre β_0 variant de 0 à 5

2.15, nous avons tracé les contours de la cellule à un temps fixé $t = 70$, pour les paramètres du tableau 2.3 et nous avons fait varier α_0 de 0 à 5. Comme cela pouvait être anticipé pour un terme de transport, l'augmentation du paramètre α_0 a pour effet de transporter la cellule avec une vitesse plus élevée. À cela s'ajoute un autre effet sur la forme de la cellule qui prend une forme de plus en plus allongée à mesure que α_0 augmente. On s'intéresse aussi à l'effet du terme de polymérisation β_0. À nouveau nous sommes partis des valeurs de paramètres du tableau 2.3 et nous avons fait varier le paramètre β_0 de 0 à 5. Comme pour le paramètre α_0, nous observons les deux mêmes effets dûs aux variations de ce paramètre : un paramètre de polymérisation plus grand a pour incidence d'augmenter la vitesse de transport de la cellule, ainsi que de faire changer la forme de la cellule pour qu'elle adopte encore une fois une forme plus allongée.

3. Modèle avec dynamiques d'adhésion

Sommaire

3.1. Présentation des équations du modèle avec dynamique d'adhésion . . 86
3.1.1. Le modèle avec la dynamique d'adhésion 86
3.1.2. Modélisation de l'adhésivité du substrat 88
3.2. Discrétisation du modèle et premiers résultats 90
3.2.1. Approximation du modèle avec la dynamique d'adhésion. . . . 90
3.2.2. Comportement sur des substrats homogènes 90
3.2.2.1. Effet du paramètre a_0 de création des adhésions 91
3.2.2.2. Effet du paramètre a_1 de détachement des adhésions . 92
3.3. Simulations sur des substrats non homogènes 93
3.3.1. Haptotaxie adhésive classique générée par un couplage via le terme de polymérisation 93
3.3.2. Haptotaxie adhésive inverse générée par un couplage via le terme de propulsion 94
3.3.3. Haptotaxie adhésive générée par les deux couplages 96
3.4. Bilan 101

Dans Ziebert and Aranson 2013 et Löber, Ziebert, and Aranson 2014, le modèle Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012 présenté au Chapitre 2 est enrichi, entre autre, d'une modélisation de la dynamique de la densité des sites d'adhésions. Dans ce modèle, l'impact de la dynamique des sites d'adhésion se fait à travers le terme de propulsion. Cela permet une prise en compte plus fine des intéractions biologiques entre la cellule et le substrat. Nous allons étudier l'impact qu'un couplage avec la polymérisation de l'actine peut avoir sur le comportement de la cellule. Grâce à ce nouveau paradigme, nous mettons en évidence de nouveaux comportements d'haptotaxie adhésive.

3.1. Présentation des équations du modèle avec dynamique d'adhésion

3.1.1. Le modèle avec la dynamique d'adhésion

Nous allons détailler le modèle de Ziebert and Aranson 2013 et Löber, Ziebert, and Aranson 2014. Celui-ci décrit encore l'évolution de la cellule via la variable champ de phase ρ par une équation d'Allen Cahn avec un terme de conservation du volume, ainsi que l'évolution de l'orientation moyenne du réseau d'actine $\overrightarrow{p}$ par le biais d'une équation de réaction diffusion, ces deux équations étant semblables à celles de Ziebert, Swaminathan, and Aranson 2012 que l'on a étudié dans le chapitre précédent. Ce système est ensuite couplé à une dernière équation de réaction diffusion qui porte cette fois sur l'évolution de $A_{\text{dh}} : \mathbb{R}\times\Omega \to \mathbb{R}$ représentant la densité des sites d'adhésion se formant entre la cellule et la matrice extra cellulaire. Pour $t > 0$ et $x \in \Omega$ on étudie alors le système d'équation suivant :

$$\begin{aligned}
\partial_t \rho &= D_\rho \Delta\rho - \rho(1-\rho)(\delta[\rho]-\rho) - \alpha(A_{dh})\overrightarrow{p}\cdot(\nabla\rho) && \text{(3.1a)}\\
\partial_t \overrightarrow{p} &= D_{\overrightarrow{p}}\Delta\overrightarrow{p} - \tau_1\overrightarrow{p} - \tau_{1,out}(1-\rho)^2\overrightarrow{p} - \beta(A_{dh})\nabla\rho && \text{(3.1b)}\\
\delta[\rho](t) &= \delta_0 + \mu\left(\int \rho(t,x,y) - \pi r^2\right) && \text{(3.1c)}\\
\partial_t A_{dh} &= D_A\Delta A_{\text{dh}} + \rho a_0(x,y)|\overrightarrow{p}|^2 - a_1(x,y)A_{dh} - a_{1,out}(1-\rho)^2 A_{dh} && \text{(3.1d)}
\end{aligned}$$

avec, pour $x \in \partial\Omega$, des conditions de Dirichlet homogène :

$$\rho(t,x) = 0 \qquad \overrightarrow{p}(t,x) = \begin{pmatrix}0\\0\end{pmatrix} \qquad A_{\text{dh}}(t,x) = 0 \tag{3.2}$$

et des conditions initiales :

$$\rho(0,x) = \rho_0(x) \qquad \overrightarrow{p}(0,x) = \overrightarrow{p_0}(x) \qquad A_{\text{dh}}(0,x) = 0 \tag{3.3}$$

La variable A_{dh} suit l'équation (3.1d) dont les différents termes sont :

- un terme de diffusion $D_A\Delta A_{\text{dh}}$,
- un terme décrivant l'élimination des sites d'adhésion $-a_1(x)A_{dh}$,
- un terme décrivant la création de site d'adhésion $a_0(x)|\overrightarrow{p}|^2$,
- un terme $a_{1,out}(1-\rho)^2 A_{\text{dh}}$ qui permet de supprimer les sites d'adhésion à l'extérieur de la cellule, c'est à dire dans la phase 0.

Le dernier terme est semblable au terme de dépolymérisation de l'actine en dehors de la cellule qui est présent dans l'équation (3.1b).
Le terme de création d'adhésion est proportionnel à $|\overrightarrow{p}|^2$. Si l'on se réfère aux simulations du chapitre précédent, cela se traduit par le fait que les sites d'adhésions vont être créés à l'avant de la cellule (dans le sens de son déplacement), c'est-à-dire dans la

zone où l'actine est fortement polymérisée. En se sens, la variable $|\overrightarrow{p}|^2$ joue aussi un rôle de signalisation entre l'avant et l'arrière de la cellule.

La prise en compte de la dynamique de la densité de sites d'adhésion peut impacter où moduler l'amplitude du terme de propulsion $\alpha(A_{\text{dh}})\overrightarrow{p}\cdot\nabla\rho$ mais aussi sur l'amplitude du terme de polymérisation $\beta(A_{dh})\nabla\rho$. Notons que ce dernier couplage n'est pas étudié dans Ziebert and Aranson 2013 où le terme $\beta(A_{dh})$ est constant égal à β_0 dans cet article.

On prendra la fonction α sous la forme:

$$\alpha(A_{dh}) = \alpha_0 + \alpha_1 A_{dh}$$

et la fonction β sous la forme :

$$\beta(A_{dh}) = \beta_0 + \beta_1 A_{dh}$$

Il est enfin à noter que contrairement au modèle de Ziebert and Aranson 2013 et Löber, Ziebert, and Aranson 2014, la rigidité du substrat n'est pas prise en compte ici. Ce terme devient dans notre équation un terme linéaire en A_{dh}.

Param.	Valeur	
D_A	1	Diffusion de A_{dh}
$a_{1,\text{out}}$	1	Détachement des sites d'adhésion en dehors de la cellule
a_0	0.025 (0 - 0.025)	Création de sites d'adhésion
a_1	0.3 $(0.1-0.3)$	Détachement des sites d'adhésion à l'intérieur de la cellule
α_0	3 (2;2.5;3)	Coefficient de propulsion de la cellule
β_0	1.5 (1;1.5;2)	Coefficient de polymérisation de l'actine
α_1	30 $(0-30)$	Coefficient de couplage adhésion/propulsion de la cellule
β_1	30 $(0-60)$	Coefficient de couplage adhésion/polymérisation de l'actine

Table 3.1. – Table des paramètres du modèle (3.1). Des valeurs de référence sont indiquées pour tous les paramètres. Entre parenthèses, la gamme de valeurs ou l'ensemble de valeurs lorsque les paramètres seront ammenés à varier.

Le Tableau 3.1 récapitule les paramètres introduits dans (3.1d) et dans les termes de couplage $\alpha(A_{dh})$ et $\beta(A_{dh})$. Tous les paramètres en commun avec le modèle précédent seront pris aux mêmes valeurs que précédemment, on se réfère à l'Annexe D pour un tableau complet de tous les paramètres du modèle.

3.1.2. Modélisation de l'adhésivité du substrat

Revenons sur les problématiques d'haptotaxie adhésive que nous avons introduites dans le Chapitre 1. On rappelle que c'est un phénomène de guidage cellulaire par des ligands d'adhésion qui se trouvent sur la matrice extra-cellulaire (voir la Section 1.2). Dans le modèle (3.1), nous avons identifié deux termes qui nous permettent de modéliser l'adhésivité du substrat : le paramètre de détachement des sites d'adhésion $a_1(x,y)$ et le paramètre de création des sites d'adhésion $a_0(x,y)$. Dans le cas où ces deux paramètres sont constant indépendants de l'espace on parlera de *substrat homogène*.

Cependant pour modéliser des différences locales dans les propriétés adhésives de la matrice extra-cellulaire, ces paramètres ont vocation à prendre des valeur différentes dans le domaine. On se concentre pour le moment sur deux configurations possibles : la cas où le substrat se décompose en deux **bandes horizontales d'adhésivité différentes**, et le cas où il présente un **gradient d'adhésivité** vertical.

Dans le cas où il se décompose en deux bandes horizontales de même taille qui recouvrent respectivement la moitié supérieure du domaine et la moitié inférieure du domaine, nous allons donner la valeur suivante aux deux paramètres :

$$a_0(x,y) = \begin{cases} a_0^l \text{ si } y > 50 \\ a_0^h \text{ si } y \leq 50 \end{cases} \qquad a_1(x,y) = \begin{cases} a_1^l \text{ si } y > 50 \\ a_1^h \text{ si } y \leq 50 \end{cases} \tag{3.4}$$

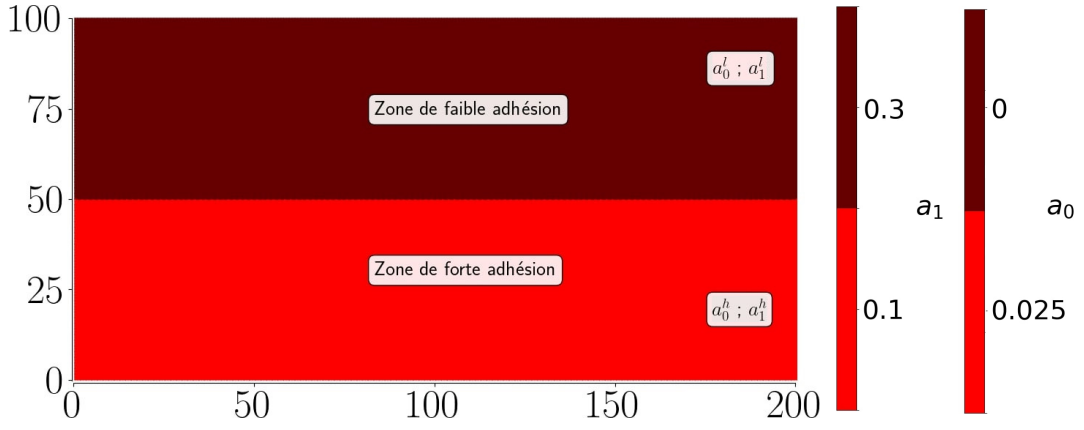


Figure 3.1. – Exemple de bandes d'adhésion horizontales

On retrouve dans la Figure 3.1 ces deux bandes : afin de coller aux expériences du LAI que nous avons présentés dans le premier chapitre, nous créons une bande de faible adhésion (en marron) et une bande de forte adhésion (en rouge) . La zone de forte adhésion correspond à une zone où les adhésions se créent avec un taux a_0 plus élevé, et/ou se détachent avec un taux a_1 plus bas. La zone de faible adhésion correspond à l'inverse à une zone où les adhésions se créent avec un taux a_0 plus bas, ou se détachent avec un taux a_1 plus élevé. Si on note a_0^h (respectivement a_0^l) la valeur de a_0 dans la zone de forte adhésion (resp. faible adhésion) et a_1^h (respectivement a_1^l)

la valeur de a_1 dans la zone de forte adhésion (resp. faible adhésion), on a, comme le montrent les Figures 3.1

$$a_0^h \geq a_0^l \text{ et } a_1^h \leq a_1^l.$$

Dans la suite, nous ferons varier soit le paramètre $a_0(x,y)$ soit le paramètre $a_1(x,y)$, mais pas simultanément les deux. Ainsi deux cas se présentent :

— si les bandes d'adhésion sont définies par une variation sur le paramètre de création des adhésions, on a alors $a_0^h > a_0^l$ et $a_1^h = a_1^l$,
— si les bandes d'adhésion sont définies par une variation sur le paramètre de détachement des adhésions, on a alors $a_l^h < a_1^l$ et $a_0^h = a_0^l$.

Dans le cas où le substrat présente un gradient d'adhésivité, nous ferons varier l'une des deux fonctions $a_0(x,y)$ et $a_1(x,y)$ de façon linéaire par morceaux :

$$a_0(x,y) = \begin{cases} a_0^l & \text{si } y > C_1 \\ a_0^h & \text{si } y \leq C_2 \\ a_0^l + \frac{(y-C_1)(a_0^h - a_0^l)}{C_2 - C_1} & \text{sinon} \end{cases}, \quad a_1(x,y) = \begin{cases} a_1^l & \text{si } y > C_1 \\ a_1^h & \text{si } y \leq C_2 \\ a_1^l + \frac{(y-C_1)(a_1^h - a_1^l)}{C_2 - C_1} & \text{sinon} \end{cases} \tag{3.5}$$

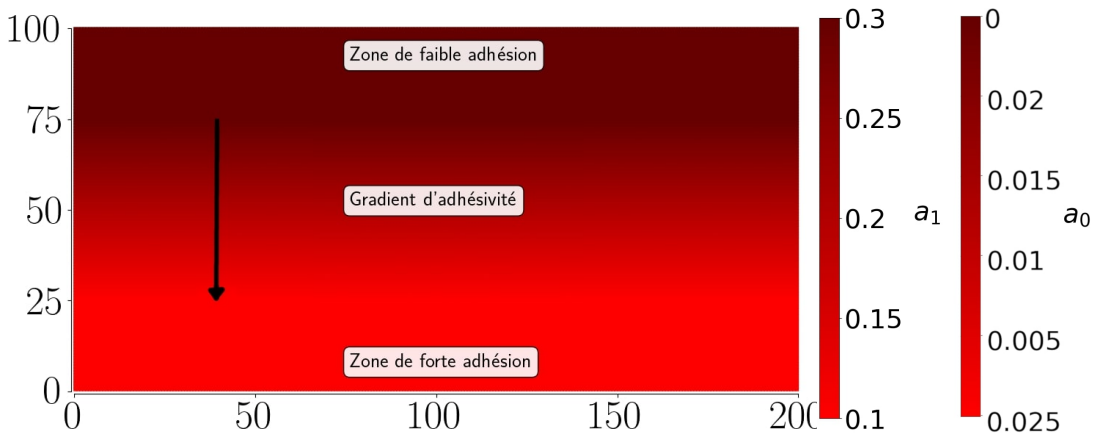


Figure 3.2. – Exemple de gradients d'adhésions

La Figure 3.2 est un exemple de ce que donne un gradient d'adhésivité.

3.2. Discrétisation du modèle et premiers résultats

3.2.1. Approximation du modèle avec la dynamique d'adhésion.

Nous allons maintenant discrétiser le sytème (3.1) dans le formalisme DDFV. On approche cette fois-ci les trois inconnues $\rho, \vec{p}, A_{\mathrm{dh}}$ sur le maillage DDFV $\mathcal{T}$. On notera pour une maille $\mathrm{C} \in \mathcal{T}$:

— $\rho^{\tau,n} = (\rho_{\mathrm{C}}^n)_{\mathrm{C}\in\mathcal{T}}$
— $\vec{p}^{\,\tau,n} = \left(\begin{pmatrix} u_{\mathrm{C}}^n \\ v_{\mathrm{C}}^n \end{pmatrix}\right)_{\mathrm{C}\in\mathcal{T}}$
— $A^{\tau,n} = (A_{\mathrm{C}}^n)_{\mathrm{C}\in\mathcal{T}}$

l'approximation des inconnues au temps $t_n = n\mathrm{d}t$.

Le discrétisation du système d'équations (3.1) est obtenue par une discrétisation semi-implicite en temps et DDFV en espace de chacune des équations du système . On obtient pour tout $\mathrm{C} \in \mathfrak{M} \cup \mathfrak{M}^*$:

$$\begin{aligned}
\frac{\rho_{\mathrm{C}}^{n+1} - \rho_{\mathrm{C}}^n}{\Delta t} &= D_\rho \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} \rho^{\tau,n+1}\right)_{\mathrm{C}} - \rho_{\mathrm{C}}^n (1-\rho_{\mathrm{C}}^n)(\delta[\rho^n] - \rho_{\mathrm{C}}^n) \\
&\quad -\alpha(A_{\mathrm{C}}^n)\vec{p}_{\mathrm{C}}^{\,n} \cdot (\nabla^\tau \rho^{\tau,n})_{\mathrm{C}} \qquad (3.6a) \\
\frac{u_{\mathrm{C}}^{n+1} - u_{\mathrm{C}}^n}{\Delta t} &= D_p \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} u^{\tau,n+1}\right)_{\mathrm{C}} - \tau_1 u_{\mathrm{C}}^n - \tau_{1,\mathrm{out}} (1-u_{\mathrm{C}}^n)^2 u_{\mathrm{C}}^n \\
&\quad -\beta(A_{\mathrm{C}}^n)\left(\nabla^\tau \rho^{\tau,n}\right)_x \qquad (3.6b) \\
\frac{v_{\mathrm{C}}^{n+1} - v_{\mathrm{C}}^n}{\Delta t} &= D_p \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} v^{\tau,n+1}\right)_{\mathrm{C}} - \tau_1 v_{\mathrm{C}}^n - \tau_{1,\mathrm{out}} (1-v_{\mathrm{C}}^n)^2 v_{\mathrm{C}}^n \\
&\quad -\beta(A_{\mathrm{C}}^n)\left(\nabla^\tau \rho^{\tau,n}\right)_y \qquad (3.6c) \\
\frac{A_{\mathrm{C}}^{n+1} - A_{\mathrm{C}}^n}{\Delta t} &= D_A \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} A^{\tau,n+1}\right)_{\mathrm{C}} - a_{1,C} A_{\mathrm{C}}^n - a_{1,\mathrm{out}} (1-\rho_{\mathrm{C}}^n)^2 A_{\mathrm{C}}^n \\
&\quad + \left(\rho_{\mathrm{C}}^n a_{0,\mathrm{C}} (u_{\mathrm{C}}^n)^2 + \rho_{\mathrm{C}}^n a_{0,\mathrm{C}} (v_{\mathrm{C}}^n)^2\right) \qquad (3.6d)
\end{aligned}$$

On complète ensuite ce schéma par des conditions de Dirichlet homogènes au bord pour $\mathrm{C} \in \partial\mathfrak{M} \cup \partial\mathfrak{M}^*$:

$$\rho_{\mathrm{C}}^n = 0, \qquad u_{\mathrm{C}}^n = 0, \qquad v_{\mathrm{C}}^n = 0 \qquad A_{\mathrm{C}}^n = 0. \qquad (3.7)$$

3.2.2. Comportement sur des substrats homogènes

Commençons donc par étudier le schéma (3.6)-(3.7) dans le cas de substrats homogènes, c'est-à-dire le cas où les paramètres $a_0(x,y)$ et $a_1(x,y)$ sont constants égaux à a_0 et a_1. L'adhésivité de ces substrats homogènes varie en fonction de la valeur prise par l'un et l'autre de ces paramètres. Il est alors intéressant d'étudier quel effet

chacune de ces variations peut produire indépendamment sur le déplacement de la cellule.

3.2.2.1. Effet du paramètre a_0 de création des adhésions

Dans le cas où le paramètre de détachement des adhésions est fixé constant à $a_1 = 0.3$, on s'intéresse à l'influence du paramètre a_0. La Figure 3.3 montre le système (3.1) simulé sur un substrat homogène avec un coefficient de création d'adhésion $a_0 = 0.025$. Les niveaux de densité d'adhésion sont représentés en rouge pour les fortes densités de sites d'adhésion et en bleu pour les zones sans sites d'adhésions.

