



HAL
open science

Modèle physique discret et systèmes différentiels: vers l'élaboration d'un simulateur cellulaire

Alexandre Carra

► **To cite this version:**

Alexandre Carra. Modèle physique discret et systèmes différentiels: vers l'élaboration d'un simulateur cellulaire. Modélisation et simulation. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2008. Français. NNT : . tel-00284999

HAL Id: tel-00284999

<https://theses.hal.science/tel-00284999>

Submitted on 4 Jun 2008

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

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

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

N° attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER

Spécialité : Modèles et Instruments en Médecine et en Biologie

préparée au laboratoire TIMC-IMAG

dans le cadre de **l'Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et**

l'Environnement

présentée et soutenue publiquement par

Alexandre CARRA

le 30 avril 2008

**Modèle physique discret et systèmes différentiels : vers
l'élaboration d'un simulateur cellulaire**

sous la direction de Jean-Louis MARTIEL et Emmanuel PROMAYON

JURY

Pierre BACONNIER	Président
Behzad SHARIAT	Rapporteur
Jean COGNET	Rapporteur
Sylvie WENDLING-MANSUY	Examineur
Jean-Louis MARTIEL	Directeur de thèse
Emmanuel PROMAYON	Co-directeur

Qui veut gravir une montagne commence par le bas

Confucius

Remerciements

Une thèse est un travail de longue haleine - parfois difficile et incertain mais assurément stimulant et enrichissant - qui implique l'aide précieuse de diverses personnes.

Ma reconnaissance va tout d'abord à Mahnu et Jean-Louis pour m'avoir encadré depuis mon DEA. Je dois beaucoup à leur savoir, leur culture scientifique et leur disponibilité.

Je remercie également les membres de mon jury : Jean Cagnet et Behzad Shariat pour avoir accepté de rapporter mon travail, Sylvie Wendling-Mansuy pour l'avoir examiné et Pierre Baconnier, pour m'avoir fait connaître le domaine de la recherche.

J'ai eu la chance de travailler dans un environnement où régnaient convivialité et bonne humeur grâce à l'inégalable Joce mais également aux différentes personnes - passées ou présentes - de l'équipe GMCAO : Adriana, Antoine, Céline, Christophe, Claudio, Corinne, Fabien, François, Joe, Jonathan, Juan-Carlos, Maud, Marek, Mickael, Nabil, Olivier, Sandrine, Sébastien, Yannick, Ziad ... Je dois une reconnaissance particulière à Anne pour m'avoir dispensé des conseils d'une grande valeur.

Je tiens encore à remercier ma famille et notamment ma maman pour la relecture de mon manuscrit mais aussi pour tout le reste... Un coucou également à Delph pour son soutien affectif. Pour m'avoir prodigué encouragements et s'être déplacés jusqu'à Grenoble le jour de ma soutenance, je salue Denise et Patrick.

Enfin, ce travail n'aurait pas abouti, sous quelque forme que ce soit, sans la présence au quotidien de Laurette. Pour lui exprimer ma gratitude proprement, il me faudrait remplir un deuxième volume.

Table des matières

Introduction générale	13
1 Contexte biologique	19
1 Introduction	19
2 La cellule	20
2.1 Organisation générale de la cellule eucaryote	20
2.2 Le cytosquelette	22
2.2.1 Les filaments d'actine	22
2.2.2 Les microtubules	25
2.2.3 Les filaments intermédiaires	27
3 Motilité cellulaire	29
3.1 Extension de la membrane	29
3.2 Adhérence au substrat	31
3.3 Détachement de l'arrière de la cellule	32
3.4 Forces protrusives et contractiles	33
3.5 Chimiotaxie et haptotaxie	34
4 Conclusion	35
2 Modélisation de la cellule	37
1 Introduction	37
2 Modèles mécaniques	38
2.1 Approche par modèles continus	38
2.2 Approche par modèles discrets	41
2.2.1 Mousses alvéolaires	41
2.2.2 Modèles de tenségrité	43

2.2.3	Modèles de percolation	47
2.2.4	Modèles <i>glass-transition</i>	48
3	Modèles de la motilité cellulaire	49
3.1	Tri et mouvement collectif de cellules	49
3.1.1	Approche par automates cellulaires	50
3.1.2	Modèles cellule-centrés	50
3.1.3	Modèles continus	51
3.2	Mouvement individuel de cellules	53
4	Conclusion	57
3	Une approche alternative : un modèle physique discret	63
1	Introduction	64
2	État de l'art des approches discrètes	65
2.1	Modèles avec maillage	66
2.1.1	Réseaux masses-ressorts	66
2.1.2	Réseaux de particules	71
2.1.3	Conclusion sur les modèles avec maillage	73
2.2	Modèles sans maillage	73
2.2.1	Systèmes de particules	73
2.2.2	Méthodes <i>mesh-free</i>	76
2.2.3	Conclusion sur les modèles sans maillage	77
2.3	Conclusion	78
3	Description du modèle	79
3.1	Présentation générale	79
3.1.1	Organisation et géométrie	79
3.1.2	Forces et contraintes	81
3.1.3	Dynamique	82
3.2	Différents objets	82
3.2.1	Objet élastique	82
3.2.2	Objet musculaire	84
3.2.3	Objet rigide	85
3.3	Contraintes	87

	3.3.1	Contrôle du volume	87
	3.3.2	Raccordement entre objets rigide et élastique	89
	3.4	Simulations	89
4		Expérimentations	92
	4.1	Description	93
	4.2	Résultats	94
	4.3	Discussion	95
5		Conclusion	97
4		Extension du modèle	99
	1	Introduction	100
	2	Étude de l'existant	100
	3	Objet cellulaire	102
	3.1	Elasticité et contractilité	102
	3.2	Mouvement cellulaire	103
	3.3	Structure protrusive et fibres d'actomyosine	104
	3.4	Aire de contact	108
4		Modèle et métabolisme cellulaire	109
	4.1	Bibliothèque de calculs	109
	4.2	Couplage bibliothèque de calculs - modèle	112
	4.2.1	Introduction	112
	4.2.2	Langage EML et système différentiel	113
	4.3	Interactions EML - modèle	116
	4.4	Exemples	121
5		Expérimentations	123
	5.1	Introduction	123
	5.2	Système d'EDO \Rightarrow Modèle	124
	5.3	Modèle \Rightarrow Système d'EDO	128
6		Conclusion	130
5		Contacts collants	133
	1	Introduction	134

2	État de l'art	135
3	Détection de collisions	139
3.1	Détection grossière	139
3.2	Détermination des contacts	139
4	Réponse aux collisions	140
4.1	Clones et adhésif virtuel	142
4.2	Dynamique de la population de l'adhésif virtuel	143
4.3	Algorithme général	145
4.4	Forces en présence	147
5	Expérimentations	147
5.1	Pile de sphères	149
5.2	Objets non sphériques en contact	149
5.3	Ballon roulant	150
5.4	Contacts entre cellules	151
6	Conclusion	152
6	Applications en biologie cellulaire	157
1	Introduction	157
2	Réaction-diffusion	158
2.1	Introduction	158
2.2	Chimiotaxie	160
2.2.1	Cellule et substrat	160
2.2.2	Diffusion	161
2.2.3	Gradient de concentration	162
2.2.4	Période réfractaire	163
2.2.5	Désensibilisation	164
2.2.6	Résultats	165
2.3	Haptotaxie	165
2.3.1	Cellules et substrat	167
2.3.2	Diffusion de la molécule M	167
2.3.3	Résultats	168
3	Adhésion et motilité cellulaire	169

3.1	Cellule	170
3.2	Statut du cytosquelette et onde	170
3.3	Dynamique cellulaire	172
3.4	Résultats	172
3.4.1	Première expérience : source de signal fixe	173
3.4.2	Deuxième expérience : source de signal en mouvement	175
4	Interactions de contact	176
4.1	Agrégation de cellules	176
4.1.1	Description	177
4.1.2	Résultats	177
4.2	Diffusion et tri cellulaire	177
4.2.1	Description	179
4.2.2	Résultats	179
5	Conclusion	180
	Conclusion générale	183
	Annexes	189
	Principe du langage EML	191
	Bibliographie	199

Introduction générale

Les organismes se développent par le jeu d'interactions complexes entre un grand nombre de composants différents. Ces derniers sont eux-mêmes constitués d'éléments plus petits dont le comportement dynamique est autonome et spécifique. Pourtant, lorsque ces éléments sont combinés au sein d'unités structurales plus grandes - tels une cellule ou un tissu - des propriétés inattendues apparaissent comme la capacité de se déplacer et de changer de forme.

Les mouvements et les déformations des cellules attirent aujourd'hui l'attention de nombreux scientifiques et ont été largement étudiés ces dernières années. Cet attrait peut se concevoir si l'on considère la variété de processus biologiques concernés : l'embryogenèse, la suppression d'agents infectieux, l'angiogenèse ou bien encore la cicatrisation des plaies. De nombreuses maladies sont également impliquées telles que le cancer et l'arthrose.

Les mécanismes physico-chimiques sous-jacents sont cruciaux dans les processus de développement physiologiques et pathologiques. Des travaux récents suggèrent, par exemple, que l'association de l'actine à certaines protéines est à l'origine de maladies neuro-dégénératives ainsi que des déficiences patho-physiologiques [BW02]. Certains résultats ont également démontré un lien très fort entre l'architecture des neurones (morphologie, changement de formes, apparition et modification de nouvelles structures) et les processus d'apprentissage [YB01]. Ces changements de morphologie sont sous la dépendance de l'actine [BY02]. Du point de vue biologique, il est évident que les réactions chimiques sont fortement impliquées dans les mouvements et la déformation cellulaire. C'est le cas en particulier de la régulation de l'actine qui fait intervenir des réactions chimiques en cascade [Luo00]. Des signaux extracellulaires viennent alors activer des récepteurs membranaires qui relaient ensuite l'information à une série d'effecteurs intracellulaires. Les fonctions du système nerveux dépendent de l'architecture complexe d'un réseau de neurones. Cette complexité

provient, entre autres, de la différenciation des neurones dont l'étape initiale est la neurogenèse. Récemment, des travaux ont montré l'importance, dans ces processus, de la régulation du cytosquelette de l'actine, de la croissance de nouvelles épines dendritiques ainsi que la mise en place de synapses sur ces épines [DSD02].