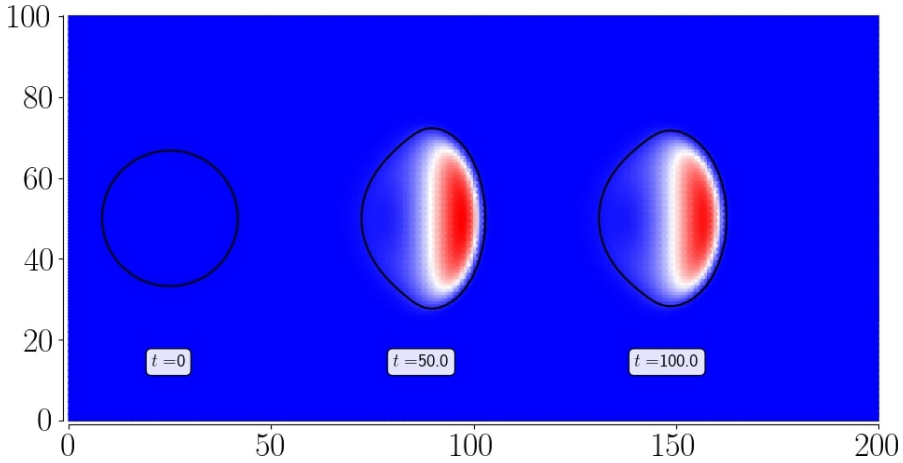
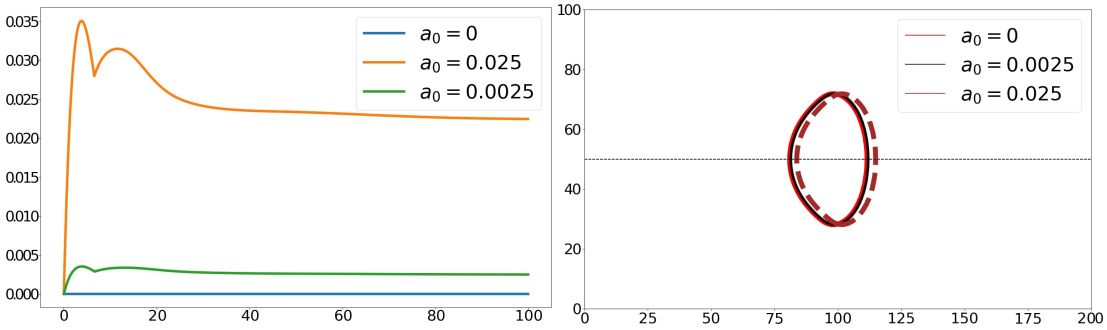


Figure 3.3. – Simulation du modèle (3.1) le Tableau de paramètres 3.1, sur un substrat homogène ($a_0 = 0.025$ et $a_1 = 0.3$ sur tout le domaine). Visualisation de la variable A_{dh} aux temps $t = 0$, $t = 50$ et $t = 100$ avec une ligne de niveau $\rho = 0.25$, représentée en rouge pour des valeurs élevées, en bleu pour des valeurs proche de 0 et en blanc pour des valeurs intermédiaire.

On remarque que ce modèle entraîne de fortes densités d'adhésion à l'avant de la cellule, ce qui est à mettre en relation avec le fait que ce sont ces zones où l'on trouvait que $|\overrightarrow{p}|^2$ était le plus élevé. De fait, le terme de création des adhésions étant proportionnel à $|\overrightarrow{p}|^2$, ce résultat est donc cohérent avec ceux du chapitre précédent.

La même simulation peut être effectuée avec d'autres paramètres de création des adhésion. Prenons pour d'autres simulations des paramètres de création des adhésions $a_0 = 0$ et $a_0 = 0.0025$. Le comportement global de la simulation est identique à la précédente : on observe un déplacement de la cellule avec un mouvement persistant sur un axe horizontal. Cependant la forte densité d'adhésion à l'avant de la cellule varie en fonction du paramètre a_0 : dans la Figure 3.4a, on a tracé la fonction $t \rightarrow max_{x,y\in\Omega}(A_{dh}(t,x,y))$. On observe que si $a_0 = 0$ cette fonction est constante égale à 0 ce qui traduit qu'aucune adhésion ne se crée au cours du temps. De plus, on remarque une augmentation progressive de cette fonction pour des paramètre a_0 de plus en plus élevé.



(a) Courbe de $t \to max_{x,y\in\Omega}(A_{dh}(t,x,y))$

(b) Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$ au temps $t = 60$.

Figure 3.4. – Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, sur trois substrats homogènes différents correspondant à des paramètres $a_0 = 0$, $a_0 = 0.0025$ et $a_0 = 0.025$.

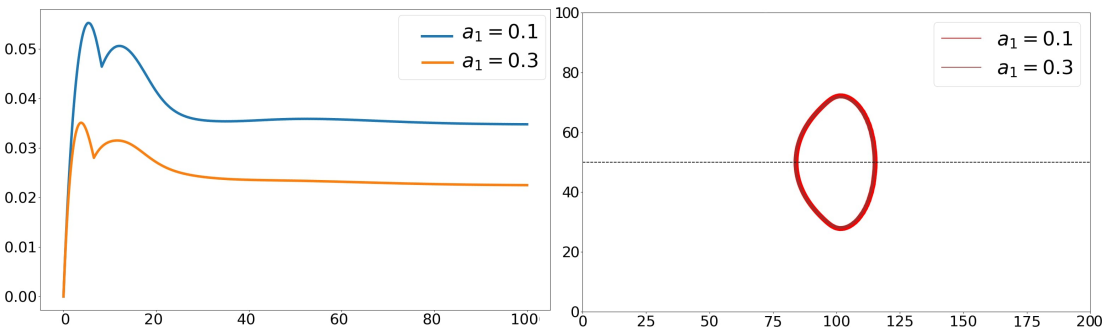
On peut aussi comparer les résultats sur les trois contours obtenus pour les valeurs différentes du paramètre a_0 que l'on a utilisé précédemment . On remarque dans la Figure 3.4b que le contour pour $a_0 = 0$ le contour est confondu avec celui de la simulation pour $a_0 = 0.0025$. Nous allons voir que d'un point de vue biologique cela correspond tout à fait au cadre expérimental que nous avons décrit dans le premier chapitre : rappelons que l'hapototaxie adhésive inverse ne résulte pas d'une différence de vitesse dans les cellules. Pour le paramètre de création $a_0 = 0.025$, le contour n'est pas confondu avec les deux autres : un paramètre de création assez élevé a pour effet sur le système d'augmenter la vitesse la cellule.

3.2.2.2. Effet du paramètre a_1 de détachement des adhésions

Le second paramètre que l'on va étudier est le paramètre de détachement des adhésions a_1.

Avec la Figure 3.5 on retrouve les mêmes observations que pour des variations sur le paramètre de création des adhésions lorsqu'on fait varier a_1 entre 0.1 et 0.3. On rappelle que l'augmentation de ce paramètre a pour effet de rendre le substrat moins adhésif. D'abord la diminution du paramètre de détachement des adhésions produit une augmentation gobale de la fonction $t \to max_{x,y\in\Omega}(A_{dh}(t,x,y))$, comme on le remarque dans la Figure 3.5a. La Figure 3.5b montre quant à elle que lorsque que l'on a fait varier le paramètre de création des adhésions, la variation du paramètre de détachement influe très peu sur la vitesse et la forme de la cellule : les deux contours obtenus pour un temps de la simulation identique sont confondus.

On peut ainsi remarquer que les effets des paramètres de création et de détachement des adhésions sont très similaires.



(a) Courbe de $t \to max_{x,y\in\Omega}(A_{dh}(t,x,y))$

(b) Visualisation du contour de ρ pour une ligne de niveau $\rho = 0.25$ au temps $t = 60$.

Figure 3.5. – Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, sur deux substrats homogènes différents correspondant à des paramètres $a_1 = 0.3$ et $a_1 = 0.1$

3.3. Simulations sur des substrats non homogènes

Dans cette Section, nous allons chercher à comprendre comment générer un phénomène d'haptotaxie adhésive inverse sur des substrats non homogènes. On se concentrera ici sur des bandes ou des gradients d'adhésion générés par une variation du paramètre de détachement a_1. Le cas de substrats générés par une variation du paramètre de création a_0 est traité dans l'Annexe B. Deux couplages ont été proposés pour lier la dynamique d'adhésion avec la migration de la cellule et nous allons voir que ces deux couplages ont des effets différents : le couplage sur le terme de polymérisation va faire apparaître une haptotaxie adhésive classique alors que le couplage sur le terme de propulsion générera une haptotaxie adhésive inverse.

3.3.1. Haptotaxie adhésive classique générée par un couplage via le terme de polymérisation

Nous nous intéressons tout d'abord au cas où le couplage de la densité des sites d'adhésion se fait via le terme de polymérisation de l'actine dans la cellule, c'est-à-dire $\beta_1 \neq 0$ dans le terme $\beta(A_{\mathrm{dh}})$ (et $\alpha_1 = 0$ dans le terme $\alpha(A_{dh})$).

Dans la Figure 3.6, une cellule est placée initialement à cheval entre deux bandes, une de faible adhésion et une de forte adhésion. On retrouve alors sur cette simulation la même phase de déformation observée sur toutes les simulations précédentes, mais cette fois la cellule se dirige progressivement vers la bande de forte adhésion.

La Figure 3.7a, montre que ce comportement est générique : pour plusieurs couples de paramètres $(\alpha_0\ ,\ \beta_0)$, la trajectoire des centres de masse se dirige systématiquement vers la bande de forte adhésivité. C'est donc le phénomène de guidage d'haptotaxie adhésive classique qui est généré lorsque la densité d'adhésion module le terme de polymérisation.

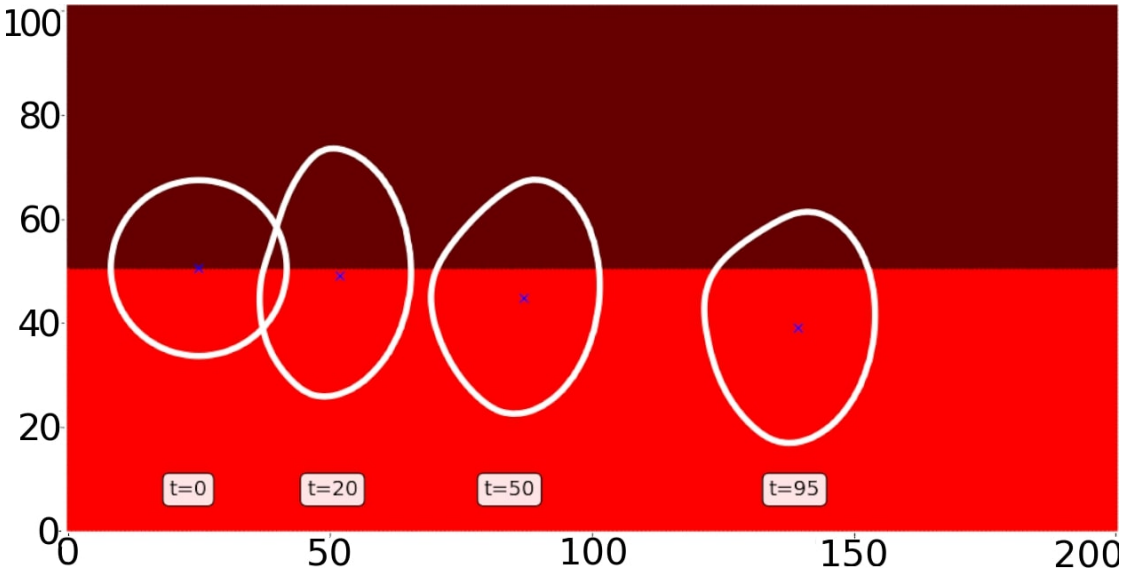
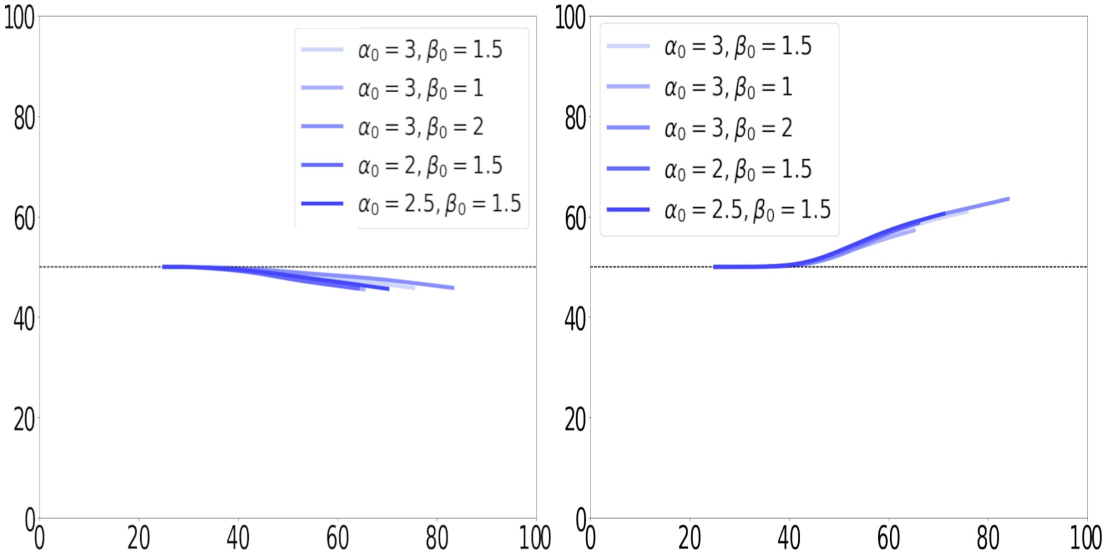


Figure 3.6. – Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, pour deux bandes adhésive définies par $a_1^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.3$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de création des adhésions est $a_0^h = a_0^l = 0.025$. Le couplage avec la polymérisation de l'actine est activé par $\beta_1 = 30$ et le couplage avec la propulsion est désactivé par $\alpha_1 = 0$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$.

Similairement, on peut effectuer la même expérience sur un gradient d'adhésion à la place de bandes adhésives. La condition initiale est alors placé dans la zone où les propriétés adhésives du substrat varient. Cette zone est définie avec une largeur plus grande que le diamètre de la condition initiale. On remarque dans la Figure 3.8 que l'on observe encore le phénomène d'haptotaxie adhésive classique, mais qui va se passer pour une itération plus avancée de la simulation : alors qu'au temps $t = 95$ de la simulation sur les bandes la cellule est presque entièrement rentré dans la bande de forte adhésion, au même temps, la cellule n'y est pas entièrement rentré dans le cas du gradient. Les cas des bandes d'adhésion agit donc comme un cas "extrême" du cas des gradients d'adhésion, ce qui encourage à leur utilisation afin d'observer les phénomènes d'haptotaxie adhésive en effectuant moins d'itérations en temps.

3.3.2. Haptotaxie adhésive inverse générée par un couplage via le terme de propulsion

Nous nous intéressons maintenant au cas où la densité d'adhésion module la propulsion de la cellule, c'est-à-dire $\alpha_1 \neq 0$ dans le terme $\alpha(A_{\mathrm{dh}})$ (et $\beta_1 = 0$ dans le terme $\beta(A_{dh})$).



(a) Couplage de la densité d'adhésion avec le terme de polymérisation de l'actine avec $\beta_1 = 30$

(b) Couplage de la densité d'adhésion avec le terme de propulsion de la cellule avec $\alpha_1 = 30$

Figure 3.7. – Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1. Visualisation de la trajectoire du centre de masse de la cellule jusqu'au temps $t = 40$.

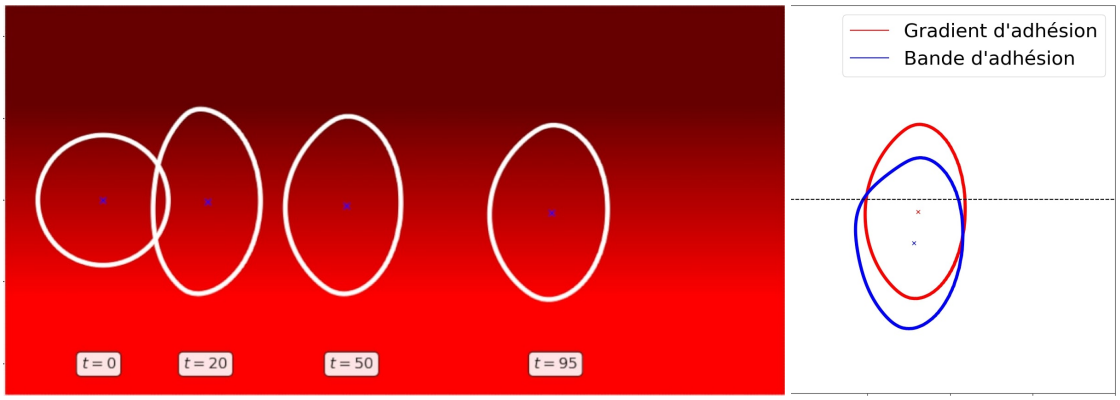


Figure 3.8. – Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, effectuée sur un gradient d'adhésion entre les valeurs $a_1^h = 0.1$ et $a_1^l = 0.3$ avec (4.1.2). Le paramètre de création des adhésions est $a_0^h = a_0^l = 0.025$. Le couplage sur le terme de polymérisation activé avec un paramètre $\alpha_1 = 30$ et le couplage sur le terme de propulsion désactivé avec un paramètre $\beta_1 = 0$. À gauche : visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau 0.25 aux temps $t = 0$, $t = 20$, $t = 50$ et $t = 95$. À droite : comparaison du contour de ρ pour la ligne de niveau 0.25 au temps $t = 95$ sur une bande d'adhésion et sur un gradient d'adhésion.

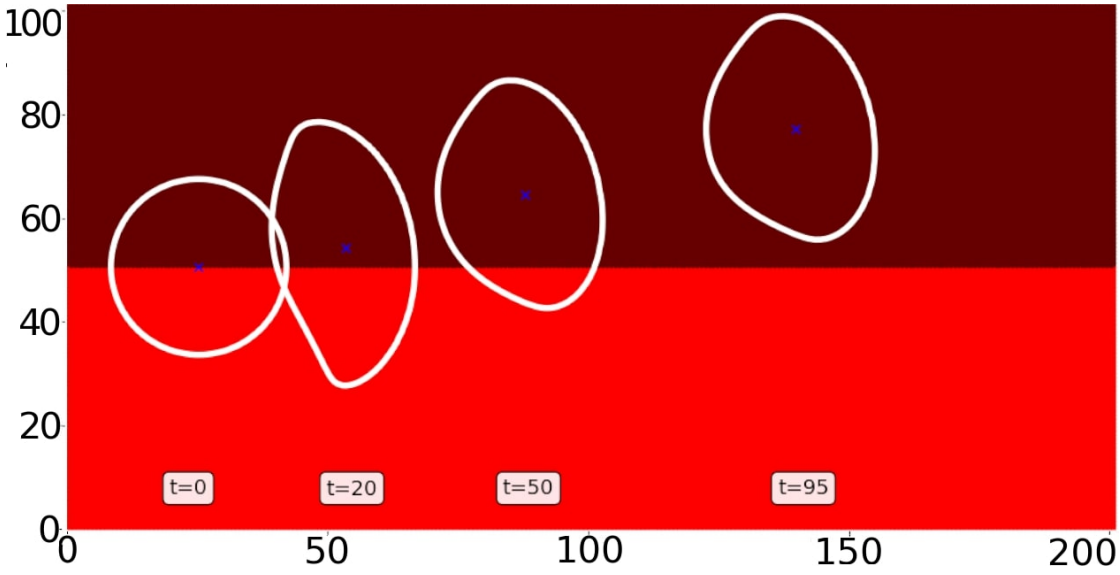


Figure 3.9. – Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, pour deux bandes adhésives définies par $a_1^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.3$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de création des adhésion est $a_0^h = a_0^l = 0.025$. Le couplage sur le terme de propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$ et le couplage sur le terme de polymérisation est désactivé par $\beta_1 = 0$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$.

La même condition initiale est prise initialement à l'interface entre les deux bandes adhésives dans la Figure 3.9. On constate alors que la cellule est déformée de façon identique à ce qu'on a observé pour le couplage en polymérisation, mais cette fois, elle est attirée vers la zone de faible adhésion. C'est exactement le comportement observé expérimentalement dans 1.14 qui a été nommé haptotaxie adhésive inverse.

Ce comportement est encore une fois identique si l'on fait varier les paramètres de couplage (α_0 , β_0). C'est ce que montre la Figure 3.7b : la trajectoire des centres de masse se dirige toujours vers la bande de faible adhésion. Ainsi, en modifiant la prise en compte de l'adhésion par une modulation sur le terme de propulsion, c'est cette fois le phénomène d'haptotaxie adhésive inverse qui est généré par le modèle.

Enfin, dans la Figure 3.10 on observe également que sur un gradient d'adhésion, et lorsque le couplage entre adhésion et propulsion de la cellule est activé, la cellule se projette sur la bande de faible adhésion, mais cela se produit plus lentement que sur des bandes adhésives.

3.3.3. Haptotaxie adhésive générée par les deux couplages

Dans ce qui précède, on a vu que les deux couplages de la dynamique d'adhésion nous permettent de générer les deux types d'haptotaxie adhésive : l'une dirigée vers les

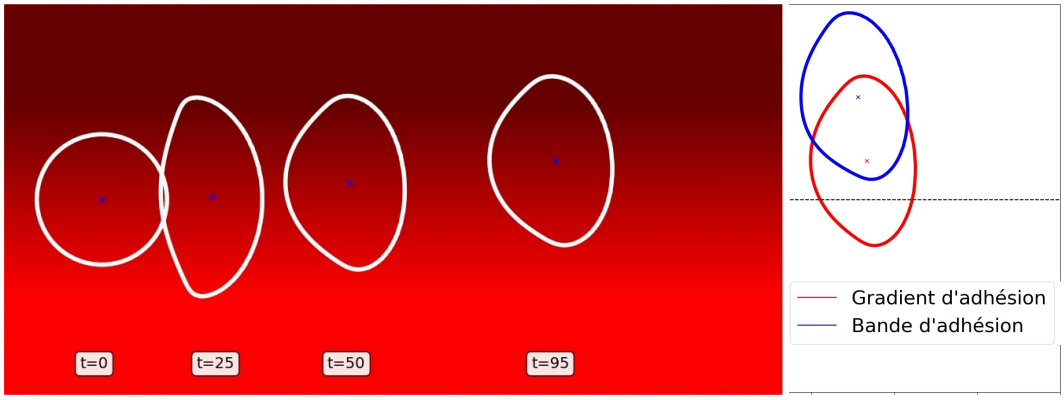


Figure 3.10. – Simulation du modèle (3.1) pour le Tableau de paramètres 3.1, effectuée sur un gradient d'adhésion entre les valeurs $a_1^h = 0.1$ et $a_1^l = 0.3$ avec (4.1.2). Le paramètre de création des adhésions est $a_0^h = a_0^l = 0.025$. Le couplage sur le terme de propulsion activé avec un paramètre $\alpha_1 = 30$ et le couplage sur le terme de polymérisation désactivé avec un paramètre $\beta_1 = 0$. À gauche : visualisaton du contour de ρ pour la ligne de niveau 0.25 aux temps $t = 0$, $t = 20$, $t = 50$ et $t = 95$. A droite : comparaison du coutour de ρ pour la ligne de niveau 0.25 au temps $t = 95$ sur une bande d'adhésion et sur un gradient d'adhésion

zones de plus forte adhésion, lorsque le couplage sur le terme de polymérisation est activé, et l'autre dirigée vers les zones de plus faible adhésion lorsque le couplage sur le terme de propulsion est activé. Dans chacun des deux cas que nous avons étudié, si l'un des couplages était activé, l'autre était inactif. Qu'en est-il du cas où les deux couplages sont activés simultanément?

Pour étudier ce cas, nous allons commencer par introduire une fonction que nous avons appelé ID (pour *Index of deviation*) qui est définie de la façon suivante :

$$ID(t;\alpha_1,\beta_1) = 50 - y_{cen}(t) \tag{3.8}$$

Cette fonction permet alors de calculer, pour un temps $t > 0$, l'écart qu'il y a entre le centre de masse de la cellule et la frontière qui sépare les deux bandes adhésives. Elle dépend de tous les paramètres du problème mais nous allons nous concentrer sur la dépendance en les paramètres de couplage α_1 et β_1. Comme dans toutes les autres simulations, la bande de moins forte adhésion est définie pour $y > 50$ et la zone de plus forte adhésion pour $y \leq 50$. Ainsi, si la cellule est rentrée dans la zone de plus forte adhésion, on obtient $ID(t,\alpha_1,\beta_1) > 0$ et dans le cas où elle se dirige vers la bande de plus faible adhésion, on a $ID(t,\alpha_1,\beta_1) < 0$.

Quand on active les deux couplages simultanément, on s'attend à obtenir l'une ou l'autre des haptotaxies adhésives. La fonction ID va nous permettre de détecter quelle est la nature de l'haptotaxie adhésive résultante. Cet indicateur est aussi quantitatif : plus son amplitude sera élevée plus la déviation sera marquée.

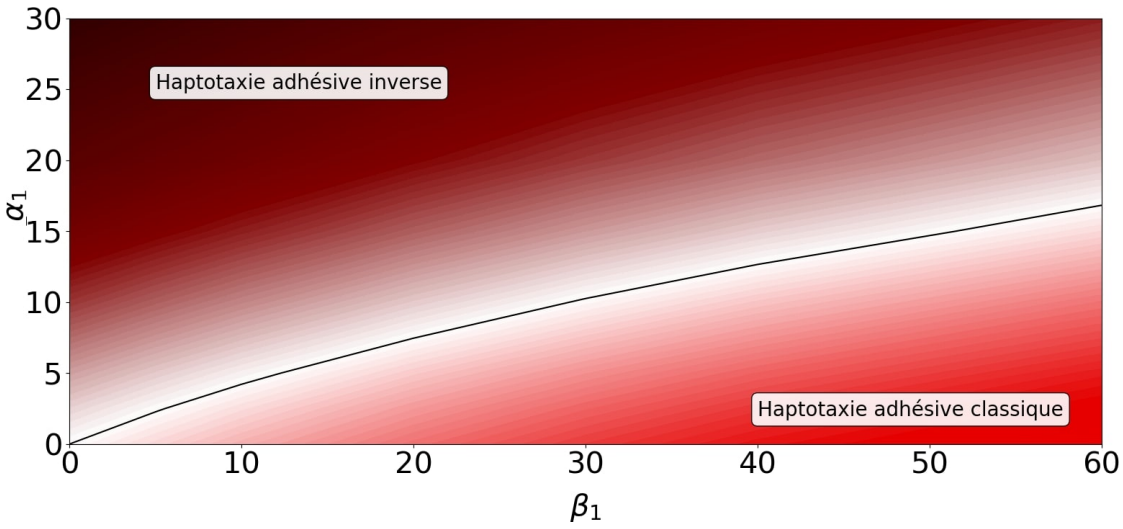


Figure 3.11. – *Heatmap* de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 3.1, au temps $t = 40$, pour les paramètres $\alpha_0 = 3$ et $\beta_0 = 1.5$ et pour deux bandes adhésives définies par $a_1^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.3$ pour la zone de faible adhésion.

On propose donc d'étudier, pour les paramètres du Tableau 3.1, la *heatmap* de la fonction $(\alpha_1, \beta_1) \to ID(40; \alpha_1, \beta_1)$: cela consiste en un tracé des lignes de niveau de la fonction ID au temps $t = 40$, pour le paramètre α_1 variant entre 0 et 30 et le paramètre β_1 variant entre 0 et 60. Au delà de ces valeurs on observe des problèmes de stabilité numérique sur les simulations. Les lignes de niveau négatif de ID (haptotaxie adhésive inverse) correspondront aux zones de couleur marron, tandis que les lignes de niveau positif de ID (haptotaxie adhésive classique) seront les zones de couleur rouge. Ces deux zones sont séparées par une zone en blanc correspondant à une valeur proche de 0 de la fonction ID : cela correspondra à un équilibre où le centre de masse de la cellule reste à l'interface entre les deux bandes adhésives sans rentrer de façon significative dans l'une où l'autre. On peut alors effectuer plusieurs constats. Tout d'abord on remarque que si $\alpha_1 = \beta_1 = 0$, c'est-à-dire si la densité d'adhésion n'est pas prise en compte, alors l'ID reste égal à zéro, on retrouve alors un mouvement sans haptotaxie adhésive. Les études menées dans les paragraphes 3.3.1 et 3.3.2 sont représentées sur les deux axes de la Figure 3.11. On y retrouve respectivement l'haptotaxie adhésive classique si $\alpha_1 = 0$ (du blanc vers le rouge sur l'axe des abcsisses) et l'haptotaxie adhésive inverse si $\beta_1 = 0$ (du blanc vers le marron sur l'axe des ordonnées). La courbe en noir représente une transition entre l'haptotaxie adhésive inverse et l'haptotaxie adhésive classique. D'après ce qu'on obtient dans la Figure 3.11, on peut écrire la courbe de niveau 0 de ID comme une fonction ψ verifiant la relation suivante :

$$\psi(\beta_1) = \alpha_1$$

Cette zone de transition est donc représentée par la fonction ψ mais dépend aussi

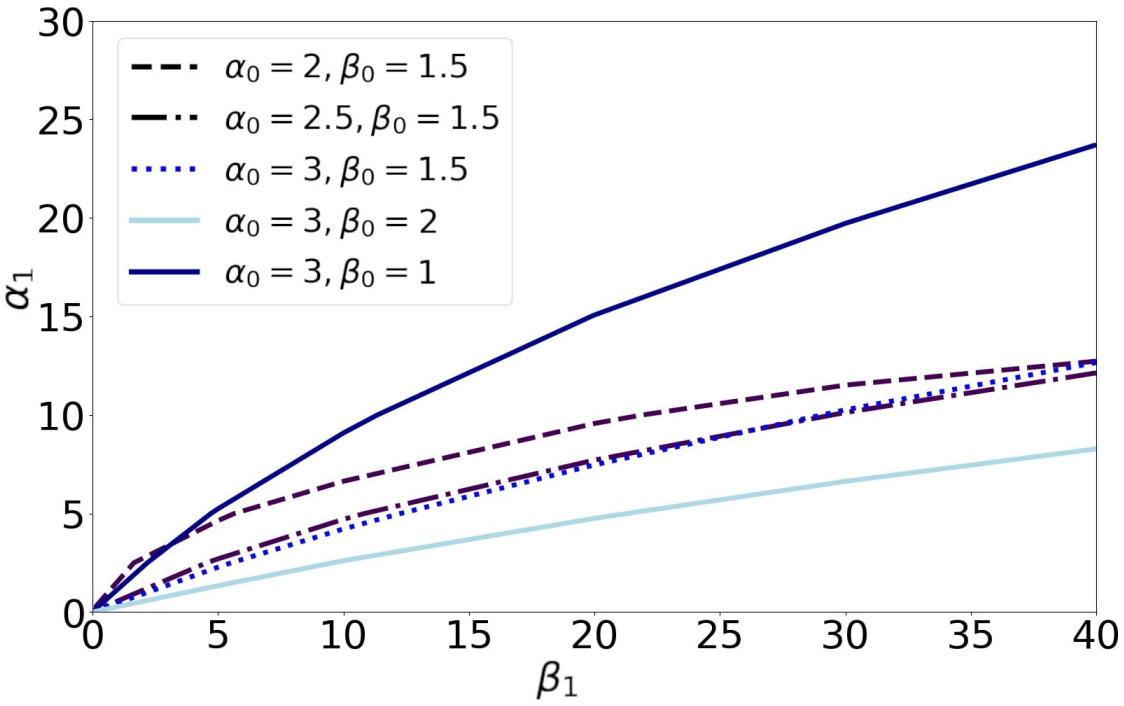


Figure 3.12. – Graphique de la fonction ψ au temps $t = 40$, pour le Tableau de paramètres 3.1 et différents couples de paramètres (α_0, β_0), pour deux bandes adhésives définies par $a_1^h = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.3$ pour la zone de faible adhésion.

des autres paramètres du modèle, et notamment de α_0 et β_0 comme on le voit dans la Figure 3.12, qui fait apparaître ces lignes de niveau 0 pour les couples de paramètres (α_0, β_0) référencés dans le Tableau 3.1. En particulier cette fonction ne dépend pas du temps t : en effet lorsque l'on représente la *heatmap* pour un temps plus élevé, cela a une influence négligeable sur son allure générale. On remarque alors une influence nette du paramètre β_0 avec une augmentation de la zone d'haptotaxie adhésive classique à mesure que le paramètre diminue (courbes en bleu dans le graphique). L'impact du paramètre de propulsion α_0 est beaucoup moins importante : les trois paramètres choisis donnent ici des courbes très proches (courbes en pointillées dans le graphique), l'amplitude des valeurs de la fonction ID étant ici très proches ne permettent pas de distinguer une dynamique de ce paramètre

On peut soulever une dernière problématique sur ces deux couplages : alors que l'impact de ces couplages de la dynamique d'adhésion a été exclusivement étudiée par l'effet de paramètre de couplage (α_1, β_1) positifs, qu'en est-il du cas où cette prise en compte se fait via des paramètres de couplage négatif ? En d'autres termes, comment un impact de la dynamique d'adhésion via un effet de ralentissement de la propulsion ou de dépolymérisation impacte le modèle ?

Pour mener cette étude il est nécessaire de toujours préserver $\alpha(A_{dh}) > 0$ et $\beta(A_{dh}) > 0$,

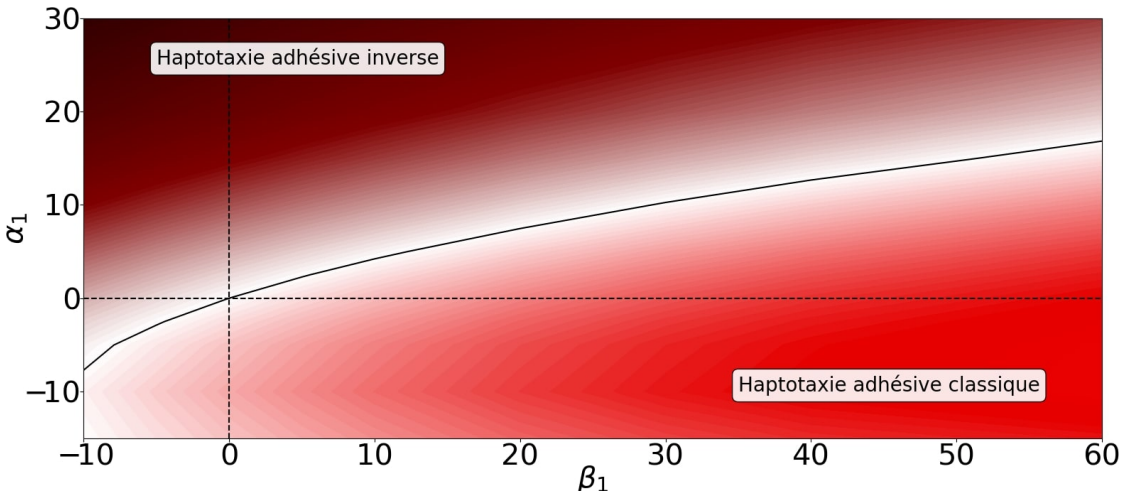


Figure 3.13. – Heatmap de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 3.1, au temps $t = 40$, et pour les paramètres $\alpha_0 = 3$ et $\beta_0 = 1.5$. La ligne de niveau 0 de la fonction ID séparant l'haptotaxie classique de l'haptotaxie inverse est repérée par la courbe noire.

et donc les paramètre $\alpha_1 < 0$ et $\beta_1 < 0$ doivent être pris dans une limite qui vérifie cette contrainte. On constate dans la Figure 3.13 que la *heatmap* que l'on a complétée avec ces paramètres de couplage négatif font apparaître de nouveaux résultats. Tout d'abord on remarque que dans le cas du couplage seulement en polymérisation (voir l'axe horizontal tracé sur le graphique) on remarque qu'un changement de signe de β_1 entraîne un changement de type d'haptotaxie : alors que l'on avait remarqué une haptotaxie adhésive classique pour $\beta_1 > 0$, on remarque qu'un couplage avec $\beta_1 < 0$ entraîne cette fois une haptotaxie adhésive inverse. On peut faire le même constat dans le cas d'un couplage uniquement entre la dynamique d'adhésion et la propulsion de la cellule (voir l'axe vertical tracé sur le graphique) : lorque l'on avait $\alpha_1 > 0$ on avait constaté que la cellule effectuait un haptotaxie adhésive inverse, mais ici un paramètre $\alpha_1 < 0$ inverse la dynamique et entraîne cette fois une haptotaxie adhésive classique.

3.4. Bilan

Cette extension du modèle avec la dynamique d'adhésion permet donc de faire plusieurs constats concernant les problématiques d'haptotaxie adhésive. Nous avons tout d'abord apporté plusieurs modifications au modèle de Ziebert and Aranson 2013 et Löber, Ziebert, and Aranson 2014, et cela nous a permis de nous concentrer sur deux paramètres qui permettent de moduler les propriétés adhésives du substrat : les paramètres de création et de détachement des adhésions.

Une variation des paramètres définissant des substrats homogènes différents a montré un impact négligeable sur la vitesse de la cellule. En cela nous nous sommes rapprochés du contexte expérimental de Seveau de Noray 2022, qui avait montré que l'haptotaxie adhésive inverse n'était pas issue d'une différence dans la vitesse ou la directivité des cellules. Ces deux paramètres ont de plus montré des effets similaires sur le comportement global des simulations sur des substrats homogènes.

L'haptotaxie adhésive peut être induite par une modulation de la polymérisation de l'actine par la densité des sites d'adhésion, tandis que l'haptotaxie adhésive inverse est issue d'une modulation sur la propulsion de le cellule par cette même densité. Lorsque les deux couplages sont effectués simultanément, on identifie une zone de transition par laquelle on passe d'une haptotaxie classique à une haptotaxie inverse dans le plan généré par les paramètres de couplage α_1 et β_1 .

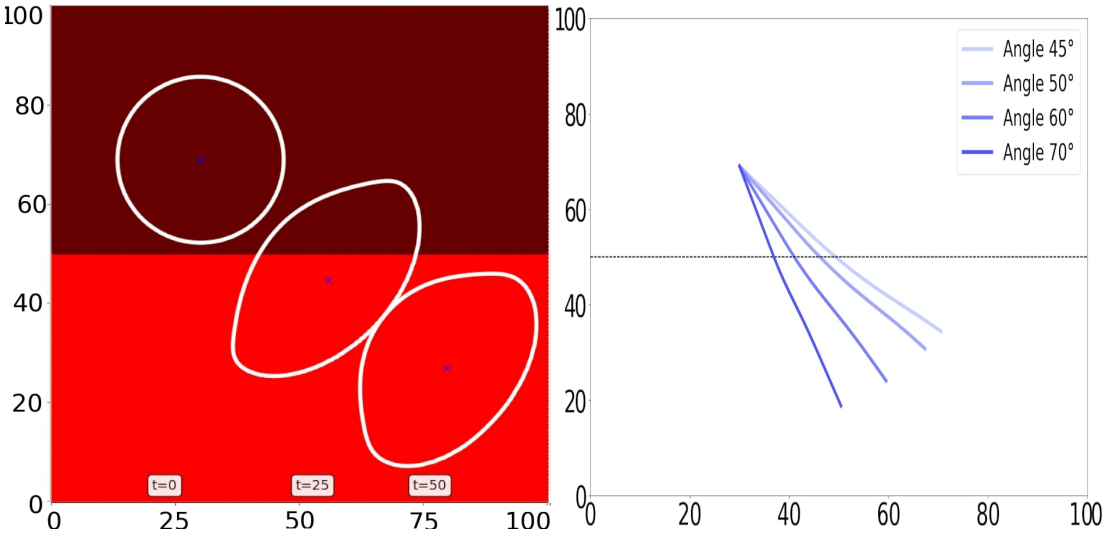


Figure 3.14. – Simulation du modèle (3.1) pour les paramètres du Tableau 3.1. À gauche, visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$ aux temps $t = 0$, $t = 25$ et $t = 50$ et une condition initiale correspondant à une cellule initialement dans la bande de faible adhésion qui rentre avec un angle d'incidence de 45° sur l'interface entre les deux bandes . À droite trajectoires du centre de masse pour plusieurs valeurs de l'angle d'incidence initial

Cependant, nous n'avons pas pu identifier de jeux de paramètres dans ce modèle pour lesquels la cellule reste piégée dans une bande adhésive, comme on peut l'observer dans les travaux de Luo, Seveau de Noray, Aoun, et al. 2020 et Seveau de Noray 2022, et dont on peut voir un des résultats dans 1.18. En effet, dans les simulations de la Figure 3.14, on place la cellule à l'instant initial entièrement dans la bande de faible adhésion, et le champ de vecteur initial $\overrightarrow{p_0}$ n'est plus pris identiquement égal à $\begin{pmatrix}1\\0\end{pmatrix}$, mais orienté selon un certain angle θ correspondant à ceux donnés dans la légende. On observe alors dans la Figure 3.14 plusieurs exemples où ce phénomène n'est pas reproduit, et la cellule traverse complètement la fontière entre les deux bandes. C'est pour cela que nous proposons dans le chapitre suivant, un autre modèle afin de simuler ces rebonds, tout en gardant les propriétés d'haptotaxie adhésive classique et inverse identifiées dans ce chapitre.

4. Prise en compte des interactions entre intégrines et ligands d'adhésion dans un nouveau modèle

Sommaire

4.1. Présentation du modèle *intégrine* . . . 104
4.1.1. Motivation biologique et conséquences . . . 104
4.1.2. Les équations du modèle . . . 104
4.2. Discrétisation du modèle *intégrine* . . . 107
4.2.1. Approximation du modèle intégrine . . . 107
4.2.2. Comportement sur un substrat homogène . . . 107
4.2.2.1. Effet du paramètre de ligands disponibles $I_{\max}$ . . . 107
4.2.2.2. Effet du paramètre de liaisons entre intégrines et ligands a_{on}. . . . 109
4.3. Simulations d'haptotaxie adhésive pour le *modèle intégrine* . . . 111
4.3.1. Simulation sur des bandes adhésives . . . 111
4.3.2. Constraste d'adhésivité . . . 113
4.3.2.1. Variation du paramètre $I_{\max}$ . . . 113
4.3.3. Simulation sur des gradients d'adhésion . . . 116
4.4. Simulation de rebonds dans le cas d'haptotaxie adhésive inverse . . . 118

Dans ce chapitre, nous proposons un nouveau modèle qui va permettre de reproduire les différents phénomènes d'haptotaxie adhésives, mais aussi les rebonds observés dans les expériences de Luo, Seveau de Noray, Aoun, et al. 2020 et Seveau de Noray 2022 (visibles dans Figure 1.18). Nous allons choisir une description fine de l'adhésion, qui passe par une modélisation des interactions entre intégrines et ligands d'adhésion sur le substrat. Pour cette raison nous nommerons ce nouveau modèle le *modèle intégrine*.

4.1. Présentation du modèle *intégrine*

4.1.1. Motivation biologique et conséquences

On rappelle ici brièvement le mécanisme par lequel certaines cellules se lient à un substrat. Les fibres d'actines se connectent au substrat via la présence d'intégrines qui sont des protéines transmembranaires. En principe, ces intégrines peuvent alors être dans deux "états": soit libres, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas connectées à la matrice extra-cellulaire par des ligands, soit liées c'est-à- dire qu'elles ont créé une liaison au substrat. La capacité à former une adhésion dépend donc du nombre de ligands d'adhésions disponibles sur le substrat. C'est d'ailleurs le moyen adopté par Luo, Seveau de Noray, Aoun, et al. 2020 et Seveau de Noray 2022 pour créer des substrats à adhésivités variables. Cette quantité de ligands d'adhésions disponible va être un élément central de notre modèle. Ce choix de modélisation nous pousse à prendre également en compte les intégrines. Nous avons vu que la formation d'adhésions est un processus qui, après avoir été initié par une liaison entre intégrine et ligand, va stimuler la liaison d'autres integrines au substrat. Nous allons tenir compte de cet effet de recrutement dans le modèle. D'autre part comme on a vu que la protéine VASP agit comme un catalyseur de la polymérisation de l'actine et qu'elle se retrouve dans les complexes d'adhésions, on peut émettre l'hypothèse que la création des liaisons au substrat est en lien avec la polymérisation de l'actine.

Nous avons choisi de représenter uniquement l'évolution des intégrines liées. Le choix de ne pas représenter les intégrines libres vient du fait que les méthodes de type champ de phase ne permettent pas d'avoir accès naturel au champ de vitesse à l'intérieur de la cellule et donc de modéliser précisemment le transport des intégrines libres. Pour autant, comme la quantité d'intégrines totale dans la cellule peut être considérée comme constante, il suffit de se concentrer sur la quantité locale d'intégrines liées.

L'adhésivité du substrat est pilotée par deux paramètres dans le modèle : comme on l'a dit, d'une part la quantité de ligands d'adhésion maximale disponible sur la matrice extra cellulaire, et d'autre part un taux de création de liaisons entre intégrines et ligands qui peut dépendre du type de la cellule ainsi que du type de ligands. Dans ce nouveau modèle, ces deux paramètres semblent expérimentalement plus identifiables.