Les avancées récentes de la biologie ont dégagé des quantités phénoménales de données notamment grâce aux progrès spectaculaires des méthodes d'investigation (par exemple, l'approche protéomique ou génomique, l'approche par marqueurs de fluorescence, la manipulation directe via des lasers, etc). Néanmoins, ces informations sont statiques et ne peuvent donc prétendre expliquer les interactions entre molécules responsables de la dynamique des processus cellulaires. Qui plus est, les connaissances biologiques obtenues sont encore très souvent incomplètes. Cela peut s'expliquer par la complexité des processus impliqués (chimiques, mécaniques) et par la petite taille des compartiments cellulaires qui rend l'expérimentation difficile.

Dans ce contexte, modéliser la dynamique de la cellule et les interactions avec son environnement semble nécessaire pour pallier aux limites de l'esprit humain, incapable de suivre et prédire le comportement d'un grand nombre de variables et de mécanismes. D'autre part, la simulation des processus dans une cellule, en permettant de préciser les différentes contraintes en jeu et les mécanismes impliqués, représente un outil précieux pour explorer des situations qu'il n'est pas possible d'étudier expérimentalement.

Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont été proposés pour modéliser le mouvement et la déformation cellulaire. Parmi ces approches, les systèmes d'équations différentielles constituent certainement le formalisme le plus utilisé. En pratique, dès que l'expression mathématique des fonctions s'écarte du cas simple qu'est la combinaison linéaire des variables, il est presque impossible de trouver la solution analytique du système. À cela, il faut ajouter les difficultés liées aux variations de la géométrie dans le temps. Il est donc nécessaire de recourir à la simulation qui consiste à calculer, à l'aide de méthodes numériques (comme par exemple la méthode des éléments finis), les valeurs successives dans le temps des différentes variables considérées. Cependant, si l'on considère une population de corps en interaction, la simulation des équations résultantes avec des algorithmes numériques nécessite des ressources importantes en termes de mémoire et de calculs. De plus, le couplage par des méthodes numériques entre des réactions chimiques et la dy-

namique de corps abritant ces réactions, demeure actuellement, presque impossible. Les équations différentielles sont fondées sur l'hypothèse d'un milieu homogène au sein de la cellule. Or, le milieu cellulaire n'est pas homogène. Il est alors nécessaire d'introduire des variables spatiales pour tenir compte de cette hétérogénéité ce qui donne lieu à des équations différentielles aux dérivées partielles, plus difficiles à résoudre que les équations différentielles ordinaires.

Il apparaît clairement qu'une cellule et les processus qui s'y déroulent peuvent être décrits de plusieurs manières, à des niveaux de détails variables. Bien que l'approche continue soit pertinente à un niveau moléculaire [BMB*07], elle est trop complexe pour rendre compte de la dynamique d'une cellule ou de tissus biologiques. On peut alors simplifier son approche en adoptant un point de vue phénoménologique. Il est par exemple possible de rendre compte des interactions qui ont lieu lorsqu'une cellule roule sur une surface en créant/détruisant des liens entre des protéines et cette surface, sans avoir recours à de lourds calculs [DTSH88]. Toutefois, une description phénoménologique permet difficilement une validation directe et interdit une éventuelle utilisation des simulations pour une application expérimentale.

Ce travail de thèse se donne pour objectif de concevoir un simulateur cellulaire destiné aux biologistes désireux de tester la cohérence des données et des connaissances. Cet outil se veut une aide pour les biologistes comme peut l'être un simulateur chirurgical pour des cliniciens. Autrement dit, nous désirons apporter une approche dynamique en trois dimensions pour la modélisation de systèmes biologiques en combinant des mécanismes d'origine physique diverse (élasticité cellulaire, dynamique du cytosquelette, réactions chimiques) à différentes échelles de temps (de la seconde à la minute) et d'espace (depuis l'intérieur de la cellule - inférieure à 1 micron - jusqu'à une population de cellules - supérieure à 1 centimètre). L'idée est d'établir une relation explicite entre les réactions chimiques hébergées par la cellule et la dynamique de son mouvement tout en considérant les signaux extracellulaires. Nous nous intéressons également aux lois d'interaction entre objets biologiques et nous attachons à décrire différents types de contacts (cellule-cellule, cellule-substrat), leur évolution dynamique (glissement, roulement) et les conséquences sur l'architecture de la cellule ou du tissu. Comme le soulignait Herbert Simon dans les années soixante-dix [Sim74], on ne construit pas un modèle quand on a compris le système ; on construit un

modèle pour comprendre le système. Cette affirmation traduit la véritable motivation de ce travail de thèse qui, *in fine*, pourrait être utilisé pour prédire des comportements cellulaires ou suggérer de nouvelles expériences.

Dans un premier chapitre, nous présentons brièvement l'architecture cellulaire ainsi que les trois composants du cytosquelette au regard de leur structure, de leur dynamique et de leurs fonctions. Nous abordons ensuite le sujet de la migration cellulaire. Ce processus biologique constitue un cycle composé de quatre étapes, chacune d'entre elles donnant prétexte à une section. Finalement, nous expliquons les principaux mécanismes qui interviennent dans la chimiotaxie.

Le deuxième chapitre fait un tour d'horizon des différentes approches biologiques impliquées dans la modélisation de la cellule. Nous traitons dans un premier temps des modèles qui rendent compte de la réponse mécanique cellulaire. Deux grandes approches sont distinguées : celle par modèles continus et celle par modèles discrets. Au sein de cette dernière catégorie, nous présentons notamment les systèmes basés sur un principe architectural, la tenségrité. Dans un deuxième temps, nous traitons des modèles de la motilité cellulaire au travers du tri et du mouvement collectif de cellules d'une part et d'autre part, du mouvement individuel de cellules. Nous finissons ce chapitre en dégagant les principaux objectifs de cette thèse à partir de l'analyse des différentes approches présentées.

Le troisième chapitre débute par un état de l'art des approches discrètes existantes pour la simulation d'objets déformables. Deux catégories sont alors détaillées fondées sur la présence ou non de maillage. Le modèle utilisé au cours de cette thèse est ensuite présenté selon ses aspects essentiels. On s'attarde en particulier sur la gestion de l'élasticité par un principe à mémoire de forme et sur la méthode mise en oeuvre pour lier objets rigides et élastiques. Dans un dernier paragraphe, nous détaillons les expérimentations réalisées pour évaluer qualitativement le modèle.

Dans le quatrième chapitre, nous faisons tout d'abord une analyse de l'existant qui nous conduit à dégager des axes de travail. C'est ainsi que nous avons implémenté un

nouveau type d'objet - l'objet cellulaire - qui permet à la cellule de constituer une entité bien définie au sein de notre approche. Ses différentes propriétés font l'objet de la troisième section de ce chapitre. La partie suivante traite quant à elle du travail réalisé pour tenir compte du métabolisme cellulaire. Il y est question en particulier de la bibliothèque de calculs *GSL* et de son couplage avec le modèle. Une série de tests a permis de valider ce couplage ; ils sont décrits à la fin de ce chapitre.

Le cinquième chapitre détaille la méthode proposée pour apporter une réponse à la collision entre objets déformables. La méthode développée donne la possibilité de modéliser plusieurs types de contacts (glissant, collant) et permet la simulation de divers états adhérents. Après un état de l'art et une description de l'algorithme de détection, nous détaillons la solution apportée pour répondre aux collisions. En particulier, nous insistons sur les points originaux de notre approche que sont les clones et les adhésifs virtuels.

Dans le dernier chapitre, nous décrivons les simulations effectuées au cours de ce travail de thèse. Une première section présente les expériences ayant trait à la chimiotaxie et à l'haptotaxie, deux processus essentiels en biologie cellulaire. La deuxième section montre les travaux portant sur la dynamique de la déformation cellulaire lors de son mouvement. Ici, on se place à une échelle plus "microscopique" en abordant la structure interne dynamique de la cellule. Finalement, des simulations relatives aux interactions de contact sont proposées. En particulier, nous rendons compte du processus d'agrégation de cellules et du tri cellulaire.

Chapitre 1

Contexte biologique

Sommaire

1	Introduction	19
2	La cellule	20
2.1	Organisation générale de la cellule eucaryote	20
2.2	Le cytosquelette	22
3	Motilité cellulaire	29
3.1	Extension de la membrane	29
3.2	Adhérence au substrat	31
3.3	Détachement de l'arrière de la cellule	32
3.4	Forces protrusives et contractiles	33
3.5	Chimiotaxie et haptotaxie	34
4	Conclusion	35

1 Introduction

Dans ce chapitre, nous introduisons le contexte biologique dans lequel s'inscrit cette thèse. Après un rappel sur la description globale de la cellule [Boa02, AJL94, Mar99] (paragraphe 2.1), nous présenterons le cytosquelette et ses trois sous réseaux protéiques dans leurs aspects morphologiques et fonctionnels (paragraphe 2.2). Dans la section suivante, nous détaillerons les quatre aspects majeurs concernant la motilité cellulaire à savoir l'extension de la membrane (paragraphe 3.1), l'adhérence au substrat (paragraphe 3.2), le

détachement de l'arrière de la cellule (paragraphe 3.3) et le rôle joué par les forces protrusives et contractiles (paragraphe 3.4). Nous nous attarderons ensuite sur la chimiotaxie, un processus essentiel en biologie (paragraphe 3.5). Finalement, dans la dernière section de ce chapitre (paragraphe 4), nous insisterons sur les différents aspects biologiques que nous nous attacherons à considérer au cours de ce travail de thèse.

2 La cellule

C'est avec l'avènement du microscope que l'on s'est rendu compte que la cellule constitue l'unité fondamentale sur laquelle repose toute la hiérarchie des êtres vivants et dont dépend la vie elle-même. Dans son livre *Micrographia* publié en 1664, Robert Hooke décrit pour la première fois une cellule biologique à partir de l'observation de végétaux. Il faut attendre ensuite 1838 pour que Schwann et Schleiden précisent le concept de cellule.

Il existe deux grands types d'organismes. D'un côté, les procaryotes sont des êtres unicellulaires dépourvus de noyau et bordés d'une membrane. Le procaryote le plus étudié est probablement la bactérie *Escherichia coli*. D'un autre côté, les cellules eucaryotes sont davantage structurées. Elles comportent trois domaines principaux : un noyau, un cytoplasme et une membrane plasmique. Le noyau est entouré d'un cytoplasme rempli d'organites assurant certaines fonctions à l'intérieur de la cellule. Le cytoplasme est enfermé dans la membrane plasmique, qui forme la limite extérieure de la cellule.

2.1 Organisation générale de la cellule eucaryote

Quel que soit son comportement ou sa forme, la cellule est l'élément microscopique qui contient tous les outils permettant de survivre dans un environnement en perpétuel changement. Dans l'organisme humain, on trouve quelque 200 types de cellules aux formes, aux tailles et aux fonctions diverses. Selon le type auquel elles appartiennent, la dimension des cellules est aussi très variable ; elle peut aller de $2 \mu\text{m}$ à plus de 1 m (pour les neurones). La forme d'une cellule et son mode d'agencement avec ses voisines reflètent sa fonction. La principale région fonctionnelle de la cellule, le cytoplasme, se compose d'un fluide visqueux - le cytosol - dans lequel baignent divers organites. Ce sont ces éléments intracellulaires spécialisés qui permettent à la cellule de se maintenir en vie (figure 1.1) :

- les mitochondries. Elles sont impliquées dans le métabolisme de la cellule.
- Le réticulum endoplasmique. Il s'agit d'une extension de la membrane du noyau. Il est divisé en réticulum endoplasmique lisse et rugueux.
- L'appareil de Golgi. C'est une extension du réticulum endoplasmique avec qui il fonctionne en étroite relation.
- Les ribosomes. Ils sont le siège de la synthèse des protéines.
- Le cytosquelette. Il est constitué principalement de trois types de filaments qui forment une sorte de charpente pour la cellule : les filaments d'actine, les microtubules et les filaments intermédiaires (paragraphe 2.2).
- Les centrioles. Ils se présentent en paires, généralement disposés à angle droit l'un vis-à-vis de l'autre, à proximité du noyau. Dans les cellules animales, ils sont le plus souvent entourés d'un centrosome [MK94]. Les centrioles participent à l'assemblage des microtubules.

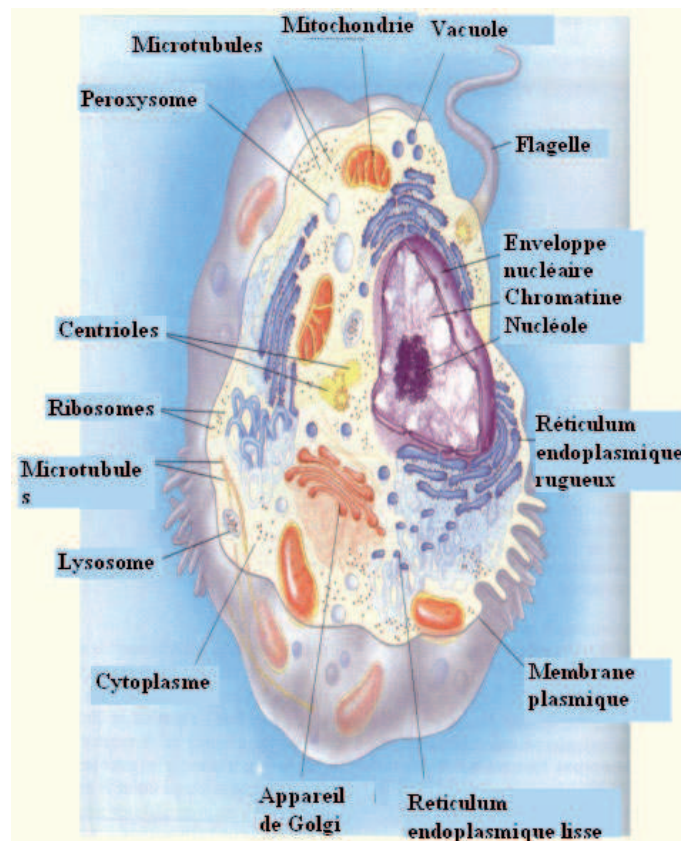


FIG. 1.1 : vue schématique d'une cellule et de ses organites [<http://www.fundp.ac.be/bioscope/>].

La membrane plasmique est un film très fin constitué de molécules protéiques (50% de la masse) et lipidiques (également 50%). Les lipides forment une double couche (épaisse de 30 à 90 *nm*) qui est relativement imperméable au passage de la plupart des molécules hydrosolubles (protéines, hormones, ions). Bien que la structure de base de la membrane plasmique soit déterminée par cette double couche lipidique, la plupart des fonctions spécifiques sont portées par les protéines. Entre les différents types de cellules, les quantités et les types de protéines dans la membrane plasmique sont extrêmement variables (intégrines, cadhérines, N-CAMs, etc).

2.2 Le cytosquelette

Le cytosol de toutes les cellules eucaryotes est parcouru d'un réseau de fibres qui assurent la forme de la cellule et attachent les organites sur des sites définis. Ce réseau, appelé cytosquelette, est un système dynamique, s'assemblant et se désassemblant constamment ; il est de plus fortement impliqué dans la réponse mécanique cellulaire.

Le cytosquelette se compose de trois types de fibres différant entre elles par leurs sous-unités constitutives : les filaments d'actine (ou microfilaments), les filaments intermédiaires et les microtubules. Ces filaments sont eux-mêmes des structures composites constituées de sous-unités de protéines, chacune d'entre elles étant une chaîne d'une centaine d'acides aminés de long.

2.2.1 Les filaments d'actine

L'actine est la protéine prépondérante dans la cellule eucaryote et joue de nombreux rôles au sein du cytosquelette (figure 1.2). Les concentrations d'actine sont très variables selon les cellules [PBM00].

Structure

Les filaments d'actine (actine-F) résultent de l'assemblage de monomères d'actine (actine-G) et ressemblent à deux brins formant une hélice. Avec une longueur de persistance de 10-20 μm , ils apparaissent modérément flexibles. Des protéines de liaison (ABPs, *Actin Binding Proteins*) permettent la formation de réseaux aux apparences et propriétés mécaniques variées [DRCK*03]. Les filaments d'actine sont organisés selon trois

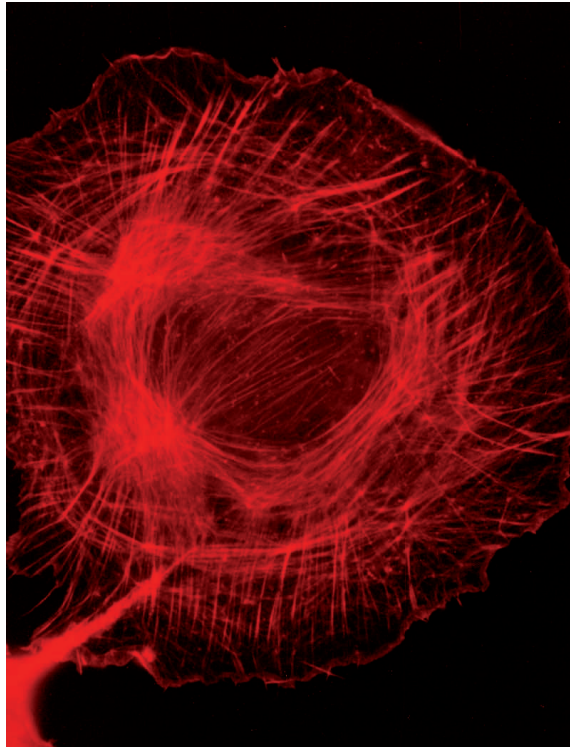


FIG. 1.2 : filaments d'actine de fibroblastes marqués avec de la phalloïdine fluorescente [<http://cellix.imba.oeaw.ac.at/>].

types d'arrangement (figure 1.3) : les faisceaux parallèles, les réseaux formant des mailles et les faisceaux contractiles.

Dynamique

Les filaments d'actine peuvent polymériser ou dépolymériser selon les conditions. N'étant pas chimiquement équivalentes, les extrémités des filaments polymérisent à des vitesses différentes. On parle ainsi d'extrémité barbée pour l'extrémité dont la croissance est rapide et d'extrémité pointue pour celle dont la croissance est plus lente.

Lorsque la concentration en monomère excède une concentration critique, les microfilaments s'allongent. Lorsque cette concentration est différente aux deux extrémités, les filaments d'actine vont croître d'un côté et simultanément diminuer de l'autre. Ces deux vitesses vont être identiques pour une unique concentration en monomère, résultant en un filament de longueur constante. C'est ce phénomène qu'on appelle *treadmilling* [FTT*02] et qui permet de générer des forces.

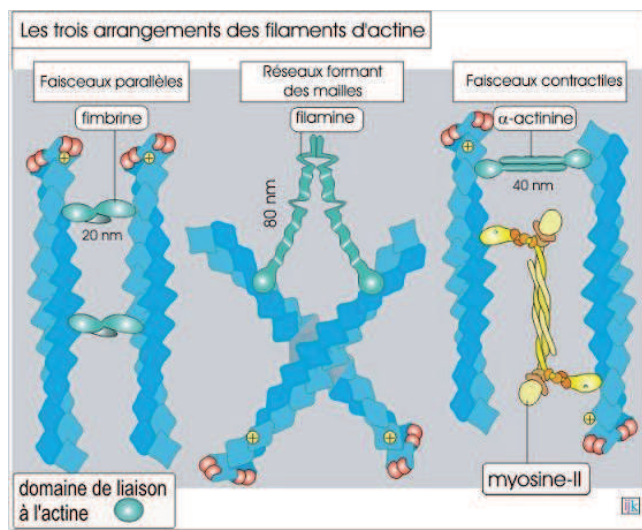


FIG. 1.3 : différents arrangements de filaments d'actine : les faisceaux parallèles, les réseaux formant des mailles et les faisceaux contractiles [[http ://www.ulyse.u-bordeaux.fr/index.php](http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/index.php)].

Fonctions

L'un des rôles principaux de l'actine est de générer, à différents endroits du cytoplasme, une tension cellulaire. L'actine est principalement impliquée dans le déplacement des cellules (voir section 3) ; les filaments d'actine regroupés en faisceau de fibres de tension sont alors couplés à des molécules de myosine et responsables d'une tension au sein du cytosquelette.

L'actine est également à l'origine des tractions exercées sur la matrice extracellulaire. En effet, les fibres de tension présentes dans les fibroblastes tissulaires exercent en se contractant une traction sur la matrice extracellulaire qui les entoure [KKM*98]. Par l'intermédiaire de complexes moléculaires d'adhérence regroupés aux sites appelés contacts focaux, les filaments d'actine sont reliés à la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine et collagène). La molécule principalement impliquée est l'intégrine [Ing03a] qui, grâce à un complexe de molécules de liaison - taline, vinculine et actinine- α [TW01] - est fixée au cytosquelette d'actine.

Les filaments d'actine sont également présents dans la ceinture d'adhérence où ils sont arrangés sous forme de faisceaux contractiles. En associant les éléments du cytosquelette d'une cellule à ceux d'une autre, cette ceinture permet à l'épithélium de résister aux agres-

sions mécaniques. En plus de ce rôle utile de résistance tissulaire, les faisceaux contractiles des ceintures sont également impliqués dans la formation du tube neural.