4.1.2. Les équations du modèle

Nous proposons un nouveau modèle, basé sur les mêmes principes de modélisation ceux présentés dans les chapitres précédents en ce qui concerne l'évolution cellulaire par des méthodes champ de phase, et en ce qui concerne l'évolution du cytosquelette d'actine. Cependant nous allons prendre en compte pour la modélisation des dynamiques d'adhésion de nouvelles spécificités. Le modèle est le suivant :

$$\begin{aligned}
\partial_t \rho &= D_\rho \Delta \rho - (1-\rho)(\delta[\rho]-\rho)\rho - \alpha(I)\,\overrightarrow{p}\cdot(\nabla\rho) && \text{(4.1a)}\\
\partial_t \overrightarrow{p} &= D_{\overrightarrow{p}} \Delta \overrightarrow{p} - \tau_1 \overrightarrow{p} - \beta(I)\nabla\rho - \tau_{1,out}(1-\rho)^2\overrightarrow{p} && \text{(4.1b)}\\
\partial_t I &= a_{on}(x,y)\rho|\overrightarrow{p}|^2\left(1-\frac{I}{I_{\max}(x,y)}\right)I - a_{out}\left(1-\rho\right)^2 I && \text{(4.1c)}
\end{aligned}$$

avec, pour $x \in \partial\Omega$, des conditions de Dirichlet homogène :

$$\rho(t,x)=0 \qquad \overrightarrow{p}(t,x)=\begin{pmatrix}0\\0\end{pmatrix} \qquad I(t,x)=0 \tag{4.2}$$

et des conditions initiales :

$$\rho(0,x)=\rho_0(x) \qquad \overrightarrow{p}(0,x)=\overrightarrow{p_0}(x) \qquad I(0,x)=0 \tag{4.3}$$

Dans ce nouveau modèle l'équation de réaction-diffusion qui régissait la dynamique des densités de sites d'adhésions au substrat, a été remplacée par une équation qui vise à modéliser la dynamique des intégrines.

L'équation d'évolution des intégrines liées I est donc ici une équation d'évolution logistique dont le taux de croissance $a_{on}(x,y)\rho|\overrightarrow{p}|^2$ dépend de ρ de sorte à localiser les créations de liaisons à l'intérieur de la cellule, et du terme d'actine polymérisée $|\overrightarrow{p}|^2$ qui indiquent que les connections entre intégrines et ligands se produisent d'autant plus lorsqu'on est en présence d'actine polymérisée qui reflète la possible influence de la proteine VASP.

La capacité de charge dans cette équation logistique est ici modélisée par le terme I_{max} qui représente ici une quantité fixée de ligand disponible sur la matrice extra-cellulaire, au delà de laquelle les liaisons d'intégrines ne peuvent plus s'effectuer. Ce terme est dépendant de la variable d'espace, pour pouvoir créer des variations de propriétés adhésives du susbtrat, i.e. créer des bandes ou des gradients d'adhésion dans les simulations numériques.

Cette équation logistique est enfin complétée par le terme $a_{out}\left(1-\rho\right)^2 I$ qui reproduit la même logique que les termes similaires dans les équations du modèle (3.1), les intégrines liées n'étant pas transportées avec la cellule, ce terme fait décroitre la variable I vers 0 lorsqu'elle est présente dans la phase qui repréresente l'exterieur de la cellule. Cependant ce terme peut jouer ici un autre rôle, celui de représenter les détachements de complexes d'adhésion intégrines/ligands à l'arrière de la cellule.

On modélise enfin la densité d'intégrines liées d'une façon similaire à ce que l'on a vu sur la densité d'adhésion : elle peut moduler soit l'amplitude du terme de propulsion soit l'amplitude du terme de polymérisation à travers les termes $\alpha(I)$ et $\beta(I)$.

On prendra encore les fonctions α et β sous la forme:

$$\alpha(I) = \alpha_0 + \alpha_1 I$$
$$\beta(I) = \beta_0 + \beta_1 I$$

Param.	Valeur	
a_{on}	10^{-2}	Liaisons intégrines/ligands d'adhésions
a_{out}	1 $(10^{-3} - 1)$	Détachement des liaisons en dehors de la cellule
$I_{\max}$	10^{-2} $(10^{-4} - 10)$	Ligands d'adhésions disponibles sur le substrat

Table 4.1. – Nouveaux paramètres du modèle (4.1). Les autres valeurs sont tirées du Tableau 3.1.

Dans ce modèle, ce sont cette fois les paramètres $I_{\max}(x,y)$ et $a_{on}(x,y)$ qui nous permettent de modéliser le niveau d'adhésivité du substrat. Nous les définissons de la façon suivante, dans le cas de bandes d'adhésion :

$$I_{\max}(x,y) = \begin{cases} I^l_{\max} \text{ si } y > 50 \\ I^h_{\max} \text{ si } y \leq 50 \end{cases} \qquad a_{on}(x,y) = \begin{cases} a^l_{on} \text{ si } y > 50 \\ a^h_{on} \text{ si } y \leq 50 \end{cases}$$

et dans le cas de gradients d'adhésion :

$$I_{\max}(x,y) = \begin{cases} I^l_{\max} & \\ I^h_{\max} & \\ I^l_{\max} + \frac{(y-C_1)(I^h_{\max}-I^l_{\max})}{C_2-C_1} & \end{cases}, \; a_{on}(x,y) = \begin{cases} a^l_{on} & \text{si } y > C_1 \\ a^h_{on} & \text{si } y \leq C_2 \\ a^l_{on} + \frac{(y-C_1)(a^h_{on}-a^l_{on})}{C_2-C_1} & \text{sinon} \end{cases}$$

avec $I^l_{\max} < I^h_{\max}$ et $a^l_{on} < a^h_{on}$.

Une dernière façon de moduler l'adhésivité du substrat sera de former les deux bandes adhésive à la suite d'un substrat homogène. On le définira de la façon suivante :

$$I_{\max}(x,y) = \begin{cases} I^m_{\max} \text{ si } x < 100 \\ I^l_{\max} \text{ si } y > 50 \text{ et } x \geq 100 \\ I^h_{\max} \text{ si } y \leq 50 \text{ et } x \geq 100 \end{cases} \quad a_{on}(x,y) = \begin{cases} a^m_{on} \text{ si } x < 100 \\ a^l_{on} \text{ si } y > 50 \text{ si } y > 50 \text{ et } x \geq 100 \\ a^h_{on} \text{ si } y \leq 50 \text{ si } y > 50 \text{ et } x \geq 100 \end{cases}$$

où les paramètres $I^m_{\max}$ et a^m_{on} désignent le niveau d'adhésivité du subtrat avant la séparation en deux bandes adhésives.

4.2. Discrétisation du modèle *intégrine*

4.2.1. Approximation du modèle intégrine

Nous présentons maintenant, de la même façon que pour les modèles précédents, une discrétisation DDFV du système (4.1). On approche les trois inconnues ρ, $\vec{p}$, I sur le maillage DDFV $\mathcal{T}$. On note pour une maille $\mathrm{C} \in \mathcal{T}$:

— $\rho^{\tau,n} = (\rho_{\mathrm{C}}^n)_{\mathrm{C}\in\mathcal{T}}$

— $\vec{p}^{\,\tau,n} = \left(\begin{pmatrix} u_{\mathrm{C}}^n \\ v_{\mathrm{C}}^n \end{pmatrix}\right)_{\mathrm{C}\in\mathcal{T}}$

— $I^{\tau,n} = (I_{\mathrm{C}}^n)_{\mathrm{C}\in\mathcal{T}}$

l'approximation des inconnues au temps $t_n = n\mathrm{dt}$.

Le discrétisation du système d'équations (4.1) est obtenue par une discrétisation semi-implicite en temps et DDFV en espace de chacune des équations du système . On obtient pour tout $\mathrm{C} \in \mathfrak{M} \cup \mathfrak{M}^*$:

$$
\begin{aligned}
\frac{\rho_{\mathrm{C}}^{n+1}-\rho_{\mathrm{C}}^n}{\Delta t} &= D_\rho \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} \rho^{\tau,n+1}\right)_{\mathrm{C}} - \rho_{\mathrm{C}}^n(1-\rho_{\mathrm{C}}^n)(\delta-\rho_{\mathrm{C}}^n) \\
&\quad -\alpha(I_{\mathrm{C}}^n)\vec{p}_{\mathrm{C}}^{\,n}\cdot(\nabla^\tau \rho^{\tau,n})_{\mathrm{C}} \qquad (4.4a)\\
\frac{u_{\mathrm{C}}^{n+1}-u_{\mathrm{C}}^n}{\Delta t} &= D_\rho \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} u^{\tau,n+1}\right)_{\mathrm{C}} - \tau_1 u_{\mathrm{C}}^n - \beta(I_{\mathrm{C}}^n)\nabla_x^\tau(\rho^{\tau,n}) \\
&\quad -\tau_{1,\mathrm{out}}(1-u_{\mathrm{C}}^n)^2 u_{\mathrm{C}}^n \qquad (4.4b)\\
\frac{v_{\mathrm{C}}^{n+1}-v_{\mathrm{C}}^n}{\Delta t} &= D_\rho \left(\mathrm{div}^\tau \nabla^{\mathfrak{D}} v^{\tau,n+1}\right)_{\mathrm{C}} - \tau_1 v_{\mathrm{C}}^n - \beta(I_{\mathrm{C}}^n)\nabla_y^\tau \rho^{\tau,n} \\
&\quad -\tau_{1,\mathrm{out}}(1-v_{\mathrm{C}}^n)^2 v_{\mathrm{C}}^n \qquad (4.4c)\\
\frac{I_{\mathrm{C}}^{n+1}-I_{\mathrm{C}}^n}{\Delta t} &= a_{\mathrm{on},\,\mathrm{C}}\rho_{\mathrm{C}}^n |\vec{p}_{\mathrm{C}}^{\,n}|^2\left(1-\frac{I_{\mathrm{C}}^n}{I_{\mathrm{C}}^{\max}}\right) \\
&\quad -a_{\mathrm{out}}(1-\rho_{\mathrm{C}}^n)^2 I_{\mathrm{C}}^n \qquad (4.4d)
\end{aligned}
$$

que l'on complète par des conditions de Dirichlet homogènes pour $\mathrm{C} \in \partial\mathfrak{M} \cup \partial\mathfrak{M}^*$:

$$
\rho_{\mathrm{C}}^n = 0, \qquad u_{\mathrm{C}}^n = 0, \qquad v_{\mathrm{C}}^n = 0 \qquad I_{\mathrm{C}}^n = 0. \qquad (4.5)
$$

4.2.2. Comportement sur un substrat homogène

On commence par étudier le schéma (4.4)-(4.5) dans le cas de substrats homogènes, définis par des paramètres constants $a_{on}(x,y) = a_{on}$ et $I_{\max}(x,y) = I_{\max}$.

4.2.2.1. Effet du paramètre de ligands disponibles $I_{\max}$

Commençons par faire varier le paramètre $I_{\max}$ qui, rappelons le, représente le nombre maximal de ligands d'adhésion disponibles. La Figure 4.1 montre pour $I_{\max} = 0.01$ la

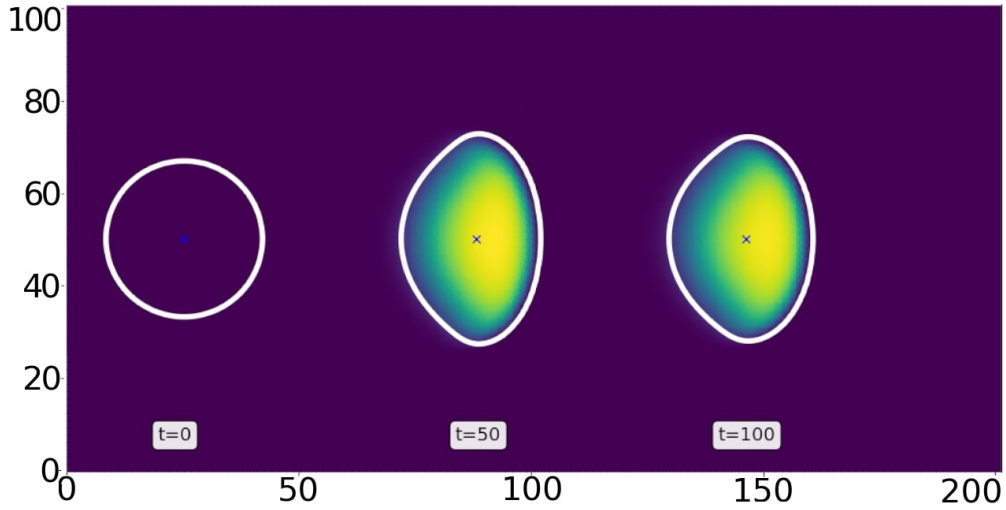


Figure 4.1. – Simulation du modèle (4.1) pour les paramètres du Tableau 4.1, sur un substrat homogène ($I_{\max} = 0.01$ et $a_{on} = 0.01$ constants sur tout le domaine). Visualisation de la variable I avec une ligne de niveau $\rho = 0.25$.

densité d'intégrines liées, représentée en jaune pour les fortes densités et en violet pour les faibles.

Une des principales différences de ce modèle avec le précédent vient du fait que la densité d'intégrines liées au substrat est beaucoup plus répartie dans la cellule que ce que l'on observait dans la Figure 3.3 pour le modèle précédent : c'est probablement dû à l'absence d'un terme équivalent au terme de $-a_1 A_{dh}$ de l'équation (3.1d). Toutefois, on observe que la densité d'intégrines liées reste plus élevée à l'avant de la cellule, ce qui reproduit le même effet que dans le modèle *adhésion*.

Lorsque l'on reproduit la même simulation mais que l'on représente la variable $\frac{I}{I_{\max}}$, c'est-à-dire la densité d'intégrine liées renormalisée par la quantité de ligands d'adhésion, on peut observer l'impact de la variation de ce paramètre. Pour trois paramètres de quantité de ligands $I_{\max} = 0.0001$, 0.01 et 10, on trouve dans la Figure 4.2 que lorsque ce paramètre est petit, les intégrines vont se lier à la totalité des ligands disponibles (cellule à gauche) tandis qu'en augmentant progressivement ce taux maximal, la variable $\frac{I}{I_{\max}}$ va progressivement se concentrer à l'avant de la cellule (cellule au centre et à droite).

Sur la Figure 4.3, on constate que la fonction $t \to \max_{x,y\in\Omega} I(t,x,y)$ représentant la quantité maximale d'intégrines liées dans la cellule au temps t, a un comportement similaire à celui de $t \to \max_{x,y\in\Omega} A_{dh}(t,x,y)$. Lorsque $I_{\max}$ est elevé ($I_{\max} = 10$), l'effet de la saturation est limité et on retrouve un comportement similaire à la quantité A_{dh} du modèle précédent (voir Figure 4.3a). En revanche, dans le cas où $I_{\max}$ est petit ($I_{\max} = 0.01$) on voit que très vite I atteint son maximum. Cela n'affecte néanmoins toujours pas la vitesse de la cellule comme on le constate dans la Figure 4.3b.

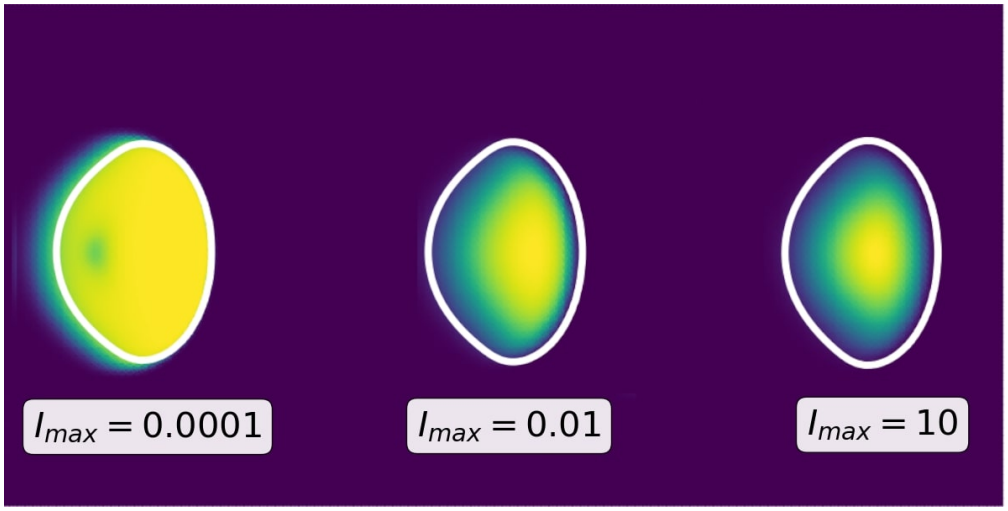
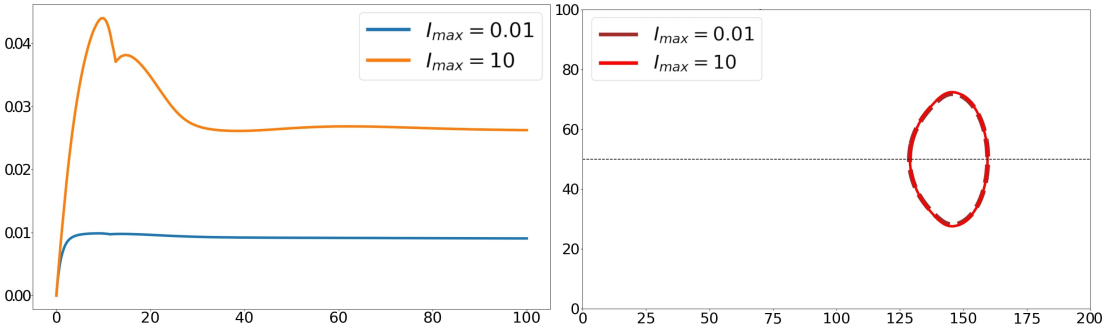


Figure 4.2. – Simulation du modèle (4.1) pour les paramètres du Tableau 4.1, sur un substrat homogène, avec un paramètre de liaisons $a_{on} = 0.01$. Visualisation au temps $t = 100$ de la variable $\frac{I}{I_{\max}}$ avec : à gauche $I_{\max} = 0.0001$, au centre $I_{\max} = 0.01$ et à droite $I_{\max} = 10$ et avec une ligne de niveau $\rho = 0.25$.



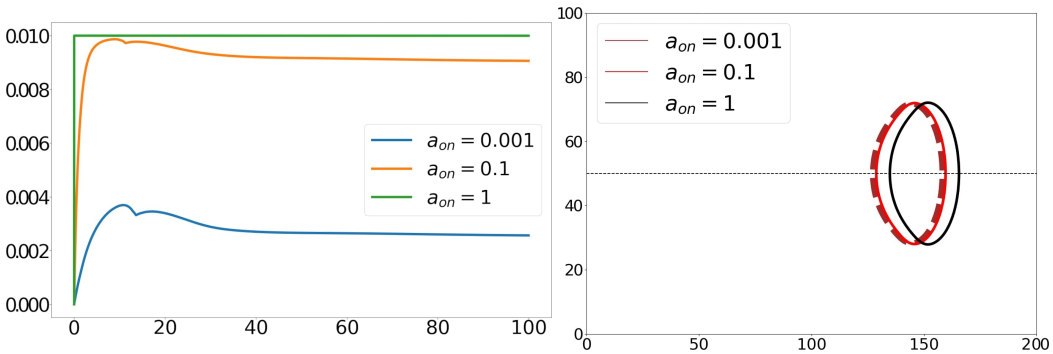
(a) Courbe de $t \to max_{x,y\in\Omega}(I(t,x,y))$

(b) Visualisation du contour de ρ pour une ligne de niveau $\rho = 0.25$ au temps $t = 100$.

Figure 4.3. – Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, sur deux substrats homogènes différents correspondant à des paramètres $I_{max} = 0.01$ et $I_{max} = 10$

4.2.2.2. Effet du paramètre de liaisons entre intégrines et ligands a_{on}.

On s'intéresse maintenant à l'influence du paramètre a_{on}. Ce paramètre joue un rôle différent du paramètre de création des adhésions a_0 que l'on a étudié dans le chapitre précédent. Alors que le terme de création des adhésions était $a_0|\overrightarrow{p}|^2$, et était donc indépendant de la densité d'adhésion, dans le modèle *intégrine*, les liaisons entre intégrines et ligands opèrent d'autant plus lorsque des intégrines liées sont déjà présentes.



(a) Courbe de $t \to max_{x,y\in\Omega}(I(t,x,y))$

(b) Visualisation du contour de ρ pour une ligne de niveau $\rho = 0.25$ au temps $t = 100$.

Figure 4.4. – Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, sur deux substrats homogènes différents correspondant à des paramètres $a_{on} = 0.001$, $a_{on} = 0.1$ et $a_{on} = 1$ et pour un paramètre $I_{\max} = 0.01$.

On observe qu'une forte valeur du taux de création des liaisons a_{on} a pour effet de faire croître $t \to \max_{x,y\in\Omega} I(t,x,y)$ jusqu'à la capacité de charge $I_{\max}$ presque instantanément, tandis que si l'on prend des plus faibles valeurs de ce paramètre, la courbe retrouve des profils similaire à $t \to \max_{x,y\in\Omega} A_{\mathrm{dh}}(t,x,y)$ où l'on retrouve une croissance intiale de cette quantité avant de décroitre vers une quantité qui semble stable en temps long (voir Figure 4.4a). Encore une fois les variations de ce paramètre ont un impact minime sur la vitesse de la cellule (Figure 4.4b) hormis lorsque l'on prend une augmentation très nette de ce paramètre qui fait croître à la fois la rapidité de la saturation en ligands d'adhésion mais aussi la vitesse de la cellule.

4.3. Simulations d'haptotaxie adhésive pour le *modèle intégrine*

4.3.1. Simulation sur des bandes adhésives

Avant de se concentrer sur les nouveaux résultats que ce modèle peut apporter, commençons par vérifier que les propriétés qualitatives que nous avons observées sur le modèle *adhésion* sont préservées. Pour cela nous allons vérifier que les couplages entre la densité d'intégrines liées avec le terme de polymérisation entraîne encore une haptotaxie adhésive classique, et le couplage avec le terme de propulsion entraine, quant à lui, une haptotaxie adhésive inverse. On se concentrera ici sur des bandes ou des gradients d'adhésion générés par une variation du paramètre de ligands d'adhésion maximale $I_{\max}$. Les résultats pour des substrats d'adhésivité variable générés par une variation du paramètre de liaison entre intégrine a_{on} sont consignés dans l'Annexe C.