2.2.2 Les microtubules

Les microtubules sont très présents dans les cellules eucaryotes et particulièrement abondants dans les cellules nerveuses dans lesquelles ils représentent 10 à 20% des protéines totales (figure 1.4). Tous les microtubules prennent naissance dans le centrosome. Ils déterminent la forme générale de la cellule ainsi que les emplacements des organites cellulaires.

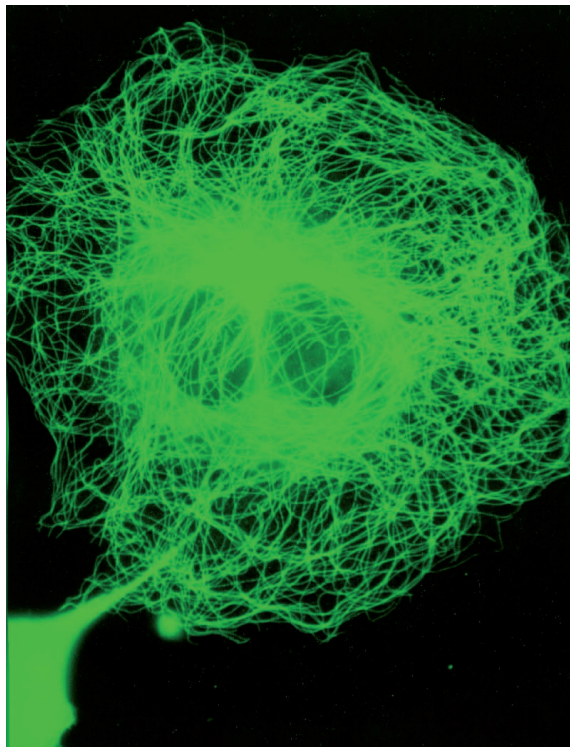


FIG. 1.4 : microtubules de fibroblastes marqués avec un anticorps anti-tubuline [<http://cellix.imba.oeaw.ac.at/>].

Structure

Les microtubules sont des tubes creux contenant généralement 13 protofilaments protéiques disposés en couronne. Ils possèdent une longueur de persistance de l'ordre du millimètre et sont de ce fait les constituants les plus rigides du cytosquelette.

Dynamique

Tout comme les filaments d'actine, les microtubules sont en constant état dynamique de polymérisation et dépolymérisation. Ce sont des structures polaires : l'extrémité dont la croissance est rapide est appelée l'extrémité plus, tandis que l'extrémité dont la croissance est lente est appelée extrémité moins. Certaines protéines appelées MAP (*Microtubule Associated Proteins*) régulent fortement l'état de polymérisation et sont à l'origine de la diversité des structures adoptées par les microtubules (par exemple, radiale ou parallèle).

Le processus de *treadmilling* n'a pas lieu pour les microtubules puisque la concentration critique aux deux extrémités du filament est la même. En revanche, les microtubules sont soumis à une instabilité dynamique [WOP*88].

Fonctions

Diverses activités sont orchestrées par les microtubules. Au cours de la reproduction des cellules par exemple, c'est le raccourcissement par dépolymérisation des microtubules fixés à chacun des chromosomes qui assure la migration de ceux-ci vers les pôles de la cellule en voie de division.

Les filaments polymérisent et dépolymérisent continuellement, avec l'extrémité plus dirigée vers la périphérie de la cellule. De ce fait, les microtubules peuvent exercer une pression sur la membrane plasmique et ainsi pousser la région de nucléation vers le centre de la cellule.

Toutes les cellules eucaryotes doivent déplacer divers matériaux au sein de leur cytoplasme. La plupart d'entre elles utilise le système de membranes internes comme principale voie de transport : l'appareil de Golgi empaquette des matériaux dans des vésicules qui migrent jusqu'aux confins de la cellule. Cependant, cette voie n'est efficace que sur de courtes distances. Lorsque des matériaux doivent effectuer de longs trajets, dans un axone de cellule nerveuse par exemple, les protéines motrices entrent en jeu. C'est ainsi par exemple que la kinectine - une protéine des membranes du réticulum endoplasmique - fixe les vésicules de celui-ci à la kinésine. Cette protéine entraîne alors la vésicule de transport le long des microtubules en direction de la périphérie de la cellule. C'est un autre ensemble de protéines, le complexe de la dynactine, qui assure le transport dans la direction opposée, la protéine motrice étant alors la dynéine (figure 1.5).

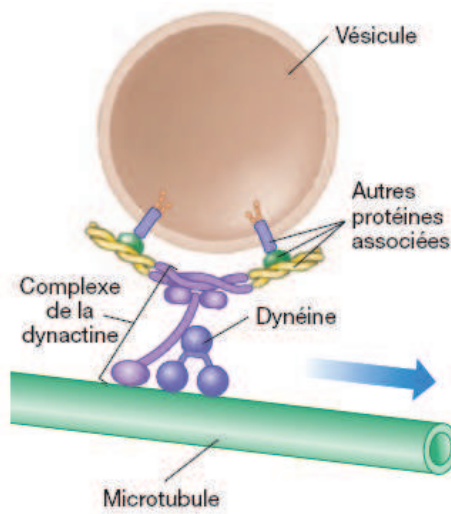


FIG. 1.5 : schéma du transport de vésicules faisant intervenir les microtubules et le complexe de la dynactine [<http://www.ravenbiologie.com/>].

Il a été montré récemment que les fonctions assurées par les microtubules mettaient en jeu des interactions avec l'actine [GDB00].

2.2.3 Les filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires [Ste93] sont présents dans le cytoplasme de la plupart des cellules (figure 1.6). Ils sont appelés intermédiaires car leur diamètre apparent est compris entre celui des microfilaments et des microtubules. Dans la plupart des cellules un réseau extensif de filaments intermédiaires entoure le noyau et s'étend jusqu'à la périphérie cellulaire.

Structure

Un filament intermédiaire est un entrelacement de huit protofilaments de forme à peu près cylindrique d'environ 10 *nm* de diamètre. Les filaments intermédiaires possèdent une grande résistance à la tension. Une fois constitués, ils sont stables, ne se dissocient pas [CBM*01] et constituent un groupe hétérogène de fibres du cytosquelette.

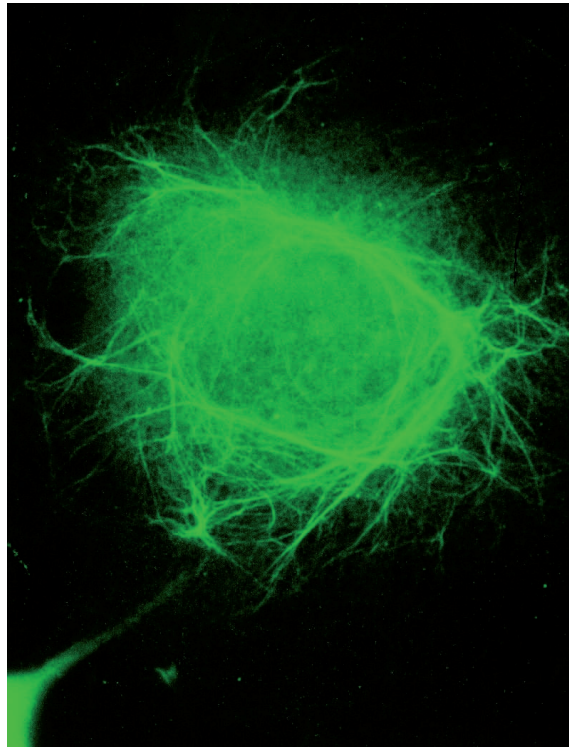


FIG. 1.6 : filaments intermédiaires de fibroblastes marqués avec des anticorps anti-vimentine [<http://cellix.imba.oeaw.ac.at/>].

Dynamique

Les composants des filaments intermédiaires se trouvent rarement dans leur état libre (monomère). Ils ont toujours tendance à rejoindre un filament en polymérisation. Cependant, l'assemblage ou au contraire la dissociation du filament peut s'effectuer mais il s'agit toujours d'un processus lent.

Fonctions

Les fonctions biologiques des filaments intermédiaires sont moins bien connues que celles des deux autres composants du cytosquelette. Il apparaît toutefois qu'un de leurs rôles majeurs est de fournir une protection contre le stress mécanique. De plus, grâce à leur ancrage aux desmosomes et hémidesmosomes, le réseau de filaments entrecroisés protège la cellule des dommages causés par l'abrasion en assurant la cohésion des tissus. Un treillis de filaments intermédiaires, polymères de lamine, qui double la face interne de

l'enveloppe nucléaire, forme la lamina nucléaire [DKWD04].

Les filaments intermédiaires cytoplasmiques accomplissent également d'autres fonctions comme les neurofilaments, impliqués dans la croissance des axones.

3 Motilité cellulaire

La motilité cellulaire est un mécanisme bien conservé chez les eucaryotes. Elle met en oeuvre un ensemble de processus complexes dont la coordination est assurée à la fois par des mécanismes chimiques et physiques. Elle est impliquée dans de nombreux phénomènes biologiques tels que l'inflammation, la coagulation, la cicatrisation ou bien encore la dissémination de métastases de tumeurs cancéreuses. C'est cette vaste implication qui contribue à faire de la motilité cellulaire un domaine de recherche de prédilection. On tachera ici de rappeler les principes fondamentaux, fruit des travaux des dernières années [LH96, MC96, PLCC01, PB03, RT04, AE07].

La motilité cellulaire constitue un cycle qui peut se décomposer en quatre étapes, détaillées dans la suite de cette partie :

1. protrusion de la membrane située à l'avant de la cellule (figure 1.8).
2. Adhérence au substrat (figure 1.9).
3. Détachement des points d'ancrage à l'arrière de la cellule (figure 1.10).
4. Rétraction du corps cellulaire (figure 1.11).

3.1 Extension de la membrane

Il existe principalement deux types de structure protrusive : les filopodes et les lamellipodes [RGK*02, VR03]. Notons également l'existence d'un troisième type de structure chez les cellules amiboïdes à savoir les pseudopodes.

Les filopodes sont de fins cylindres dont l'extension peut atteindre $50 \mu m$. Un filopode contient un faisceau étroit de longs filaments d'actine orienté dans la direction de protrusion [Sma88]. Les filaments sont maintenus ensemble dans le faisceau par des protéines telles que la fimbrine [Mat94] (figure 1.7(a)).

Les lamellipodes sont de fines lamelles qui apparaissent à l'avant de fibroblastes en culture et de nombreuses autres cellules et qui peuvent s'étendre d'une longueur allant de 1 à 15

μm . Le réseau de fibres d'actine formant les lamellipodes est organisé comme un tissage entrecroisé de deux ensembles de filaments [Sma88] orienté à environ 45° dans la direction de protrusion [SHA95] (figure 1.7(b)).

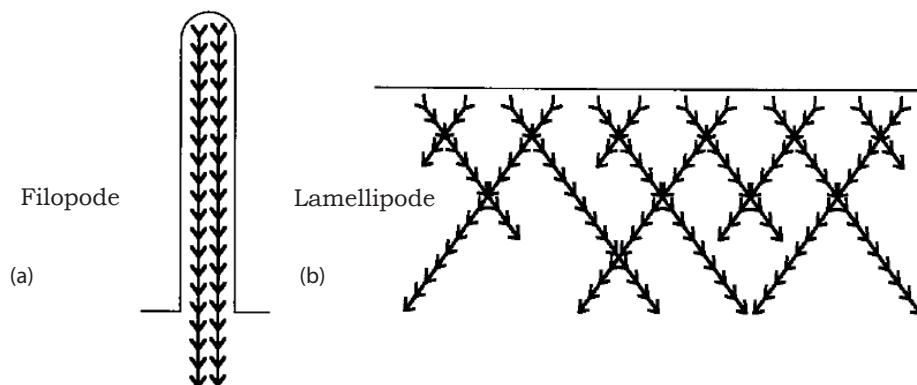


FIG. 1.7 : organisation des filaments d'actine dans les structures protrusives. Les chevrons représentent l'actine et la ligne continue la membrane plasmique (adapté de [MC96]).

Les structures protrusives au niveau du front avant des cellules motiles sont hautement dynamiques et contiennent un dense réseau de filaments d'actine. L'extension d'un filopode ou d'un lamellipode en réponse à des stimuli est couplée avec une polymérisation locale de l'actine [SSTR02] (figure 1.8). Ce processus nécessite tout d'abord une augmentation du nombre de sites pour la polymérisation de l'actine, suivi de l'addition de monomères d'actine au niveau de ces sites de croissance d'actine-F près de la membrane. Les cellules produisent de nouvelles extrémités barbées grâce aux mécanismes suivants : rupture des filaments existants, décoiffage des filaments existants ou nucléation de novo [Zig96].

La régulation du niveau d'actine-G libre joue un rôle clef dans l'extension de la membrane. En effet, la quantité d'actine-F croît grâce à l'augmentation de la concentration de monomères d'actine, présente sous forme libre ou liée : actine-G libre ou actine-G liée à une protéine.

Une croissance rapide aux extrémités barbées pourrait réduire le *pool* d'actine non polymérisée ce qui conduirait à une élongation de plus en plus lente. À l'état stationnaire, deux mécanismes permettent d'éviter ce phénomène. Le premier est le coiffage d'une large part des extrémités barbées. Le second mécanisme fait intervenir l'ADF/cofiline, qui ac-

célère la dépolymérisation d'actine et engendre ainsi la reconstitution du *pool* d'actines globulaires.

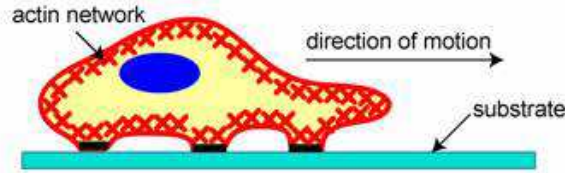


FIG. 1.8 : protrusion du front avant de la cellule (extrait de [AE07]).

3.2 Adhérence au substrat

Pour qu'une cellule se déplace, elle doit adhérer à un substrat et y exercer des tractions [KKS02]. Des adhérences apparaissent ainsi au niveau de foyers spécifiques où le cytosquelette d'actine est lié à la matrice extracellulaire via des récepteurs transmembranaires (intégrines). Ces sites d'adhérence sont composés de complexes de plus de 50 protéines différentes [ZG01]. Ils apparaissent sous les lamellipodes ou les filopodes et sont appelés complexes focaux. Ils se forment et disparaissent avec une durée de vie d'environ 1 à 2 minutes ou bien perdurent et se différencient en adhérences focales. Ils restent fixés au substrat jusqu'à atteindre l'arrière ou le bord de la cellule (figure 1.9). Différents types de cellules utilisent différentes stratégies d'adhésion pour se déplacer. Les types de cellules les plus rapides montrent par exemple une proportion plus élevée de complexes focaux. La formation des adhérences focales et des complexes focaux est dépendante du développement de tension dans le cytosquelette d'actine, à travers les interactions actine-myosine [GB01].

Des protéines appartenant à la sous-famille de la famille Ras des GTPases - Cdc42, Rac et Rho - sont impliquées dans la régulation de la formation des complexes d'adhérence. À travers une série de cascades, ces protéines jouent le rôle de régulateur du cytosquelette d'actine dans les cellules eucaryotes [DSD02]. Des études portant sur les fibroblastes montrent que l'activation de Rho par des signaux extracellulaires produit la formation de fibres de tension et des adhérences focales. Rac peut être également activée par des signaux extracellulaires tels que l'insuline ce qui a pour effet la formation de lamellipodes et de complexes focaux. Quant à Cdc42, elle est impliquée dans la formation des filo-

podés et des complexes focaux. Cdc42 et Rac ont une influence sur la polymérisation de l'actine grâce à l'activation du complexe Arp2/3 par des membres de la famille WASP [PLCC01, Rid01, TM01]. L'équilibre entre les activités des Rho GTPases, basées sur un antagonisme mutuel [Rid01], joue un rôle primordial pour déterminer le type d'adhésion et l'organisation du cytosquelette.

Une corrélation directe existe entre la dynamique de polymérisation des microtubules et l'activité des Rho GTPases. Les microtubules ciblent de manière spécifique les foyers d'adhérence lorsqu'ils polymérisent vers la périphérie de la cellule [KRS98] ce qui permettrait de moduler leur dynamique [KKS99].

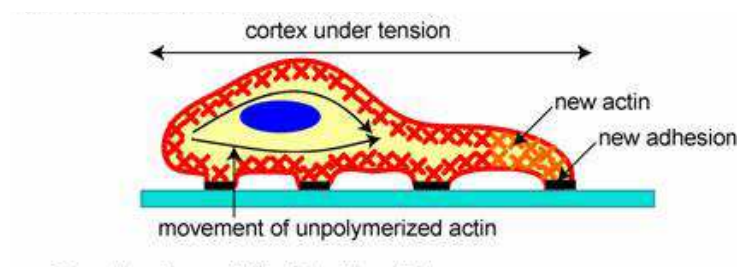


FIG. 1.9 : adhérences avec le substrat au niveau du front avant de la cellule (extrait de [AE07]).

3.3 Détachement de l'arrière de la cellule

Une migration rapide requiert des mécanismes efficaces pour supprimer les adhérences à l'arrière de la cellule (figure 1.10). Des études portant sur des fibroblastes montrent que la plupart des intégrines restent sur le substrat lors de la libération de l'arrière de la cellule [RH92]. Quant aux autres intégrines, elles sont dispersées par diffusion sur la surface de la membrane ou internalisées. En ce qui concerne les agrégats adhésifs, soit ils sont libérés et utilisés pour de nouvelles adhérences vers l'avant de la cellule, soit ils se déplacent le long de la cellule avant d'être éventuellement détruits.

Contrairement à l'avant de la cellule, l'arrière est une région où les liens entre les intégrines et le cytosquelette apparaissent difficilement et où la membrane est moins bien supportée par le cytosquelette. Plusieurs mécanismes sont à même d'expliquer la rupture des adhérences à l'arrière de la cellule : un mécanisme mécanique mettant en jeu la contraction du cytosquelette et des mécanismes provenant de cascades de signaux impliquant Rho, la

calcineurine et les tyrosines kinases. De nombreuses observations tendent à montrer que les tensions du cytosquelette ou sa contraction sont les mécanismes grâce auxquels les complexes d'adhérence s'organisent ou sont détruits.

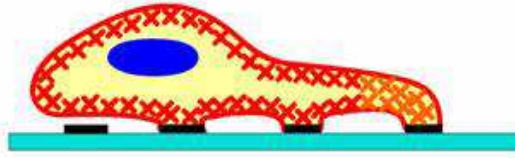


FIG. 1.10 : rupture des adhérences à l'arrière de la cellule (extrait de [AE07]).

3.4 Forces protrusives et contractiles

Au moins deux types de forces sont générés par une cellule en mouvement [OLJ94]. La première est la force protrusive nécessaire aux processus d'extension de la membrane, que ce soit le lamellipode ou le filopode. Elle résulte de la polymérisation de l'actine et d'une organisation structurale en forme de faisceau ou de réseau de filaments entrecroisés. La seconde force est une force contractile qui intervient dans le détachement de l'arrière de la cellule et la translocation du corps cellulaire (figure 1.11).

Le premier processus, une fois la membrane protrusive devenue adhérente au substrat, résulte de l'interaction de la myosine avec les filaments d'actine. Il implique une résistance apportée par les interactions adhésives. Ainsi, un équilibre doit avoir lieu entre la force contractile et la force de traction provenant des attachements dynamiques cellule-substrat [HSH95]. De plus, cet équilibre doit incorporer une asymétrie en traction entre l'avant et l'arrière de la cellule pour permettre aux liaisons situées à l'avant de perdurer tandis que celles situées à l'arrière sont supprimées [She94].

Le détachement de l'arrière de la cellule nécessite quant à lui la rupture des attachements cellule-substrat. Ce processus est rendu possible par la contraction des filaments d'actine associés à la myosine II s'exerçant sur les complexes d'adhérence. Ainsi, la myosine I ou II sert à pousser le corps de la cellule vers l'avant via des forces contractiles agissant entre l'arrière de la membrane protrusive et le noyau, tandis que l'implication de la myosine II dans la contraction à l'arrière de la cellule permet d'accélérer la rupture des attachements cellule-substrat.

De plus en plus d'études montrent également une participation des microtubules dans

la migration cellulaire [KKS02, SK03], même si leur contribution varie selon les types cellulaires. L'organisation des microtubules dans une cellule motile présente des similarités avec celle du cytosquelette d'actine. Cette corrélation laisse à penser que les deux polymères sont liés soit directement soit indirectement à travers des protéines ou des molécules de signalisation. Cela suggère également que les microtubules jouent un rôle dans la régulation de la dynamique de l'actine [EM04].