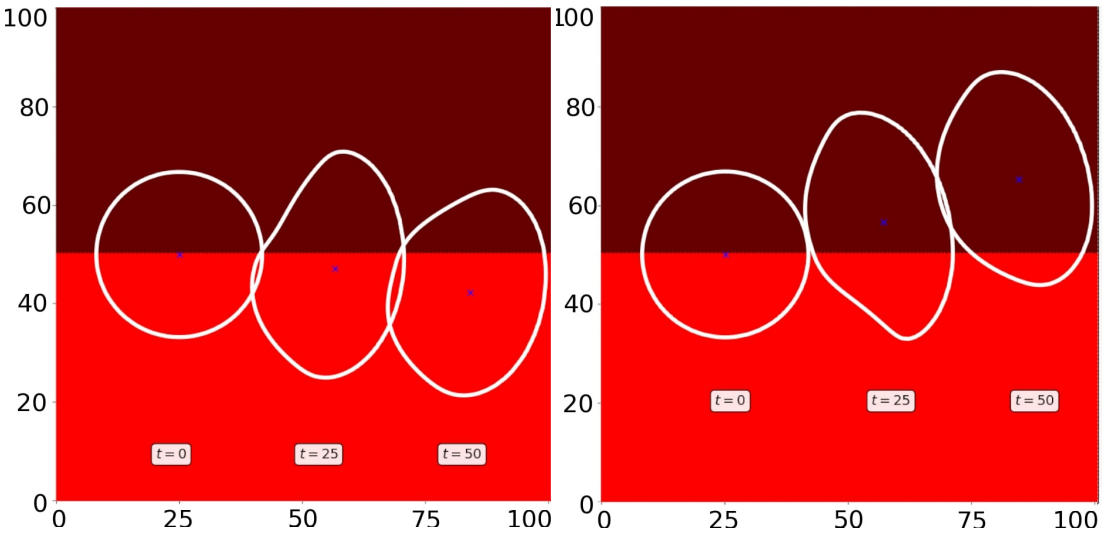


Figure 4.5. – Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, pour deux bandes adhésives définies par $I^h_{\max} = 10$ pour la zone de forte adhésion et $I^l_{\max} = 0.0001$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a^h_{on} = a^l_{on} = 0.01$. À gauche, le couplage sur le terme de polymérisation est activé par $\beta_1 = 30$. À droite, le couplage sur le terme de propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$.

C'est bien ce qu'on vérifie sur la Figure 4.5 : on observe encore une inversion du type d'haptotaxie adhésive en fonction du couplage qui est activé.

Nous pouvons de plus compléter ce résultat : alors que jusqu'à present, la condition initiale ρ_0 définissait une condition circulaire qui se polarisait immédiatement à l'interface entre les deux bandes, nous pouvons étudier ce qui se passe dans le cas où

la cellule se polarise dans un premier temps sur un substrat homogène, puis intersecte deux bandes d'adhésion horizontales. Dans la Figure 4.6, la cellule rencontre les deux bandes d'adhésivité différente alors qu'elle a atteint sa forme stabilisée. Là encore la cellule rentre dans la zone de forte adhésion dans le cas du couplage en polymérisation, et dans la zone de faible adhésion dans le cas du couplage en propulsion. Ce comportement parait donc indépendant de la forme de la cellule au moment de rencontrer l'une ou l'autre des bandes.

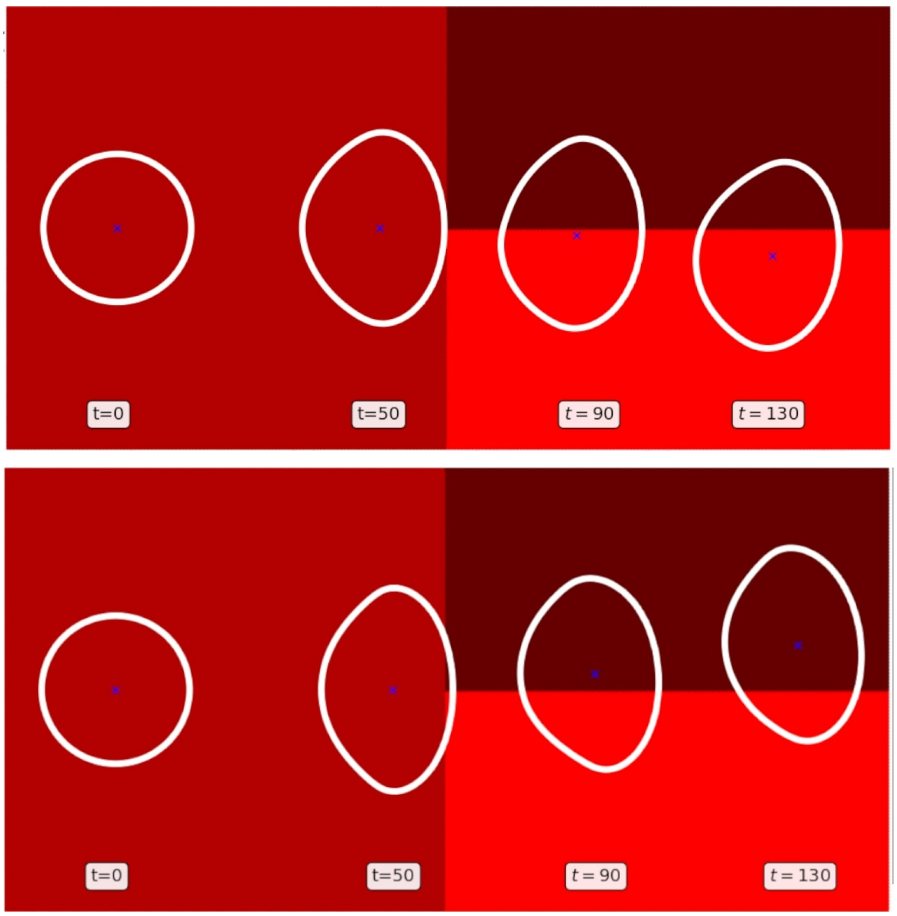


Figure 4.6. – Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, pour deux cadrans d'adhésivités définies par $I^h_{\max} = 10$ pour la zone de forte adhésion, $I^l_{\max} = 0.0001$ pour la zone de faible adhésion et $I^m_{\max} = 5.0005$ pour la zone avant la séparation entre les deux bandes. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a^h_{on} = a^l_{on} = 0.01$. En haut, le couplage sur le terme de polymérisation est activé par $\alpha_1 = 30$. En bas, le couplage en propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$.

Nous nous intéressons enfin à la zone de transition, engendrée par les paramètres de couplage α_1 et β_1, à travers laquelle on passe de l'haptotaxie adhésive classique à

l'haptotaxie adhésive inverse.

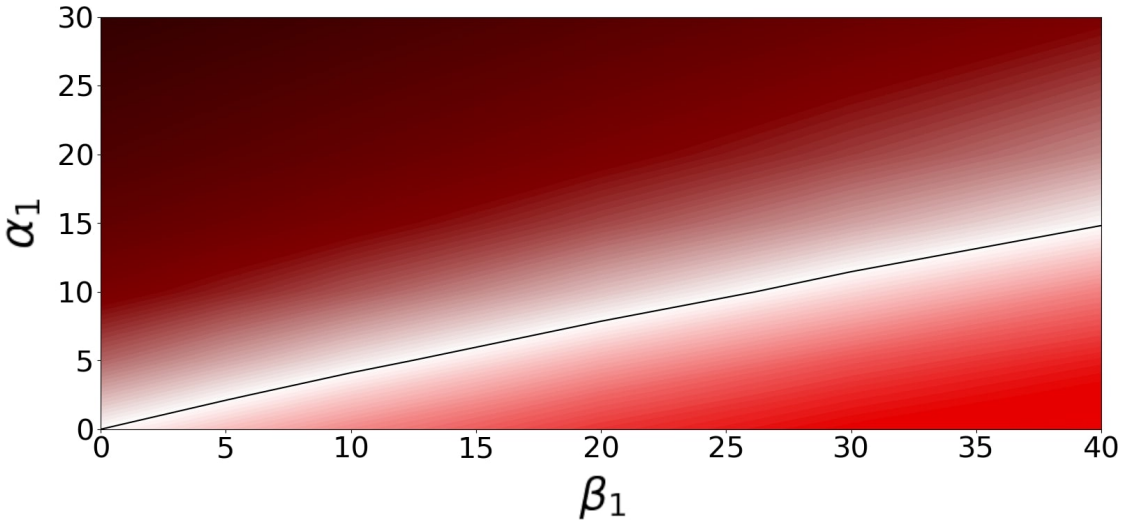


Figure 4.7. – *Heatmap* de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 4.1, au temps $t = 50$ et pour deux bandes adhésives définies par $I^h_{\max} = 10$ pour la zone de forte adhésion et $I^l_{\max} = 0.0001$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a_{on} = 0.01$.

Encore une fois, on retrouve cette zone de transition, très similaire à celle du chapitre précédent, dans la Figure 4.7. La courbe noire, représente encore la ligne de niveau 0 de la fonction ID, qui est définie de la même façon que dans (3.8). Elle délimite de la même façon une zone d'haptotaxie adhésive inverse (en marron) et une zone d'haptotaxie adhésive classique (en rouge).

4.3.2. Constraste d'adhésivité

On a vu que pour ce modèle, les bandes d'adhésion sont générées par des valeurs différentes du paramètre $I_{\max}$ ou du paramètre a_{on} dans les deux bandes. Dans cette section on va étudier plus en détail l'influence de l'amplitude des variations de ces paramètres.

4.3.2.1. Variation du paramètre $I_{\max}$

Introduisons, en accord avec le travail effectué dans Seveau de Noray 2022, la notion de *contraste d'adhésion* entre deux bandes adhésives, que l'on définit comme :

$$CA = \frac{I^h_{\max} - I^l_{\max}}{I^h_{\max}}$$

où $I^h_{\max}$ est la valeur de $I_{\max}$ pour la zone de forte adhésion et $I^l_{\max}$ pour la zone de faible adhésion. Comme dans les expériences citées, nous fixerons le niveau de

forte adhésivité $I^h_{\max}$, et nous ferons varier le niveau de faible adhésivité $I^l_{\max}$. Ainsi, lorsque l'on se trouve sur un substrat homogène le contraste d'adhésion est égal à $CA = 0$, et lorsque la bande de faible adhésion n'a aucune molécule d'adhésion, on a $CA = 1$. On introduit alors une nouvelle fonction ID (pour *Index of deviation*, similaire à la fonction ID définie dans le chapitre précédent), qui va permettre de mesurer l'amplitude de la déviation de la cellule en fonction du contraste d'adhésion. Elle est définie comme :

$$ID(CA; t, I^h_{\max}) = 50 - y_{cen}(t). \tag{4.6}$$

On rappelle que ID prend des valeurs négatives pour une haptotaxie adhésive inverse, et positives pour une haptotaxie adhésive classique.

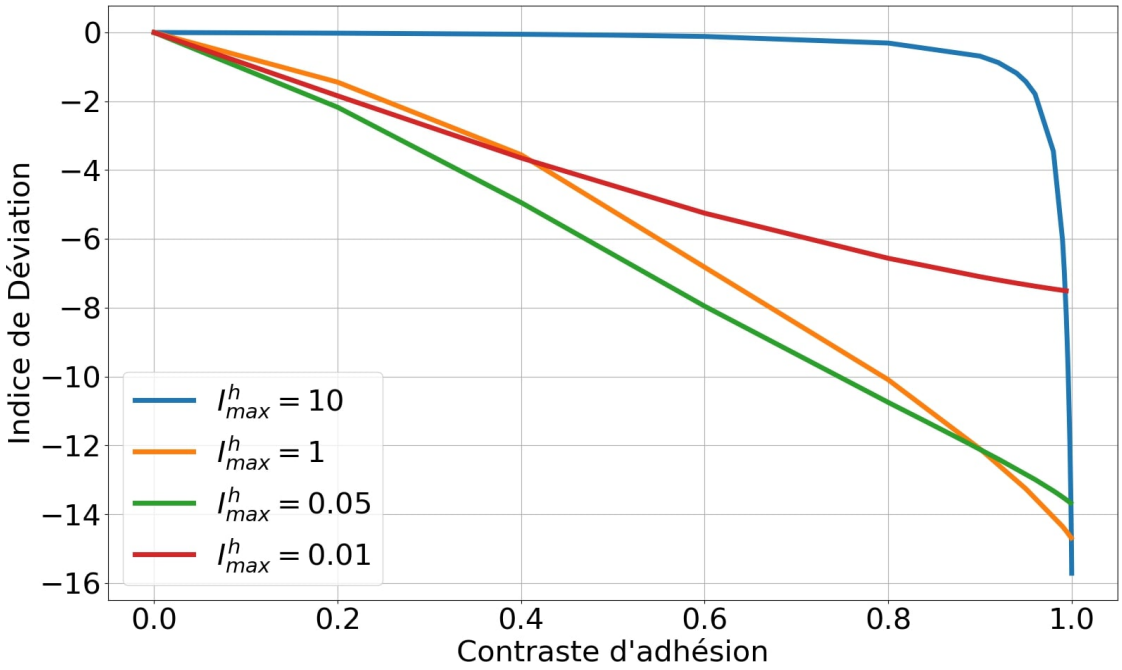


Figure 4.8. – Graphique de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 4.1, représentée au temps $t = 60$ en fonction du contraste d'adhésion CA, pour une bande de forte adhésion définie par $I^h_{\max} = 0.01$, $I^h_{\max} = 0.05$, $I^h_{\max} = 1$, et $I^h_{\max} = 10$, pour le paramètre de propulsion $\alpha_1 = 30$ et le paramètre de liaisons $a_{on} = 0.01$.

Dans la Figure 4.8, on observe les variations de IA en fonction de CA pour plusieurs valeurs du paramètre $I^h_{\max}$ et pour un paramètre de liaisons $a_{on} = 0.01$. Pour $I^h_{\max} = 10$ on voit que la déviation de la cellule est très faible même pour des valeurs de contraste assez élevé, alors que dans le cas $I^h_{\max} = 0.01$, $I^h_{\max} = 0.05$ et $I^h_{\max} = 1$, la déviation est importante même pour des contrastes de faible amplitude. On rappelle que pour $I^h_{\max} = 10$ on a observé que la quantité $\max_{x,y\in\Omega}(I(t,x,y))$ pour $t > 0$ (voir Figure 4.3a) est très faible par rapport à la valeur de $I_{\max}$, ce qui n'entraine pas un

épuisement des ligands d'adhésion disponibles, alors que pour $I^h_{\max} = 0.01$, la Figure 4.3a montre le contraire. Les cas $I^h_{\max} = 0.05$ et $I^h_{\max} = 1$ sont des cas intermédiaires, car ils n'entrainent pas de saturation mais sont proches de la quantité $\max_{x,y\in\Omega}(I(t,x,y))$. Ces résultats laissent penser, que l'introduction de cette quantité maximale de liaisons possibles joue un rôle fondamental dans la déviation de la cellule. On observe de plus dans chacun des cas qu'une augmentation du contraste d'adhésion entraine toujours une décroissance de l'indice de déviation de la cellule, qui diffère selon la quantité de ligands fixée sur la bande de faible adhésion.

Toutefois, si l'on augmente la valeur du paramètre de liaison a_{on}, on obtient un résultat différent. On trace dans la Figure 4.9 la fonction ID en fonction de CA pour deux valeurs du paramètre a_{on} et pour un paramètre $I^h_{\max}$ fixé à la valeur 1. Dans le cas où $a_{on} = 0.01$, l'indice de déviation décroit de façon monotone avec le contraste d'adhésion. En revanche, dans le cas où $a^h_{on} = 0.1$ l'indice de déviation a un comportement plus complexe, non monotone, avec une déviation maximale pour une valeur de contraste d'adhésion comprise entre 0 et 0.2. De plus, il semble qu'il puisse y avoir une discontinuité lorsque la valeur de CA tend vers 0. Ce comportement non monotone fait penser aux résultats de la Figure 1.17.

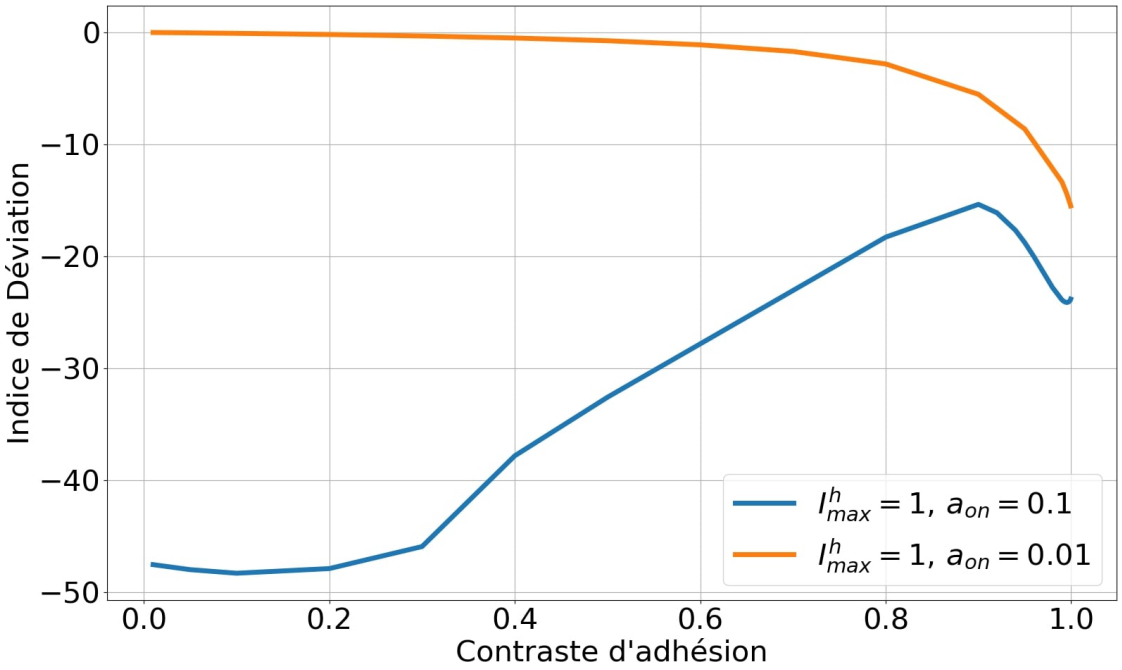


Figure 4.9. – Graphique de la fonction ID pour le Tableau de paramètres 4.1, représentée au temps $t = 50$ en fonction du contraste d'adhésion CA, pour une bande de forte adhésion définie par $I^h_{\max} = 1$, deux valeurs du paramètre a_{on}, et pour le paramètre de propulsion $\alpha_1 = 30$.

4.3.3. Simulation sur des gradients d'adhésion

Pour les bandes d'adhésion, nous avons retrouvé toutes les propriétés de déviation du modèle *adhésion*. Pour des gradients d'adhésion linéaires, la Figure 4.10 montre que c'est la largeur de la zone de variation de l'adhésivité qui joue le rôle principal dans la déviation de la cellule, et non pas la valeur du gradient.

Tout d'abord on examine l'effet de la taille de la zone de variation. Dans les cas (1) et (3) de la Figure 4.10, les gradients ont une valeur égale (environ 0.5), mais dans le cas (3) la largeur de la zone de variation est plus petite que la taille de la cellule. Or dans le cas (3) la cellule est déviée vers la zone de faible adhésion tandis que dans le cas (1) elle poursuit sa trajectoire sans être déviée. La même comparaison peut être effectuée entre les cas (2) et (4) à la différence que les gradients ont une plus petite valeur (environ 0.2), et on observe le même comportement.

Ensuite on teste l'influence de la valeur du gradient à une largeur de variation fixée. Pour les cas (1) et (2), la zone de variation est plus large que la taille de la cellule, il n'y a pas de déviation quelque soit la valeur du gradient. Comparativement, dans les cas (3) et (4) la largeur de variation est plus petite que la taille de la cellule, et cette fois les cellules se dirigent vers la zone la moins adhésive.