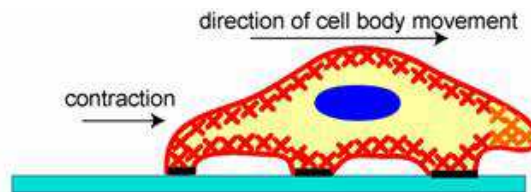


FIG. 1.11 : des forces contractiles, générées principalement par le réseau d'acto-myosine, permettent un net déplacement de la cellule vers l'avant (extrait de [AE07]).

3.5 Chimiotaxie et haptotaxie

La chimiotaxie est un processus intervenant dans différents phénomènes biologiques (inflammation, angiogenèse, cicatrisation des plaies et embryogenèse) dans lequel le mouvement des cellules est contrôlé par un gradient chimioattracteur.

Par exemple, les amibes *Dictyostelium discoideum* et les leucocytes constituent la principale source d'étude pour élucider les mécanismes sous-jacents au chimiotactisme. Ils ont ainsi fait l'objet de nombreux travaux [MG87, DZ88, Jon00, CFF01, LHD02].

Les amibes *D. discoideum* et les leucocytes perçoivent une grande variété de chimioattracteurs. Par exemple, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) constitue le chimioattracteur principal contrôlant les mouvements des amibes lorsqu'elles s'agrègent pour former un organisme multicellulaire. De manière simplifiée, les attractants interagissent avec des récepteurs de surface qui assurent la transmission des signaux.

De nombreuses études montrent que la perception du gradient par les cellules ne nécessite pas une localisation asymétrique ou une redistribution des récepteurs. Au contraire, ces derniers sont uniformément distribués le long de la membrane plasmique [XZMD97]. La localisation du signal provient ainsi de différences dans l'occupation des récepteurs entre l'avant et l'arrière de la cellule. Ces différences peuvent être minimes puisqu'une

cellule peut percevoir des gradients dont la variation est inférieure à 10% le long de son corps [vED99].

L'adaptation à la concentration ambiante de chimioattracteur joue un rôle important dans le processus grâce auquel les cellules peuvent percevoir de faibles gradients. Des études portant sur *D. discoideum* et des neutrophiles de mammifères indiquent que les cellules répondent à des changements dans l'occupation des récepteurs et s'adaptent lorsque cette occupation est constante. Les réponses sont généralement proportionnelles à l'occupation des récepteurs et interviennent en quelques minutes.

De nombreux travaux suggèrent que les cellules activent et amplifient une voie de signalisation au niveau du front avant. Cela a pour conséquence d'une part la naissance d'un signal interne asymétrique à l'avant de la cellule et d'autre part, la polarisation de la cellule avec pour conséquence un mouvement dirigé. Les récepteurs vont donner lieu à une cascade de signalisation faisant intervenir une série de molécules (par exemple, PI3K [CFF01], PTEN [LHD02], Rac1, Cdc42). Cette voie de signalisation aboutit finalement à la réorganisation du cytosquelette et à la polarisation de la cellule. La polarité intrinsèque de la cellule améliore sa sensibilité aux chimioattracteurs et ainsi sa capacité à répondre à de faibles gradients ; à l'inverse, elle peut être déterminée par des signaux chimioattracteurs.

La chimiotaxie constitue certainement un des principaux mécanismes responsables de la migration des cellules. Cependant, d'autres phénomènes jouent un rôle important et notamment l'haptotaxie. La migration des cellules est alors induite, non plus par un gradient de facteur chimioattractant, mais par un gradient de protéines d'adhésion fixées dans la matrice extracellulaire. Nous reviendrons sur ces deux phénomènes dans le chapitre 6.

4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons introduit le contexte biologique de cette thèse. Dans une première partie, nous avons donné une description de la cellule eucaryote et fait apparaître l'importance de son hétérogénéité. La cellule possède en effet une structure interne, le cytosquelette, qui joue un rôle fondamental dans son comportement. La seconde partie a traité de la motilité cellulaire, un phénomène complexe contrôlé par des mécanismes

chimiques et physiques. Le déplacement des cellules est fondé sur des attachements avec le substrat, généralement appelés complexes focaux ou adhérences focales. Ces structures lient des protéines de la matrice extracellulaire à des fibres de tension via des protéines de la famille des intégrines. Le mouvement vers l'avant des cellules nécessite tout d'abord la protrusion de structure au niveau du front avant. Dans un deuxième temps, la lamelle protrusive adhère au substrat par l'intermédiaire de foyers d'adhérence qui permettent de convertir la protrusion en mouvement. Les sites de contact à l'arrière de la cellule sont ensuite supprimés. Finalement, la partie postérieure de la cellule se rétracte donnant naissance à un déplacement vers l'avant. Finalement, nous nous sommes attardés sur la chimiotaxie, un des principaux mécanismes responsables de la migration des cellules.

La compréhension du mouvement et de la déformation des cellules est primordiale du fait de leur implication dans de nombreux phénomènes biologiques et médicaux comme l'embryogénèse ou la croissance de tumeurs cancéreuses. Cette compréhension requiert la prise en compte non seulement des mécanismes chimiques et biologiques qui interviennent au niveau tissulaire ou cellulaire, mais également des processus qui ont lieu à l'intérieur même de la cellule.

La modélisation de la dynamique cellulaire nécessite de :

- tenir compte de la structure interne de la cellule, en particulier le cytosquelette ;
- se placer à différentes échelles de temps et d'espace ;
- prendre en considération l'influence que peut avoir l'environnement ;
- considérer des mécanismes d'origines diverses, aussi bien chimiques que physiques.

Dans cette thèse, nous nous attacherons à combiner l'ensemble de ces aspects. Notre objectif n'est pas de modéliser de façon précise les mécanismes ou les propriétés invoqués au cours de ce chapitre mais plutôt d'en tenir compte dans leur globalité (à un niveau de détail moindre) et de simuler leurs interactions au sein d'une même approche.

Dans le prochain chapitre, nous présenterons les différents modèles dédiés aux mouvements et aux déformations des cellules et regarderons comment ils se positionnent par rapport aux différents aspects mentionnés.

Chapitre 2

Modélisation de la cellule

Sommaire

1	Introduction	37
2	Modèles mécaniques	38
2.1	Approche par modèles continus	38
2.2	Approche par modèles discrets	41
3	Modèles de la motilité cellulaire	49
3.1	Tri et mouvement collectif de cellules	49
3.2	Mouvement individuel de cellules	53
4	Conclusion	57

1 Introduction

Il est généralement admis que des modifications de forme de la cellule engendrées par des contraintes mécaniques ont des répercussions sur certains processus cellulaires. Selon la nature de la contrainte, le type cellulaire et l'état de la cellule, diverses réponses sont observées. Ainsi, de nombreux modèles ont été développés pour essayer de quantifier et analyser la réponse mécanique cellulaire. Ils seront présentés dans la section 2. Parallèlement à ces modèles mécaniques, de nombreuses études traitent de la motilité cellulaire à travers deux aspects : le mouvement d'une cellule prise isolément ou le mouvement collectif de cellules. Comprendre les mécanismes impliqués dans la locomotion nécessite de combiner des connaissances biophysiques et biochimiques et d'étudier la façon dont les

différents mécanismes de contrôle interagissent. En raison de l'avancée des connaissances ces dernières années dans ces domaines, notamment grâce aux progrès de la bio-imagerie, de nombreux modèles ont vu le jour. Nous détaillerons les principaux d'entre eux dans la section 3. Finalement, à partir de l'analyse des modèles exposés, nous dégagerons les principaux objectifs de ce travail de thèse (section 4).

2 Modèles mécaniques

Depuis quelques années de nombreux travaux ont vu le jour pour étudier la réponse mécanique cellulaire. Tout d'abord fondés sur une description de la cellule comme un milieu continu, les modèles développés ont ensuite fait du cytosquelette (CSQ) leur fondement théorique. Nous recensons ici les principales approches élaborées [SI02, Cañ03, Bal04]. Nous présenterons ainsi dans le paragraphe 2.1 l'approche par modèles continus, avant de traiter des modèles discrets à travers les réseaux de mousse alvéolaire (paragraphe 2.2.1) et de la tenségrité (paragraphe 2.2.2). En parallèle de ces modèles structuraux, d'autres approches ont été utilisées pour étudier les mécanismes cellulaires telles que les modèles de percolation et les modèles *glass-transition*. Ils feront l'objet, respectivement, des paragraphes 2.2.3 et 2.2.4.

2.1 Approche par modèles continus

Les premiers modèles développés sont fondés sur une approche rhéologique. Dans [SSST*81] et [SSSS*82], les auteurs étudient les déformations des leucocytes en réponse à des pressions appliquées via une micropipette. Les données obtenues sont ensuite analysées grâce au modèle théorique développé, dans lequel le leucocyte est vu comme un solide constitué d'un élément élastique en parallèle avec un élément de Maxwell (association en série d'un ressort et d'un amortisseur).

Un autre modèle a été ensuite développé où le cortex est considéré comme un milieu élastique précontraint et la partie centrale comme un fluide. Yeung et al. [YE89] étudient les déformations cellulaires en modélisant la cellule comme un fluide visqueux entouré par une membrane contractile avec une tension continue. Ce modèle a permis d'analyser des expériences d'aspiration par micropipette [EY89]. Il a également été repris dans d'autres

travaux [SDZ90, DS92, SSKSC95, HKB99].

Guilak et Mow [GM00] ont utilisé une méthode bi-phasique multi-échelle basée sur les éléments finis pour étudier les effets de divers paramètres géométriques et diverses propriétés sur l'environnement mécanique du chondrocyte. Leur analyse est divisée en un problème "macro-échelle" et un problème "micro-échelle". Les résultats de l'analyse "macro-échelle" par éléments finis permettent de définir les conditions limites du modèle éléments finis "micro-échelle", lequel représente un chondrocyte sphérique ancré et adhérent à la matrice extracellulaire. Dans leurs travaux [KMB00], Kamm et al. ont également utilisé une approche continue pour étudier les cellules épithéliales respiratoires en développant un modèle éléments finis en 2D.

Par la suite, Caille et al. [CTTM02] ont proposé une approche bidimensionnelle pour travailler sur la quantification de la résistance mécanique du noyau de cellules endothéliales. Des cellules rondes, aplaties et des noyaux isolés sont soumis à des forces de compression entre deux lamelles de verre (figure 2.1). Les données expérimentales sont interprétées à partir de simulations obtenues grâce à des modèles reposant sur les éléments finis. Deux matériaux sont alors considérés : un pour le noyau et un autre pour le cytoplasme. Ils sont supposés être continus, homogènes, incompressibles, isotropiques et hyperélastiques. De plus, trois maillages sont construits pour représenter des cellules rondes, des cellules aplaties et des noyaux isolés. Les estimations obtenues (modules élastiques) sont en accord avec les valeurs trouvées dans la littérature.

Karcher et al. [KLH*03] ont mis en place un modèle 3D basé sur la méthode des éléments finis pour étudier la déformation et les tensions provoquées dans la cellule par magnétocytométrie. Dans ces travaux, la cellule est modélisée par un domaine cylindrique divisé en deux parties : 1) le cytosquelette c'est-à-dire la partie principale du cylindre et 2) la membrane et le cortex d'actine, une couche au-dessus du cytosquelette. Ces deux parties sont considérées comme des matériaux fluides suivant le modèle de Maxwell de fluide viscoélastique. La hauteur de la cellule et ses propriétés mécaniques sont modulées pour étudier le comportement de différents types de cellules.

Le groupe de J. Ohayon a également utilisé l'approche continue pour quantifier les propriétés mécaniques d'échantillons biologiques (module d'Young, coefficient de Poisson, hyperélasticité). Une modélisation aux éléments finis leur permet ainsi d'analyser

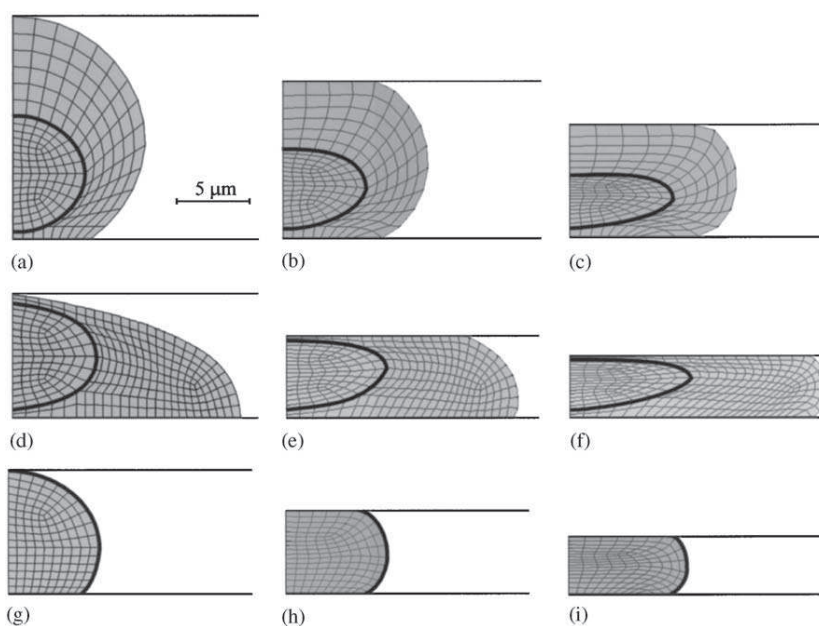


FIG. 2.1 : simulations par éléments finis pour des expériences de compression [CTTM02]. Géométries du modèle : (a) cellules rondes, (b) cellules aplaties et (c) noyau isolé. Maillages déformés correspondants calculés pour 30% de compression (b,e,h) et 50% de compression (c,f,i).

le comportement de cellules soumises à différentes techniques de micromanipulation ; en particulier la magnétocytométrie [OTF*04, TO04, OT05] et l'aspiration par micropipette [BOA*06, Bou07].

De récents travaux exploitent le concept de systèmes actifs [KJJ*05, JKPJ07] c'est-à-dire des systèmes fondés sur une consommation permanente d'énergie. Ici, le cytosquelette est assimilé à un gel actif polaire et une théorie hydrodynamique macroscopique est proposée pour décrire ses propriétés mécaniques. Cette théorie, basée sur les symétries, établit une relation entre les forces et les flux en utilisant un jeu de paramètres phénoménologiques. L'approche présentée prend en considération la viscoélasticité du gel, la polymérisation et le dépolymérisation de l'actine ainsi que les contraintes actives induites dans le gel (résultant de la myosine). Elle est notamment utilisée pour rendre compte du mouvement 2D d'un lamellipode et des instabilités liées à l'actine corticale. Néanmoins, ces travaux ne sont valables que pour des échelles de temps longs et de grandes distances.

L'approche par modèles continus a pour principale visée la quantification des propriétés mécaniques des cellules soumises à des conditions expérimentales spécifiques. De ce point de vue, cette approche donne généralement de bons résultats en termes d'adéquation avec des données expérimentales. Cependant, plusieurs limites apparaissent. Tout d'abord, le cytoplasme est généralement considéré comme un milieu homogène ce qui rend impossible la prise en compte des hétérogénéités architecturales et mécaniques du cytosquelette. De ce fait, il n'est pas permis de comprendre comment des structures moléculaires distinctes contribuent aux mécanismes cellulaires. Qui plus est, dans cette approche, le cytoplasme n'est pas actif mais considéré du point de vue de ses propriétés passives (hormis dans les travaux de Jülicher et al. [JKPJ07]).

2.2 Approche par modèles discrets

Il existe principalement deux types de modèles discrets : les mousses alvéolaires et la tenségrité. Les premiers reposent sur l'idée selon laquelle le réseau formé par le cytosquelette ressemble à la structure microscopique de plusieurs matériaux synthétiques et naturels tels que le bois, le papier ou bien encore le corail. Selon cette approche, la déformation des filaments d'actine est responsable de la tension mécanique développée par le réseau d'actine. En ce qui concerne les modèles de tenségrité, le cytosquelette est organisé comme un réseau d'éléments interconnectés supportant la tension (par exemple les filaments d'actine) et d'éléments isolés supportant la compression (par exemple les microtubules) dont l'interaction permet d'assurer la cohésion spatiale de la cellule. Cette approche diffère des modèles continus en ce sens qu'elle apporte des prédictions concernant le rôle mécanique de divers éléments moléculaires et qu'elle défend l'idée d'un rôle central joué par la précontrainte.

2.2.1 Mousses alvéolaires

Dans cette approche, seul le cytosquelette d'actine est pris en considération. Ce dernier est vu comme un maillage ouvert formé de poutres (ou fibres) interconnectées qui sont responsables de sa déformation lorsqu'elles fléchissent, se tordent ou s'étirent (figure 2.2). Satcher et Dewey [SD96] utilisent les modèles de mousses alvéolaires pour étudier la contribution du cytosquelette d'actine dans le comportement élastique de cellules endothéliales.

Ils considèrent une unité alvéolaire constituée de poutres élastiques sur lesquelles une force est appliquée. Une densité alvéolaire φ est définie de la manière suivante :

$$\varphi = \frac{p^*}{p_s}$$

où p^* est la densité moyenne du réseau et p_s la densité des filaments. En utilisant l'approche de Gibson et Ashby [GA88], ils obtiennent alors les formules suivantes pour le module d'Young E^* et le module de cisaillement G^* :

$$E^* = \varphi^2 E_s; \quad G^* = \frac{3}{8} \varphi^2 E_s$$

où E_s est le module d'élasticité des poutres (filaments). Les valeurs estimées de ces deux modules sont de l'ordre de 10 Pa , ce qui est en accord avec des mesures expérimentales des propriétés du cytoplasme et de cellules endothéliales. Satcher et Dewey montrent également que les fibres de tension peuvent augmenter la rigidité du cytosquelette d'actine et que leur impact est différent selon qu'elles agissent en série ou en parallèle sur le réseau.

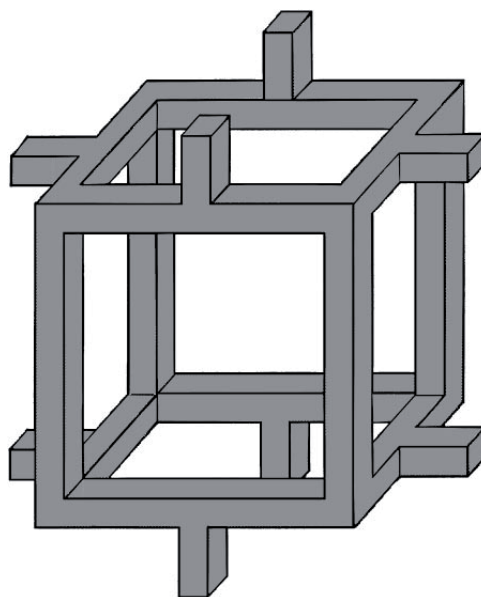


FIG. 2.2 : unité microstructurale représentative de la mousse alvéolaire utilisée par Satcher et Dewey [SD96] comme modèle des propriétés élastiques du cytosquelette d'actine (reproduction d'après [SC99]).

Récemment, Stamenovic et Coughlin [SC99] ont utilisé les modèles de mousses alvéolaires pour modéliser le cytosquelette. Ils déterminent alors le module d'Young comme une

fonction des propriétés mécaniques et géométriques des filaments du cytosquelette. Les valeurs trouvées sont de l'ordre de 10^3 - 10^4 Pa. Pour Stamenovic et Coughlin, les mousses représentent des modèles appropriés de la réponse mécanique cellulaire dans le cas où de fortes compressions sont en jeu ($\geq 10^3$ Pa).

Le fait que les modèles de mousses alvéolaires considèrent uniquement les filaments d'actine est un facteur limitant puisqu'ils ne peuvent, de ce fait, rendre compte des rôles joués par les autres polymères du cytosquelette. D'autre part, cette approche est statique.

2.2.2 Modèles de tenségrité

C'est à Buckminster Fuller, inventeur/architecte, que l'on doit le concept de tenségrité (le mot *tensegrity* correspond à la contraction de *tensional* et *integrity*). C'est en étudiant de quelle manière les forces sont distribuées à travers les dômes géodésiques que Fuller a découvert ce concept. Dans ces structures, les poutres rigides ne se touchent pas mais existent telles des îles isolées flottant dans un océan de tension [IJ85].

Le premier modèle de tenségrité a été construit par le sculpteur Kenneth Snelson, un étudiant de Fuller. De telles sculptures maintiennent leur forme grâce à l'interconnection entre une série continue d'éléments en tension (cordes élastiques, fils métalliques fins) et une série discontinue de poutres résistant à la compression (bâtons en bois, poutres en acier) (figure 2.3). Elles sont de plus indépendantes de la gravité.