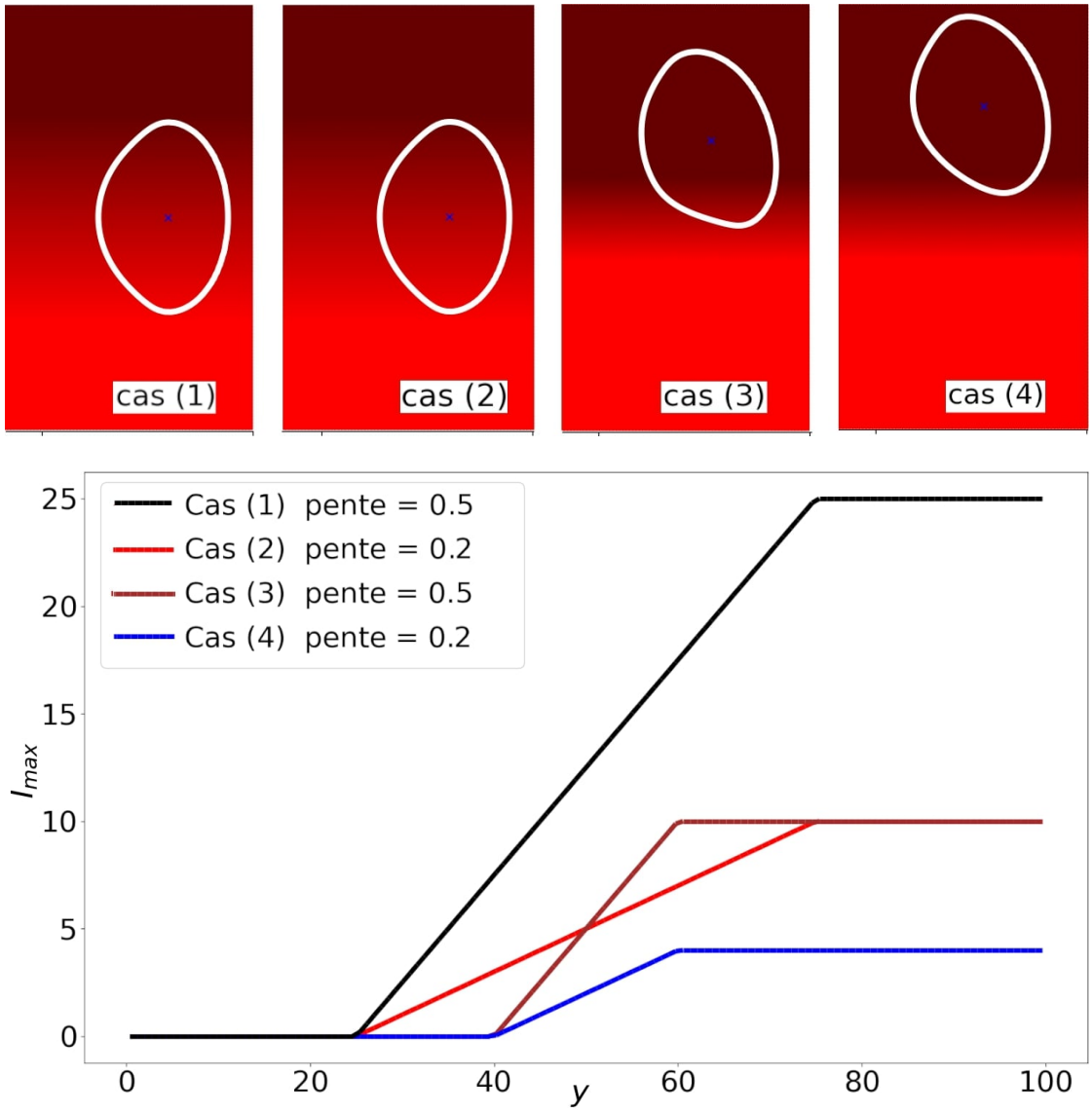


Figure 4.10. – Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, pour deux gradients d'adhésivité définis par $I^l_{\max} = 0.01$ pour la zone de faible adhésion et différentes valeurs de $I^h_{\max}$ pour la zone de forte adhésion : (1) $I^h_{\max} = 24.99985$, (2) $I^h_{\max} = 10$, (3) $I^h_{\max} = 10$, (4) $I^h_{\max} = 4.00006$. Le couplage en propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a^h_{on} = a^l_{on} = 0.01$. Les graphiques (1) et (2) ont une zone de variation de l'adhésion qui délimitée par $y = 25$ et $y = 75$. et les graphiques (3) et (4) ont une zone de variation de l'adhésion qui délimitée par $y = 40$ et $y = 60$. Visualisation du contour de ρ pour la ligne de niveau $\rho = 0.25$ au temps $t = 130$.

4.4. Simulation de rebonds dans le cas d'haptotaxie adhésive inverse

Jusqu'à présent tout les résultats sur les bandes adhésives ont été obtenus lorsque la cellule est exactement au milieu de deux bandes, soit à l'instant initial, soit à un instant plus avancé de la simulation. Lorsque dans le chapitre précédent nous avons tenté de reproduire le comportement affiché par la Figure 1.18, effet que nous appelerons désormais *rebond*, le modèle a affiché une limite pour laquelle aucun ensemble de paramètres n'a pu reproduire un tel effet. Nous proposons alors d'étudier ces *rebonds* avec le modèle *intégrine*.
On part d'une cellule, initialement dans la bande de faible adhésion, et d'un champ de vecteur $\overrightarrow{p}$ uniforme qui pointe vers la bande de forte adhésion. La cellule a au début une trajectoire rectiligne avant de croiser l'interface entre les bandes. Une fois que la cellule atteint cette interface, soit elle pénètre dans la zone de forte adhésion, soit elle rebondit dans la zone de faible adhésion. Nous allons regarder l'influence de l'angle initial de la trajectoire sur ces comportements.
Plus précisément le centre de masse initial est localisé en $(x_0, y_0) = (30, 70)$, et la condition initiale $\overrightarrow{p_0}$ est donnée par :

$$\overrightarrow{p_0}(x,y) = \begin{cases} \begin{pmatrix} \sin(\theta_i) \\ -\cos(\theta_i) \end{pmatrix} \text{ si } \rho_0(x,y) \neq 0 \\ \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} \text{ si } \rho_0(x,y) = 0 \end{cases} \tag{4.7}$$

où θ défini l'angle que nous allons faire varier.
Nous observons dans la Figure 4.11, qu'à partir du moment où la cellule chevauche la frontière entre les deux bandes d'adhésion ($t = 25$), elle se met a pivoter puis elle finit par remonter entièrement dans la bande de faible adhésion d'où elle est partie. Dans cette simulation, l'angle initial était $\theta_i = 45°$.

Sur la Figure 4.12, on visualise pour différentes valeurs de θ_i, les trajectoires du centre de masse de la cellule. On observe qu'il existe un angle *limite* au dessous duquel la cellule passe dans la bande de forte adhésion, et au dessus duquel la cellule effectue un rebond. On voit que cet angle limite se trouve dans l'intervalle $10° < \theta_i < 20°$. Une dernière remarque concernant ce graphique concerne les angles de "réflexion" des cellules rebondissant dans la zone de faible adhésion. On apelle *angle de reflexion* θ_r, l'angle que forme la trajectoire, quand elle est redevenue rectligne, avec la normale à l'interface entre les deux bandes. On remarque que θ_r est une fonction croissante de l'angle d'incidence θ_i.

On trouve dans le Tableau 4.2, la corrélation entre les valeurs de l'angle d'incidence et celles des angles de réflexion. On a visualisé les cosinus de ces données dans la Figure 4.13, et remarqué un alignement des points, ce qui suggère une relation similaire à une loi de " Snell-Descartes". On effectue un ajustement linéaire sur ces deux variables et on trouve une droite de régression qui a pour équation $\cos(\theta_r) = 0.25\cos(\theta_i) + 0.027$,

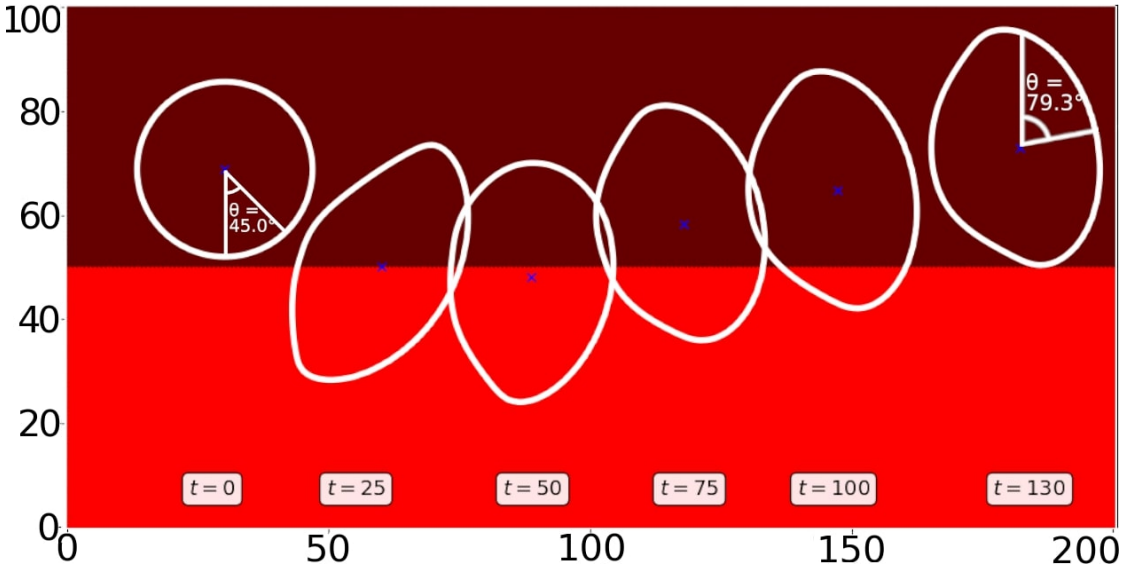


Figure 4.11. – Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1, pour deux bandes d'adhésion définies par $I^h_{max} = 10$ pour la zone de forte adhésion et $I^l_{max} = 0.01$ pour la zone de faible adhésion. Le paramètre de liaisons intégrines/ligands est $a^h_{on} = a^l_{on} = 0.1$. Le couplage sur le terme de propulsion est activé par $\alpha_1 = 30$. La position initiale de la cellule est donnée par $(x_0, y_0) = (70, 30)$ et l'angle d'incidence est $\theta_i = 45°$.

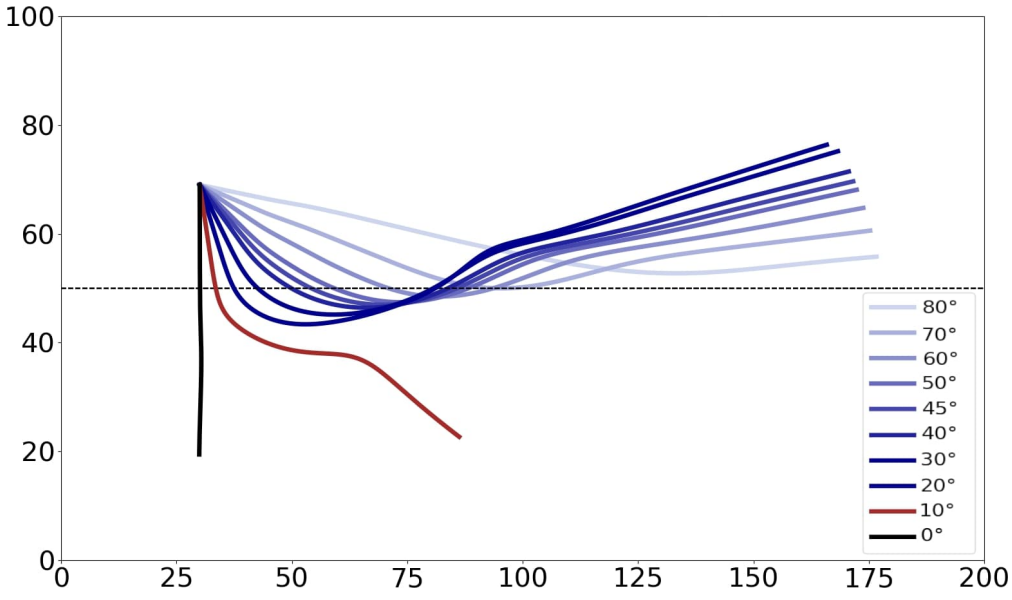


Figure 4.12. – Simulation du modèle (4.1) pour le Tableau de paramètres 4.1. Visualisation de l'effet *rebond* pour plusieurs angles θ dans la condition intiale (4.7).

Angle d'incidence θ_i	**Angle de réflexion** θ_r
20°	74.86°
30°	75.44°
40°	77.48°
45°	78.52°
50°	79.33°
60°	80.95°
70°	83.8°
80°	85.83°

Table 4.2. – Tableau des angles d'incidence et de réflexion

avec un R^2 égal à 0.9954.

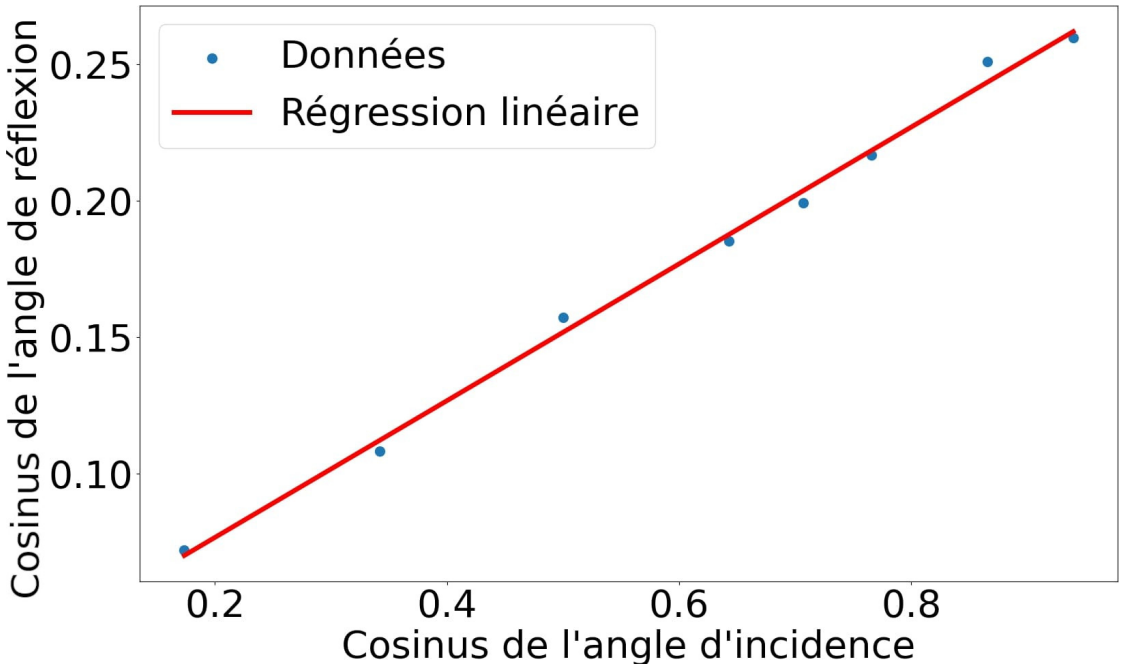


Figure 4.13. – Droite de régréssion linéaire de $cos(\theta_i)$ en fonction de $cos(\theta_r)$

.

Conclusion et perspectives

Bilan

Nous avons étudié et proposé dans cette thèse plusieurs modèles mathématiques de type champ de phase décrivant les phénomènes d'haptotaxie adhésive dans la migration cellulaire. Nous avons en particulier été capable de reproduire des phénomènes d'*haptotaxie adhésive inverse*, comportements inédits révélés par les résultats expérimentaux du Laboratoire Adhésion Inflammation (LAI). Nous avons identifié des mécanismes pouvant expliquer la différence entre haptotaxie adhésive classique ou inverse. Pour discrétiser ces modèles, nous avons utilisé la méthode Discrete Duality Finite Volume, qui est une technique de discrétisation volumes finis bien adaptée aux systèmes proposés. Partant d'un modèle proposé par Aranson et Ziebert, nous avons pu reproduire fidèlement les différents types d'haptotaxie adhésive. Pour cela nous avons émis l'hypothèse que l'adhésion de la cellule pouvait impacter à la fois sa propulsion et la polymérisation de l'actine. On a ainsi pu contrôler la transition entre l'haptotaxie adhésive classique et inverse. Pour aller au plus proche des expériences menées au LAI, nous avons proposé un modèle original, qui tient compte du nombre limité de ligands d'adhésion sur le substrat. Grâce à ce modèle nous avons pu reproduire non seulement les deux types d'haptotaxie adhésive, mais également des phénomènes de *rebond*, que le modèle précédent ne permettait pas d'obtenir. Cette thèse apporte donc de nouveaux éléments de compréhension de l'haptotaxie adhésive, en proposant des modèles mathématiques et en confrontant les résultats numériques obtenus aux résultats expérimentaux.

Perspectives

De nombreuses perspectives s'ouvrent maintenant pour approfondir la compréhension des phénomènes d'haptotaxie adhésive.

De nouvelles simulations numériques suggérées par les expériences.

Tout d'abord, nous sommes partis des paramètres proposés dans Ziebert and Aranson 2013, mais les données expérimentales du LAI doivent permettre de calibrer plus finement les modèles et ainsi identifier les moteurs prédominants de la dynamique dans le cas de l'haptotaxie adhésive inverse.
On a étudié l'impact du constraste d'adhésion sur l'indice de déviation des cellules mais nos données numériques sont plus riches : pour chaque contraste d'adhésion

nous connaissons toute la trajectoire de la cellule. Il serait donc intéressant d'étudier l'influence du contraste sur d'autres caractéristiques de ces trajectoires.
Par ailleurs, d'autres manipulations expérimentales ont été menées au LAI sur divers motifs d'adhésions sur les substrats. Parmi elles, on retrouve des marches de taille réduite, de taille inférieure à celle de la cellule pour lesquelles on observe un déplacement de la cellule orthogonal aux bandes. On retrouve aussi des gradients asymétriques appelés *ratchets*, qui permettent d'observer expérimentalement un biais directionnel sur une très longue distance. Ces différents motifs pourraient donc être testés avec notre modèle.

De nouvelles expériences suggérées par les résultats numériques.

Une nouvelle exploration expérimentale de l'impact de l'angle d'incidence est prévue pour vérifier les prédictions fournies par le modèle que nous avons établis, pour lequel nous avons trouvé un angle d'incidence critique au delà duquel la cellule ne rebondit plus et rentre complètement dans la bande de forte adhésion.

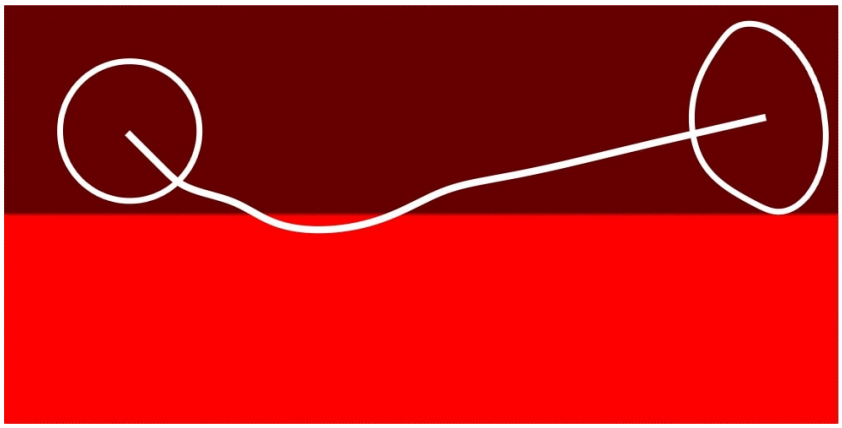


Figure 4.14. – Schéma d'un rebond

De nouvelles pistes à explorer conjointement.

Des nouvelles expériences sont actuellement en cours au LAI, afin de déchiffrer le mécanisme intracellulaire impliqué dans le phénomène d'haptotaxie adhésive inverse. Elles consistent notamment à approfondir le rôle de la zone focale de la cellule comme moteur de ce biais directionnel. Pour cela, aux substrats constitués de bandes d'adhésion seront ajoutés des disques d'anticorps de tailles différentes qui permettront de piéger localement la cellule. Si toute la zone focale est piégée, on s'attend à ce que la cellule ne puisse plus détecter les variations d'adhésions et donc n'effectue plus d'haptotaxie adhésive. On pourrait simuler ces disques d'anticorps dans notre modèle en introduisant une troisième zone d'adhésion dont la valeur serait très grande par rapport aux intensités des zones d'adhésions définies jusqu'ici. Cela pourrait se faire en augmentant fortement la valeur de la variable $I_{\max}$ localement et en confrontant les résultats *in silico* et experimentaux.

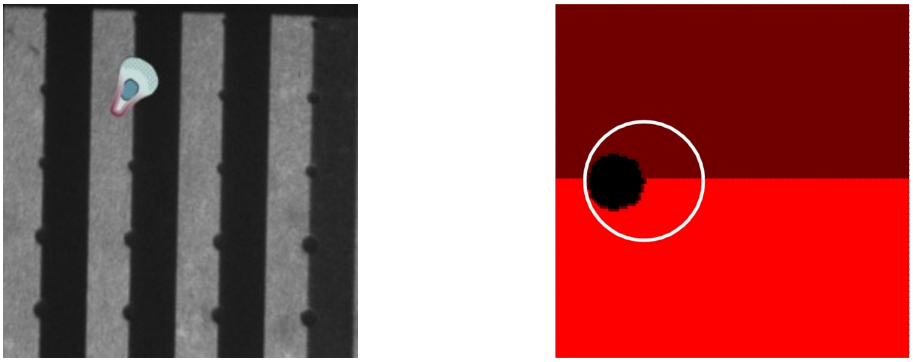


Figure 4.15. – À gauche bande d'adhésion avec les pièges d'anticorps, communication personelle Ahmad Awada (LAI). À droite, simulation numérique d'un piège d'adhésion.

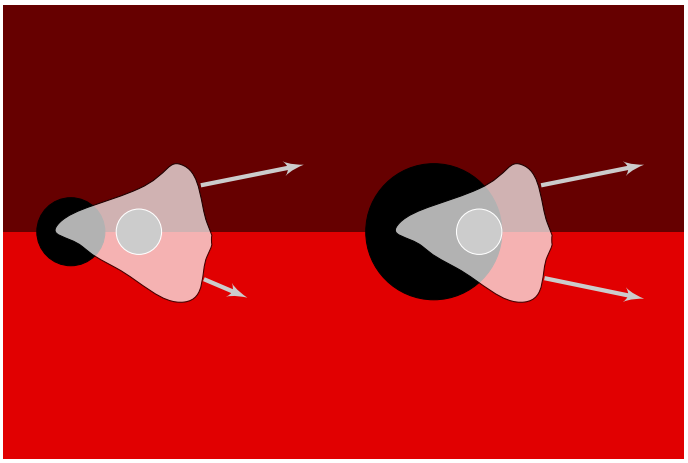


Figure 4.16. – Schéma du fonctionnement des pièges d'adhésion : à gauche, le disque d'anticorps ne rencontre pas la zone focale de la cellule, on s'attend à ce que la cellule se déplace vers les zones les moins adhésives. À droite, le disque d'anticorps contenant la zone focale, la cellule ne distinguerait plus les différentes adhésivités.

Des améliorations possibles du modèle.

À plus long terme, nous pourrions prendre en compte le rôle de la protéine VASP, dont on a pu voir expérimentalement qu'elle pouvait jouer un rôle important. On pourrait intégrer dans le modèle une équation modélisant les variations de quantités de protéine VASP, disponible soit pour la dynamique de polymérisation dans le lamellipode, soit dans les complexes d'adhésion.
Enfin, compte tenu du fait que la migration cellulaire est influencée par de nombreux facteurs aléatoires, l'introduction de termes stochastiques dans le modèle pourrait permettre de capturer le caractère non déterministe observé expérimentalement.

Bibliography

[Abe+18] Kouki Abe, Hiroko Katsuno, Michinori Toriyama, et al. “Grip and slip of L1-CAM on adhesive substrates direct growth cone haptotaxis”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115.11 (Feb. 2018), pp. 2764–2769. ISSN: 1091-6490. DOI: 10.1073/pnas.1711667115 (cit. on p. 31).

[Alb+02] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th. Garland, 2002 (cit. on p. 26).

[AA14] Matthieu Alfaro and Pierre Alifrangis. “Convergence of a mass conserving Allen–Cahn equation whose Lagrange multiplier is nonlocal and local”. In: *Interfaces and Free Boundaries* 16.2 (2014), pp. 243–268. ISSN: 1463-9963. DOI: 10.4171/ifb/319 (cit. on p. 50).

[AC79] Samuel M. Allen and John W. Cahn. “A microscopic theory for antiphase boundary motion and its application to antiphase domain coarsening”. In: *Acta Metallurgica* 27.6 (June 1979), pp. 1085–1095. DOI: 10.1016/0001-6160(79)90196-2 (cit. on p. 43).

[ABH06] Boris Andreianov, Franck Boyer, and Florence Hubert. “Discrete duality finite volume schemes for Leray-Lions-type elliptic problems on general 2D meshes”. In: *Numerical Methods for Partial Differential Equations* 23.1 (June 2006), pp. 145–195. ISSN: 1098-2426. DOI: 10.1002/num.20170 (cit. on p. 59).

[Bar+17] Erin L. Barnhart, Jun Allard, Sunny S. Lou, et al. “Adhesion-Dependent Wave Generation in Crawling Cells”. In: *Current Biology* 27.1 (Jan. 2017), pp. 27–38. ISSN: 0960-9822. DOI: 10.1016/j.cub.2016.11.011 (cit. on p. 37).

[BH14] James E Bear and Jason M Haugh. “Directed migration of mesenchymal cells: where signaling and the cytoskeleton meet”. In: *Current Opinion in Cell Biology* 30 (Oct. 2014), pp. 74–82. ISSN: 0955-0674. DOI: 10.1016/j.ceb.2014.06.005 (cit. on p. 27).

[Bea+00] James E Bear, Joseph J Loureiro, Irina Libova, et al. “Negative Regulation of Fibroblast Motility by Ena/VASP Proteins”. In: *Cell* 101.7 (June 2000), pp. 717–728. ISSN: 0092-8674. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80884-3 (cit. on p. 37).

[Bea+02] James E. Bear, Tatyana M. Svitkina, Matthias Krause, et al. “Antagonism between Ena/VASP Proteins and Actin Filament Capping Regulates Fibroblast Motility”. In: *Cell* 109.4 (May 2002), pp. 509–521. ISSN: 0092-8674. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00731-6 (cit. on p. 37).

[BPR16] Leonid Berlyand, Mykhailo Potomkin, and Volodymyr Rybalko. "Phase-field model of cell motility: Traveling waves and sharp interface limit". In: *Comptes Rendus Mathematique* 354.10 (Oct. 2016), pp. 986–992. DOI: 10.1016/j.crma.2016.09.001 (cit. on p. 54).

[BKM05] Thierry Biben, Klaus Kassner, and Chaouqi Misbah. "Phase-field approach to three-dimensional vesicle dynamics". In: *Physical Review E* 72.4 (Oct. 2005). DOI: 10.1103/physreve.72.041921 (cit. on p. 52).

[Bla+14] Laurent Blanchoin, Rajaa Boujemaa-Paterski, Cécile Sykes, et al. "Actin Dynamics, Architecture, and Mechanics in Cell Motility". In: *Physiological Reviews* 94.1 (Jan. 2014), pp. 235–263. DOI: 10.1152/physrev.00018.2013 (cit. on p. 23).

[BM20] Nicolas Bolle and Matthew S. Mizuhara. "Dynamics of a cell motility model near the sharp interface limit". In: *Journal of Theoretical Biology* 505 (Nov. 2020), p. 110420. DOI: 10.1016/j.jtbi.2020.110420 (cit. on pp. 47, 54).

[Bou+13] Daniel Bouvard, Jeroen Pouwels, Nicola De Franceschi, et al. "Integrin inactivators: balancing cellular functions in vitro and in vivo". In: *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 14.7 (May 2013), pp. 430–442. ISSN: 1471-0080. DOI: 10.1038/nrm3599 (cit. on p. 29).

[BB11] M. Brassel and E. Bretin. "A modified phase field approximation for mean curvature flow with conservation of the volume". In: *Mathematical Methods in the Applied Sciences* 34.10 (Mar. 2011), pp. 1157–1180. ISSN: 0170-4214. DOI: 10.1002/mma.1426 (cit. on p. 50).

[Bru13] Molly Brunner. "L'intégrine β 1 et son régulateur ICAP-1α dans l'ostéogenése : rôle dans la prolifération, la différenciation et la fonction ostéoblastiques." PhD thesis. Université de Grenoble, 2013 (cit. on p. 28).

[CA77] J. W. Cahn and S. M. Allen. "A microscopic theory for domain wall motion and it's experimental verification in Fe-Al alloy domain growth kinetics". In: *Le Journal de Physique Colloques* 38.C7 (Dec. 1977), pp. C7–51–C7–54. DOI: 10.1051/jphyscol:1977709 (cit. on p. 43).

[CH58] John W. Cahn and John E. Hilliard. "Free Energy of a Nonuniform System. I. Interfacial Free Energy". In: *The Journal of Chemical Physics* 28.2 (Feb. 1958), pp. 258–267. DOI: 10.1063/1.1744102 (cit. on p. 49).

[CRF07] Huaqing Cai, Karin Reinisch, and Susan Ferro-Novick. "Coats, Tethers, Rabs, and SNAREs Work Together to Mediate the Intracellular Destination of a Transport Vesicle". In: *Developmental Cell* 12.5 (May 2007), pp. 671–682. ISSN: 1534-5807. DOI: 10.1016/j.devcel.2007.04.005 (cit. on p. 51).

[Car65] S. B. Carter. "Principles of Cell Motility: The Direction of Cell Movement and Cancer Invasion". In: *Nature* 208.5016 (Dec. 1965), pp. 1183–1187. ISSN: 1476-4687. DOI: 10.1038/2081183a0 (cit. on p. 31).

[CL85] Joseph B. Collins and Herbert Levine. “Diffuse interface model of diffusion-limited crystal growth”. In: *Physical Review B* 31.9 (May 1985), pp. 6119–6122. ISSN: 0163-1829. DOI: 10.1103/physrevb.31.6119 (cit. on p. 41).

[DO05] Komla Domelevo and Pascal Omnes. “A finite volume method for the Laplace equation on almost arbitrary two-dimensional grids”. In: *ESAIM: Mathematical Modelling and Numerical Analysis* 39.6 (Nov. 2005), pp. 1203–1249. ISSN: 1290-3841. DOI: 10.1051/m2an:2005047 (cit. on p. 68).

[Du+05] Qiang Du, Chun Liu, Rolf Ryham, et al. “A phase field formulation of the Willmore problem”. In: *Nonlinearity* 18.3 (Feb. 2005), pp. 1249–1267. DOI: 10.1088/0951-7715/18/3/016 (cit. on p. 52).

[DLW04] Qiang Du, Chun Liu, and Xiaoqiang Wang. “A phase field approach in the numerical study of the elastic bending energy for vesicle membranes”. In: *Journal of Computational Physics* 198.2 (Aug. 2004), pp. 450–468. DOI: 10.1016/j.jcp.2004.01.029 (cit. on p. 52).

[Duw+22] Lea Duwe, Laura Fouassier, Juan Lafuente-Barquero, et al. “Unraveling the actin cytoskeleton in the malignant transformation of cholangiocyte biology”. In: *Translational Oncology* 26 (Dec. 2022), p. 101531. ISSN: 1936-5233. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101531 (cit. on p. 24).

[EGH00] R. Eymard, T. Gallouët, and R. Herbin. *The finite volume method. Handbook for Numerical Analysis*. Ed. by Ph. Ciarlet J.L. Lions eds. North Holland, 2000, pp. 715–1022 (cit. on p. 64).

[FW09] Peter Friedl and Katarina Wolf. “Plasticity of cell migration: a multiscale tuning model”. In: *Journal of Cell Biology* 188.1 (Dec. 2009), pp. 11–19. ISSN: 0021-9525. DOI: 10.1083/jcb.200909003 (cit. on p. 25).

[GG18] Sergey Gavrilyuk and Henri Gouin. “Dynamic boundary conditions for membranes whose surface energy depends on the mean and Gaussian curvatures”. In: (2018). DOI: 10.48550/ARXIV.1812.06646 (cit. on p. 52).

[Gou14] Henri Gouin. “Vesicle Model with Bending Energy Revisited”. In: *Acta Applicandae Mathematicae* 132.1 (May 2014), pp. 347–358. ISSN: 1572-9036. DOI: 10.1007/s10440-014-9907-y (cit. on p. 52).

[Hah+99] Philip Hahnfeldt, Dipak Panigrahy, Judah Folkman, et al. “Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy.” In: *Cancer Research* (1999) (cit. on p. 21).

[Her03] F. Hermeline. “Approximation of diffusion operators with discontinuous tensor coefficients on distorted meshes”. In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 192.16–18 (Apr. 2003), pp. 1939–1959. ISSN: 0045-7825. DOI: 10.1016/s0045-7825(02)00644-8 (cit. on p. 68).

[Hon+08] Stéphane Honoré, Alessandra Pagano, Géraldine Gauthier, et al. "Antiangiogenic vinflunine affects EB1 localization and microtubule targeting to adhesion sites". In: *Molecular Cancer Therapeutics* 7.7 (July 2008), pp. 2080–2089. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-08-0156 (cit. on p. 21).

[Kin+11] Samantha J King, Daniel C Worth, Timothy M E Scales, et al. "β 1 integrins regulate fibroblast chemotaxis through control of N-WASP stability: β 1 integrin regulates chemotaxis". In: *The EMBO Journal* 30.9 (Mar. 2011), pp. 1705–1718. ISSN: 0261-4189. DOI: 10.1038/emboj.2011.82 (cit. on p. 31).

[Kin+16] Samantha J. King, Sreeja B. Asokan, Elizabeth M. Haynes, et al. "Lamellipodia are critical for haptotactic sensing and response". In: *Journal of Cell Science* (Jan. 2016). DOI: 10.1242/jcs.184507 (cit. on p. 31).

[LS03] Chun Liu and Jie Shen. "A phase field model for the mixture of two incompressible fluids and its approximation by a Fourier-spectral method". In: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 179.3-4 (May 2003), pp. 211–228. DOI: 10.1016/s0167-2789(03)00030-7 (cit. on p. 43).

[Liu+18] Huan Liu, Aijie Cheng, Hong Wang, et al. "Time-fractional Allen-Cahn and Cahn-Hilliard phase-field models and their numerical investigation". In: *Computers & Mathematics with Applications* 76.8 (Oct. 2018), pp. 1876–1892. DOI: 10.1016/j.camwa.2018.07.036 (cit. on p. 43).

[LZA14] Jakob Löber, Falko Ziebert, and Igor S. Aranson. "Modeling crawling cell movement on soft engineered substrates". In: *Soft Matter* 10 (9 2014), pp. 1365–1373. DOI: 10.1039/C3SM51597D (cit. on pp. 85–87, 101).

[Luo+20] Xuan Luo, Valentine Seveau de Noray, Laurene Aoun, et al. "Lymphocytes perform reverse adhesive haptotaxis mediated by LFA-1 integrins". In: *Journal of Cell Science* 133.16 (Aug. 2020), jcs242883. DOI: 10.1242/jcs.242883. URL: https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03006730 (cit. on pp. 30–32, 60, 102–104).

[Mic07] Alphée Tristan Michelot. "Dynamique des filaments d'actine: de la molécule individuelle à la formation de structures organisées". Theses. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, July 2007. URL: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00164946 (cit. on p. 22).

[MG17] Adrian Moure and Hector Gomez. "Phase-field model of cellular migration: Three-dimensional simulations in fibrous networks". In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 320 (June 2017), pp. 162–197. DOI: 10.1016/j.cma.2017.03.025 (cit. on p. 54).

[Pag+12] Alessandra Pagano, Stephane Honore, Renu Mohan, et al. "Epothilone B inhibits migration of glioblastoma cells by inducing microtubule catastrophes and affecting EB1 accumulation at microtubule plus ends". In: *Biochemical Pharmacology* 84.4 (Aug. 2012), pp. 432–443. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.05.010 (cit. on p. 21).

[Pra+22] M. Prasad, N. Obana, S.-Z. Lin, et al. “Alcanivorax borkumensisBiofilms Enhance Oil Degradation By Interfacial Tubulation”. In: (Aug. 2022). DOI: 10.1101/2022.08.06.503017 (cit. on p. 50).

[RS92] Jacob Rubinstein and Peter Steinberg. “Nonlocal reaction—diffusion equations and nucleation”. In: *IMA Journal of Applied Mathematics* 48.3 (1992), pp. 249–264. ISSN: 1464-3634. DOI: 10.1093/imamat/48.3.249 (cit. on p. 50).

[Sev22] Valentine Seveau de Noray. “Etude quantitative du guidage cellulaire dans des microenvironnements contrôlés : cas atypiques de rhéotaxie et d’haptotaxie adhésive”. Theses. Aix-Marseille Université, 2022 (cit. on pp. 32, 34, 36–38, 59, 60, 101–104, 113).

[SRL10] Danying Shao, Wouter-Jan Rappel, and Herbert Levine. “Computational Model for Cell Morphodynamics”. In: *Physical Review Letters* 105.10 (Sept. 2010). ISSN: 1079-7114. DOI: 10.1103/physrevlett.105.108104 (cit. on p. 54).

[Str+15] Pierre-Olivier Strale, Ammar Azioune, Ghislain Bugnicourt, et al. “Multiprotein Printing by Light-Induced Molecular Adsorption”. In: *Advanced Materials* 28.10 (Dec. 2015), pp. 2024–2029. ISSN: 1521-4095. DOI: 10.1002/adma.201504154 (cit. on p. 32).

[Tes17] Rémi Tesson. “Modélisation mathématique de l’impact de la dynamique des microtubules sur la migration cellulaire”. Theses. Aix-Marseille Université (AMU), Dec. 2017. URL: https://theses.hal.science/tel-01675563 (cit. on pp. 41, 64).

[VFE11] Ben Vanderlei, James J. Feng, and Leah Edelstein-Keshet. “A Computational Model of Cell Polarization and Motility Coupling Mechanics and Biochemistry”. In: *Multiscale Modeling & Simulation* 9.4 (Oct. 2011), pp. 1420–1443. DOI: 10.1137/100815335 (cit. on p. 41).

[Vas+21] Dimitra Vasilaki, Athina Bakopoulou, Alexandros Tsouknidas, et al. “Biophysical interactions between components of the tumor microenvironment promote metastasis”. In: *Biophysical Reviews* 13.3 (June 2021), pp. 339–357. ISSN: 1867-2469. DOI: 10.1007/s12551-021-00811-y (cit. on p. 21).

[Wan05] Xiaoqiang Wang. “Phase-field models and simulations of vesicle biomembrane”. PhD thesis. Pennsylvania State University, 2005 (cit. on p. 52).

[Yue+06] Pengtao Yue, Chunfeng Zhou, James J. Feng, et al. “Phase-field simulations of interfacial dynamics in viscoelastic fluids using finite elements with adaptive meshing”. In: *Journal of Computational Physics* 219.1 (Nov. 2006), pp. 47–67. DOI: 10.1016/j.jcp.2006.03.016 (cit. on p. 43).

[Zai+04] R. Zaidel-Bar, M. Cohen, L. Addadi, et al. “Hierarchical assembly of cell–matrix adhesion complexes”. In: *Biochemical Society Transactions* 32.3 (June 2004), pp. 416–420. ISSN: 1470-8752. DOI: 10.1042/bst0320416 (cit. on p. 28).

[ZA13] Falko Ziebert and Igor S. Aranson. “Effects of Adhesion Dynamics and Substrate Compliance on the Shape and Motility of Crawling Cells”. In: *PLOS ONE* 8.5 (May 2013), pp. 1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0064511. URL: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064511 (cit. on pp. 57, 59, 85–87, 101, 121).

[ZSA12] Falko Ziebert, Sumanth Swaminathan, and Igor S. Aranson. “Model for self-polarization and motility of keratocyte fragments”. In: *Journal of The Royal Society Interface* 9.70 (2012), pp. 1084–1092. DOI: 10.1098/rsif.2011.0433. eprint: https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsif.2011.0433. URL: https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rsif.2011.0433 (cit. on pp. 50, 52–54, 57, 59, 61–64, 79, 85, 86).

ANNEXES

A. Résultats complémentaires sur le modèle Ziebert-Aranson

Dans cette cette première annexe nous présentons l'effet de deux termes supplémentaires du système d'équation (2.1), mais qui sont cependant moins importants dans l'élaboration des modèles : le paramètre γ de contractilité du au cytosquelette d'acto-myosine et le paramètre τ_1 de dépolymérisation.

A.1. Effet du paramètre γ de contractilité dû à la myosine

Rappelons, comme on l'a évoqué dans le chapitre 2, que le terme $\gamma[\vec{p}\cdot\nabla\rho]\vec{p}$ est un terme modélisant l'effet des moteurs de myosine créant un effet de contractilité à l'arrière de la cellule. Nous avons décidé de négliger ce terme dans notre travail car les lymphocytes-T étudiés au LAI ne présentent que peu de contractilité. Nous pouvons néanmoins étudier numériquement l'effet de ce terme tout de même présent dans (1.11).

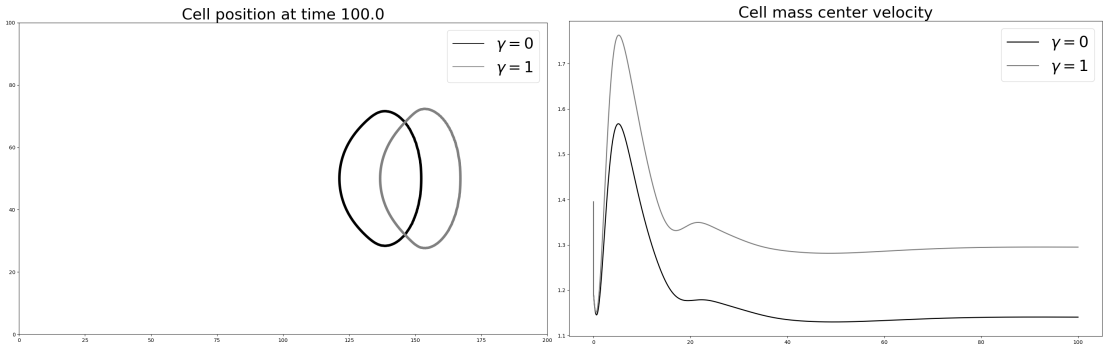


Figure 17. – Simulation du système (1.11) pour la tableau de paramètres 2.3 et pour un paramètre γ prenant les valeurs 0 à 1. A gauche, comparatif des contours pour la lige de niveau $\rho = 0.25$. A droite, comparaison des vitesses du centre de masse de la cellule pour un pas de temps $dt = 0.01$.

Dans la Figure 17, on a simulé le schéma (2.5)-(2.6) pour les paramètres de la table 2.3 et pour deux paramètres γ différents : $\gamma = 0$ et $\gamma = 1$. La première simulation correspond donc à la simulation de référence que nous avons effectué dans la Figure 2.11, tandis que dans l'autre simulation le terme est activé.

Nous pouvons constater que ce terme, à l'inverse des termes de propulsion et de polymérisation ne présente pas d'effet sur la forme de la cellule, comme le montrent les contours de la Figure 17. Cependant, l'activation de ce terme dans le système a eu pour effet d'augmenter la vitesse de la cellule.

A.2. Effet du paramètre τ_1 de dépolymérisation

Rappellons que le paramètre τ_1 modélise le taux de dépolymérisation d'actine dans la cellule. Dans la Figure 18, on observe que plus τ_1 est faible plus la cellule adopte une forme allongée et se déplace vite.

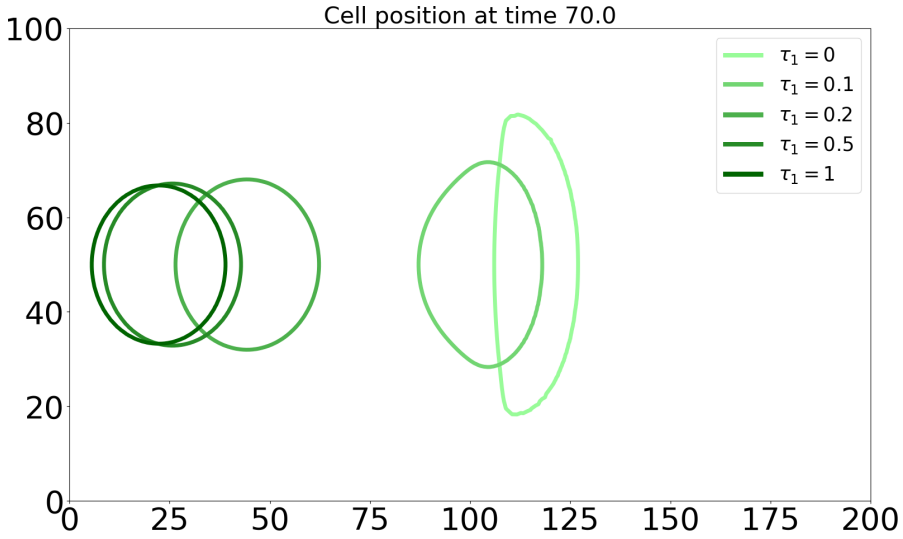


Figure 18. – Comparatif des contours de niveau $\rho = 0.25$ sur la simulation du système (2.5) – (2.6) pour la tableau de paramètres 2.3 et pour un paramètre γ_1 variant de 0 à 1

B. Résultats complémentaires sur le modèle *adhésion*

Cette deuxième annexe présente des résultats complémentaires sur le modèle *adhésion* du chapitre 3 ou nous avons crées des bandes ou des gradients d'adhésions en faisant varier le paramètre $a_1(x,y)$. Nous présentons maintenant des résultats analogues lorsque l'on fait varier le paramètre $a_0(x,y)$.

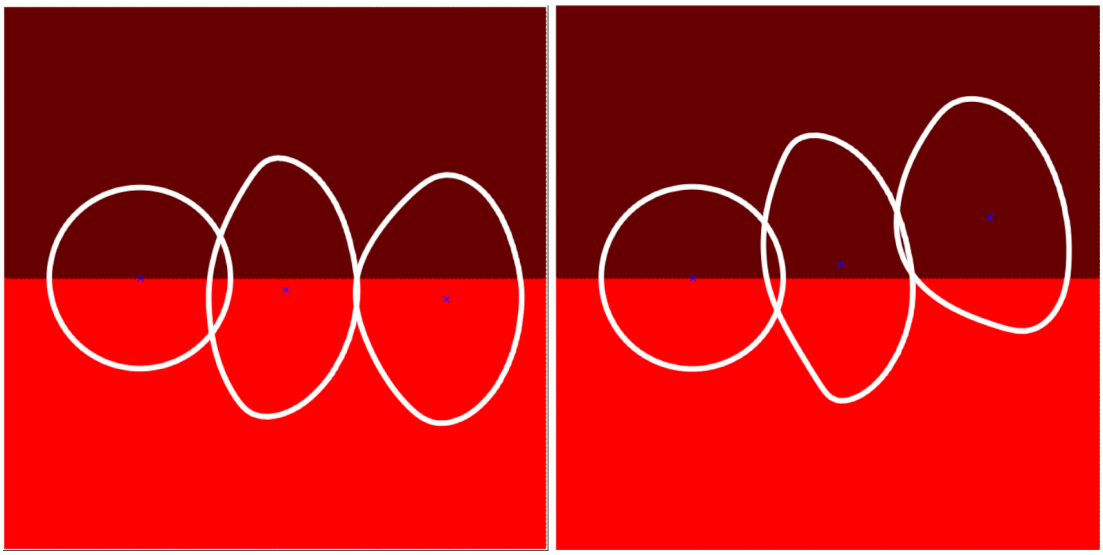


Figure 19. – Analogue des Figures 3.6 et 3.9 pour deux bandes adhésives définies par $a_0^h = 0.025$ pour la zone de forte adhésion et $a_0^l = 0.0025$ pour la zone de faible adhésion.

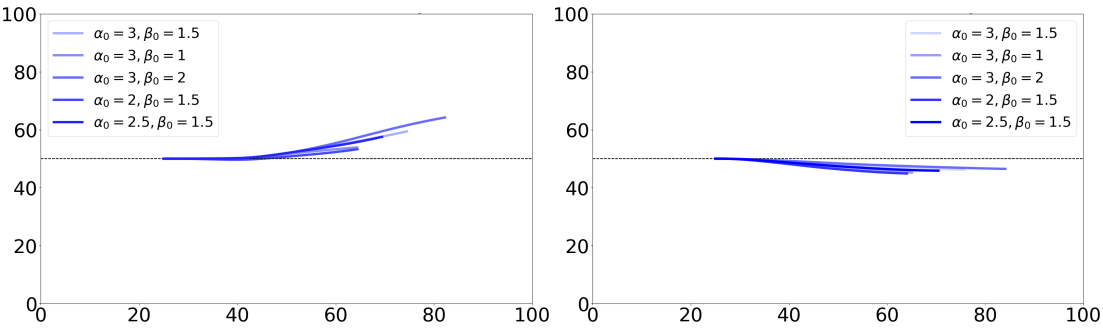


Figure 20. – Analogue de la Figure 3.7 pour deux bandes adhésives définies par $a_0^h = 0.025$ pour la zone de forte adhésion et $a_0^l = 0.0025$ pour la zone de faible adhésion.

On observe alors qu'indépendamment de la façon dont on crée les hétérogénéités dans les substrats, la dynamique est similaire.

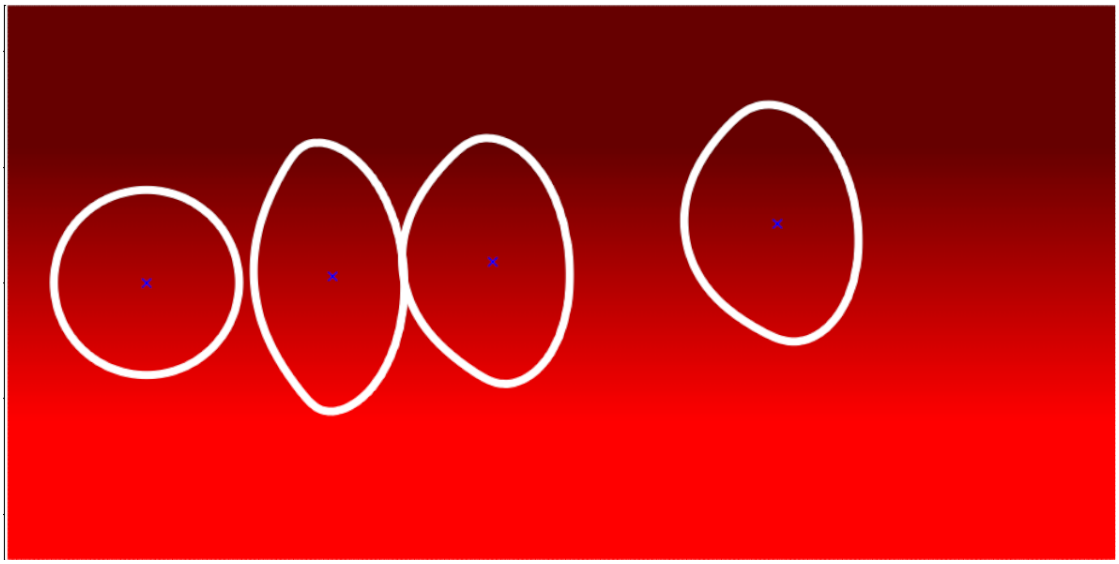


Figure 21. – Analogue de la Figure 3.10 sur un gradient d'adhésion entre les valeurs $a_0^h = 0.025$ et $a_0^l = 0.0025$

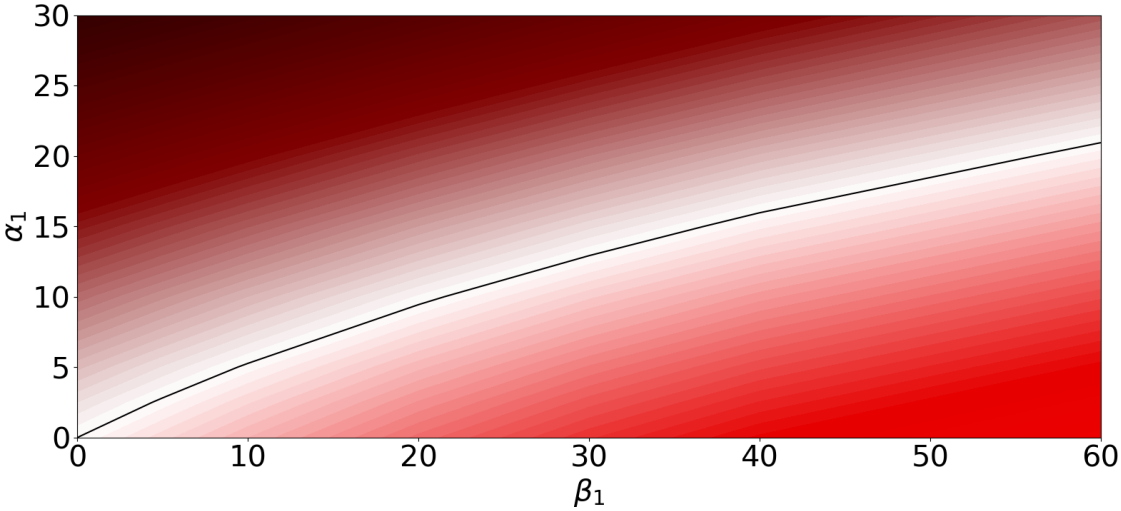


Figure 22. – Analogue de la Figure 3.11 pour deux bandes adhésives définies par $a_0^h = 0.025$ pour la zone de forte adhésion et $a_0^l = 0.0025$ pour la zone de faible adhésion

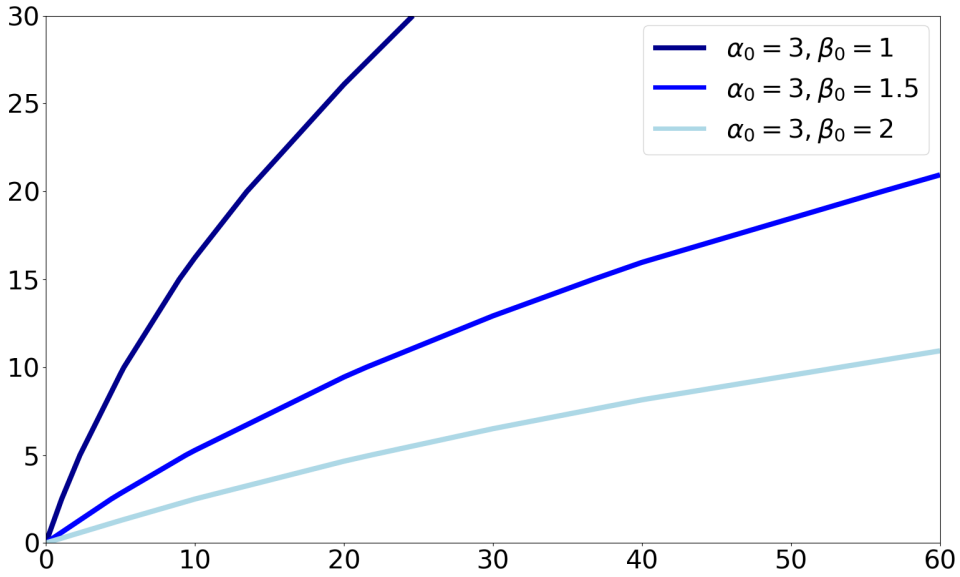


Figure 23. – Analogue de la Figure 3.12 pour deux bandes adhésives définies par $a_0^h = 0.025$ pour la zone de forte adhésion et $a_1^l = 0.0025$ pour la zone de faible adhésion

C. Résultats complémentaires sur le modèle *intégrine*

On présente dans cette annexe les résultats complémentaires relatifs au modèle *intégrine* décrits dans le chapitre 4, où nous avons crées des bandes ou des gradients d'adhésions en faisant varier le paramètre $I_{\max}(x,y)$. Nous présentons tout d'abord des résultats analogues lorsque l'on fait varier le paramètre $a_{on}(x,y)$.

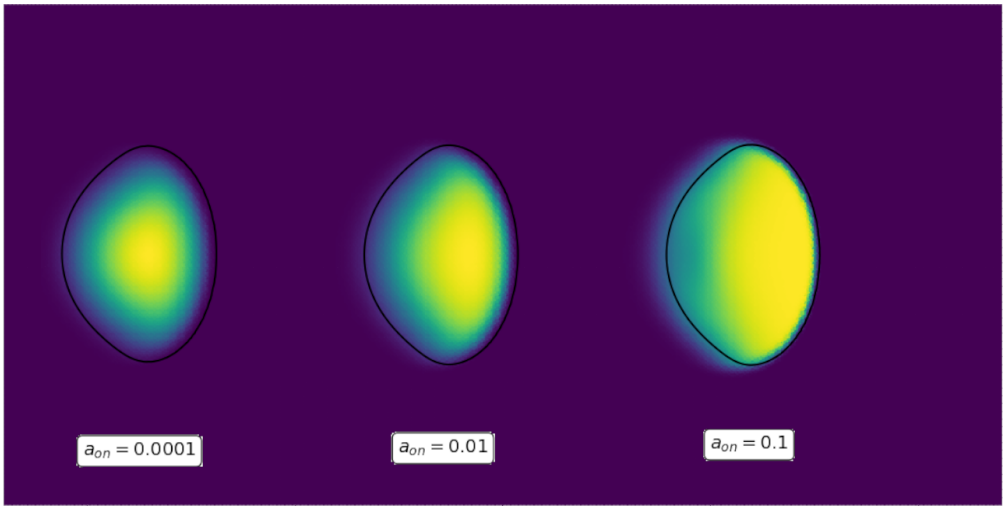


Figure 24. – Analogue de la Figure 4.3 pour trois valeurs de a_{on} : à gauche $a_{on} = 0.0001$, au centre $a_{on} = 0.01$ et à droite $a_{on} = 0.1$

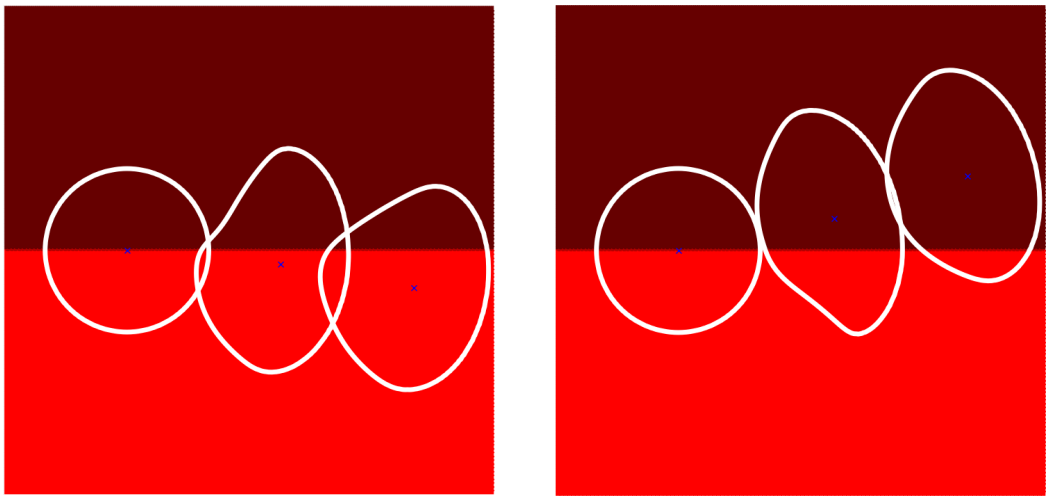


Figure 25. – Analogue de la Figure 4.5 pour deux bandes adhésives définies par $a^h_{on} = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a^l_{on} = 0.01$ pour la zone de faible adhésion

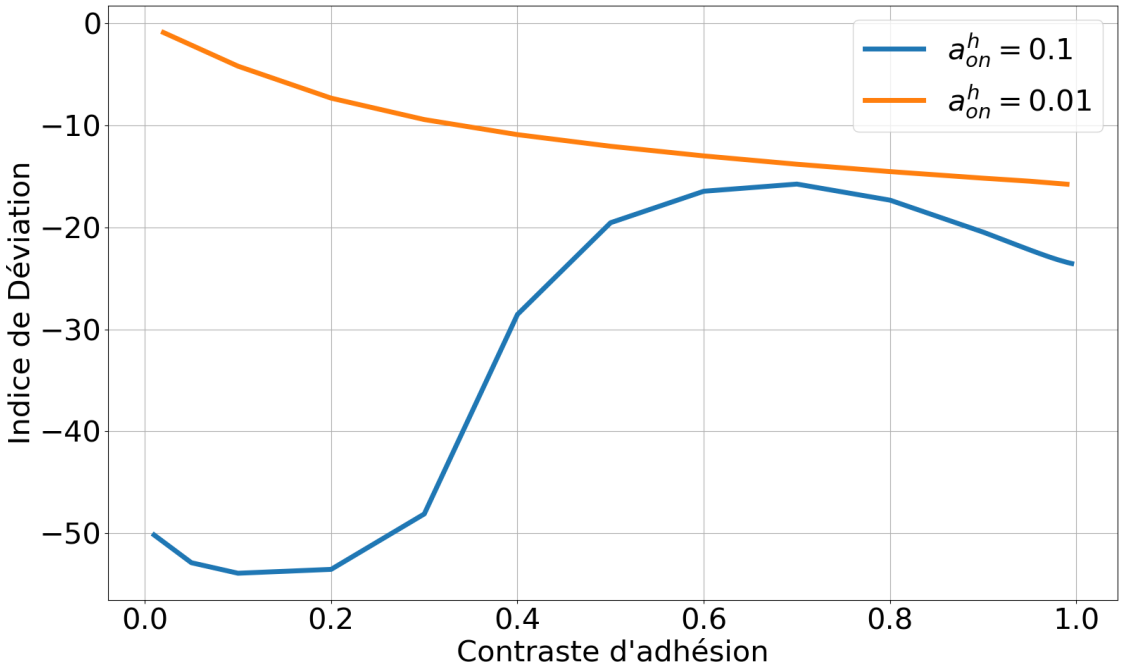


Figure 26. – Analogue de la Figure 4.8 pour une bande de forte adhésion définie par $a^h_{on} = 0.01$ et $a^h_{on} = 0.1$

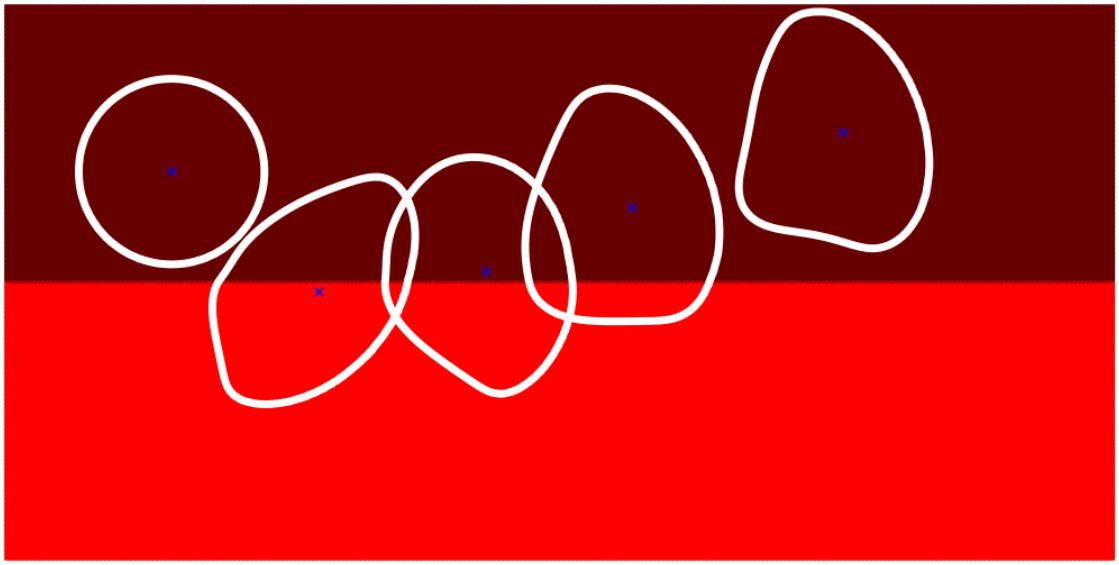


Figure 27. – Analogue de la Figure 4.11 pour deux bandes adhésives définies par $a^h_{on} = 0.1$ pour la zone de forte adhésion et $a^l_{on} = 0.01$ pour la zone de faible adhésion

D. Tableaux de paramètres des modèles

Nous présentons enfin dans cette dernière Annexe, les tableaux de paramètres complets des modèles *adhésion* et *intégrine*.

Param.	Valeur	
D_ρ	1	Diffusion de ρ
$D_{\overrightarrow{p}}$	0.2	Diffusion de $\overrightarrow{p}$
D_A	1	Diffusion de A_{dh}
κ	0.01	Epaisseur initiale de la cellule
(x_0, y_0)	$(25, 50)$	Position initiale du centre de masse de la cellule
r_0	15	Rayon initial de la cellule
τ_1	0.1	Dépolymérisation/dégradation de $\overrightarrow{p}$ à l'intérieur de la cellule
$\tau_{1,\text{out}}$	0.4	Dépolymérisation/dégradationde $\overrightarrow{p}$ à l'extérieur de la cellule
$a_{1,\text{out}}$	1	Détachement des sites d'adhésion en dehors de la cellule
a_0	0.025 (0 - 0.025)	Création de sites d'adhésion
a_1	0.3 $(0.1 - 0.3)$	Détachement des sites d'adhésion à l'intérieur de la cellule
α_0	3 $(2; 2.5; 3)$	Coefficient de propulsion de la cellule
β_0	1.5 $(1; 1.5; 2)$	Coefficient de polymérisation de l'actine
α_1	30 $(0 - 30)$	Coefficient de couplage adhésion/propulsion de la cellule
β_1	30 $(0 - 60)$	Coefficient de couplage adhésion/polymérisation de l'actine

Table 3. – Table complète des paramètres du modèle (3.1).

Param.	Valeur	
D_ρ	1	Diffusion de ρ
$D_{\vec{p}}$	0.2	Diffusion de $\vec{p}$
κ	0.01	Epaisseur initiale de la cellule
(x_0, y_0)	$(25, 50)$	Position initiale du centre de masse de la cellule
r_0	15	Rayon initial de la cellule
τ_1	0.1	Dépolymérisation/dégradation de $\vec{p}$ à l'intérieur de la cellule
$\tau_{1,\text{out}}$	0.4	Dépolymérisation/dégradationde $\vec{p}$ à l'extérieur de la cellule
α_0	3 $(2; 2.5; 3)$	Coefficient de propulsion de la cellule
β_0	1.5 $(1; 1.5; 2)$	Coefficient de polymérisation de l'actine
α_1	30 $(0-30)$	Coefficient de couplage adhésion/propulsion de la cellule
β_1	30 $(0-40)$	Coefficient de couplage adhésion/polymérisation de l'actine
a_{on}	10^{-2}	Laisons intégrines/ligands d'adhésions
a_{out}	1 $(10^{-3}-1)$	Détachement des liaisons en dehors de la cellule
I_{max}	10^{-2} $(10^{-4} - 10)$	Ligands d'adhésions disponible sur le substrat

Table 4. – Table complète des paramètres du modèle (4.1). Les autres valeurs sont tirées du Tableau 3.1.