C'est à Ingber que l'on doit pour la première fois l'idée selon laquelle les cellules utilisent une structure de tenségrité pour leur organisation [IMJ81]. Pour lui, une cellule épithéliale peut être vue comme une structure de tenségrité c'est-à-dire une unité architecturale composée d'éléments discontinus résistant à la compression (microtubules, microfilaments) et interconnectés directement ou non avec une série discontinue d'éléments sous tension (microfilaments contractiles, lame basale). Par la suite, Ingber et Jamieson [IJ85] ont présenté les structures de tenségrité comme des modèles "conceptuels" de l'architecture cellulaire parce qu'ils se composent d'un nombre limité d'éléments tandis que les cellules vivantes peuvent en avoir des milliers, sinon plus. Récemment, Ingber a expliqué plus en détails de quelle manière le concept de tenségrité peut s'appliquer aux cellules vivantes [Ing93, Ing97]. Pour lui, de nombreux patterns du cytosquelette d'actine

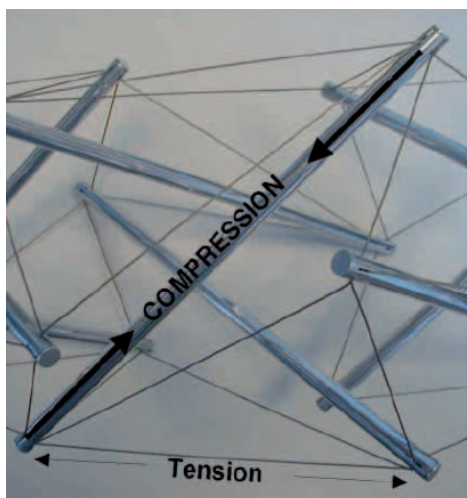


FIG. 2.3 : sculpture de Snelson (extrait de [Ing03b]). Un équilibre est atteint par le jeu de compressions locales et de tensions continues.

proviennent du remaniement dynamique d'un réseau de tensegrité continu. De plus, la stabilité structurelle dans les cellules et les tissus dépend d'un équilibre des forces entre les réseaux de microtubules et de microfilaments contractiles. Elle repose également sur les filaments intermédiaires, assimilés à des contreforts élastiques. Toujours selon Ingber, le noyau peut être vu comme une structure de tensegrité dans laquelle les fibres de chromatine représentent les éléments isolés résistant à la compression qui s'interconnectent avec une matrice nucléaire sous tension continue.

Stamenovic et al. [SFW*96] ont les premiers étendu ces notions qualitatives à une analyse microstructurale formelle. Par la suite, une approche similaire a permis de quantifier le module d'Young de cellules statiques [SC00]. Des travaux semblables ont été menés la même année par Volokh et al. [VVB00] sur la base de deux modèles de tensegrité.

Dans [WOI99], les auteurs ont étendu les travaux de Stamenovic et al. [SFW*96]. À partir de la même structure de tensegrité, ils analysent les relations contrainte-déformation sous de larges déformations et différentes charges (extension, compression et cisaillement). La déformation de la structure est déterminée par le système d'équations suivant :

$$\{\mathbf{F}\} = [\mathbf{K}]\{\mathbf{u}\}$$

qui relie le vecteur des forces $\{\mathbf{F}\}$ au vecteur $\{\mathbf{u}\}$ défini par le déplacement (c'est-à-dire la distance entre l'état déformé et l'état de référence) de chacun des 12 noeuds. $[\mathbf{K}]$

représente la matrice de rigidité globale de la cellule. Les trois noeuds inférieurs de la structure sont attachés - par analogie avec des cellules rondes faiblement adhérentes à la matrice extracellulaire - tandis que trois noeuds appartenant au plan supérieur sont soumis à des forces externes.

Par la suite, Wendling et al. [WPL*00] se sont servis d'une structure de tenségrité pour déterminer le rôle de la tension interne de la cellule et des interactions avec son microenvironnement sur la rigidité du cytosquelette. Plus précisément, les auteurs explorent les contributions de l'échelle, de la tension interne et du nombre de noeuds fixés sur la rigidité globale et comparent les résultats théoriques à ceux obtenus expérimentalement.

Cañadas et al. [CLO*02] ont utilisé le même modèle de tenségrité que celui de [WOI99] pour analyser la réponse viscoélastique du cytosquelette en appliquant plusieurs types de charges (extension, compression, cisaillement et torsion). Les câbles sont alors supposés se comporter comme des corps de Voigt viscoélastiques. Le comportement du modèle est donné par le système d'équations suivant :

$$\{\mathbf{F}\} = [\mathbf{K}]\{\mathbf{u}\} + [\mathbf{C}]\{\dot{\mathbf{u}}\}$$

où le vecteur $\{\mathbf{F}\}$ dépend également du vecteur de déplacement des noeuds $\{\dot{\mathbf{u}}\}$ associé à la matrice d'amortissement global $[\mathbf{C}]$. Les propriétés viscoélastiques normalisées de la structure de tenségrité (le module d'élasticité apparent normalisé E^* et le module de viscosité η^*) sont présentés comme une fonction de la déformation globale initiale ϵ mais aussi comme une fonction des propriétés normalisées des éléments de la structure (leur longueur L^* et leur tension interne initiale T^*). Les résultats obtenus permettent de quantifier la contribution de la redistribution spatiale des éléments du cytosquelette sur la viscosité cellulaire.

Par la suite, Wendling et al. [WCC03] ont tenté de définir des lois mécaniques applicables à plusieurs structures de tenségrité sphériques qui pourraient être utilisées pour déterminer le comportement mécanique de structures de cytosquelette encore inconnues. Dans ces travaux, les auteurs analysent l'influence de propriétés locales sur le module d'élasticité global normalisé de quatre structures de tenségrité. Deux modèles sont utilisés. Le premier repose sur la méthode des éléments finis et consiste à résoudre le système sus-nommé ($\{\mathbf{F}\} = [\mathbf{K}]\{\mathbf{u}\}$). Le second modèle, quant à lui, est basé sur la méthode NSCD (*Non Smooth Contact Dynamics*). La déformation globale de la structure de ten-

ségrité est alors déduite en résolvant le système d'équations suivant sous des conditions dynamiques :

$$[\mathbf{M}]\{\ddot{\mathbf{u}}\} = \{\mathbf{F}\} + \{\mathbf{r}\}$$

où $[\mathbf{M}]$ est la matrice des masses de la structure et $\{\mathbf{r}\}$ le vecteur colonne des forces d'interaction entre les noeuds matériels. Des résultats obtenus, les auteurs en déduisent un paramètre sans dimension qui permet de comparer des structures de tenségrité diverses (aussi bien dans leur taille que dans les propriétés de leurs composants).

De récentes recherches menées par Cañadas et al. [CWMI06] visent à comprendre la contribution du réarrangement structurelle sur la réponse d'une cellule soumise à des contraintes externes cycliques de compression/extension. Pour ce faire, les auteurs utilisent une structure de tenségrité viscoélastique analogue à [CLO*02] dont le modèle numérique repose sur la méthode NSCD. Des oscillations de faible amplitude sont appliquées sur deux noeuds supérieurs de la structure (tandis que les quatre noeuds "opposés" sont fixés) et la réponse est analysée en termes de dépendance en fréquence des propriétés mécaniques normalisées.

Dans de récents travaux [MP04], l'approche continue a été combinée à un modèle de tenségrité. McGarry et al. utilisent ainsi un modèle aux éléments finis pour représenter la forme d'une cellule adhérente à un substrat dans différentes conditions d'aplatissement. Le cytosquelette, quant à lui, est modélisé grâce à une structure de tenségrité de 6 barres et 24 câbles.

Les modèles de tenségrité constituent un outil précieux pour décrire les propriétés mécaniques du cytosquelette et rendre compte de nombreuses caractéristiques des cellules vivantes [Ing93]. De plus, les résultats obtenus sont cohérents avec des données expérimentales relatives à plusieurs types cellulaires. Néanmoins, cette approche ne prend pas en considération le remodelage du cytosquelette et plus généralement ses propriétés dynamiques. On peut également regretter que ces modèles ne soient appropriés que pour décrire le comportement statique des cellules adhérentes. Toutefois, de récents travaux [WCC03, CWMI06] sont capables d'analyser le comportement dynamique du cytosquelette et permettent donc d'étudier des cellules actives.

2.2.3 Modèles de percolation

Forgacs a proposé en 1995 un modèle du cytosquelette basé sur le processus de percolation [For95]. Ce modèle est fondé sur la connectivité des éléments du cytosquelette comme caractéristique du comportement mécanique des cellules adhérentes. Selon la théorie sous-jacente, au point de transition ou "seuil de percolation" une phase apparaît au cours de laquelle de nombreux clusters sont interconnectés et s'étendent d'un bout à l'autre du système. En revanche, en dessous de ce seuil, de petits clusters indépendants apparaissent. Dans l'approche développée par Forgacs, la notion de connectivité joue donc un rôle essentiel et de ses propriétés va dépendre la propagation des signaux intracellulaires.

Par la suite, Shafrir et al. [SF02] ont repris cette approche dans leurs travaux en étudiant les propriétés de transfert d'énergie du cytosquelette. La cellule est représentée par un cube (le noyau) centré à l'intérieur d'un autre cube. Le cytosquelette, quant à lui, consiste en des tiges rigides (filaments d'actine) reliées par des ressorts élastiques (représentant des molécules telles que la filamine) (figure 2.4). La concentration des filaments a été choisie de manière à dépasser le seuil de percolation.

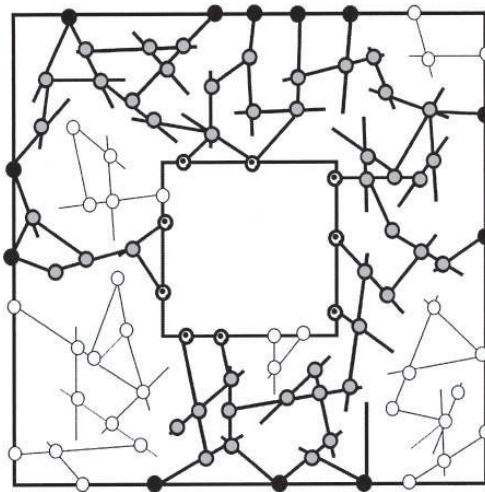


FIG. 2.4 : projection 2D d'un modèle de cellule avec représentation schématique du cytosquelette [SF02]. Le carré intérieur représente le noyau.

Deux types différents de signaux mécaniques sont appliqués à la membrane de la cellule : une onde de choc et une stimulation sinusoïdale continue. L'énergie au niveau du noyau est comparée à l'énergie au niveau de la membrane et ce ratio est étudié en fonc-

tion des propriétés physiques du système : viscosité, élasticité des ressorts et fréquence du signal. Les résultats obtenus montrent que le cytosquelette se comporte comme un "filtre passe-bande réglable" : pour des molécules de liaison données, la transmission d'énergie atteint une valeur maximale pour une certaine gamme de fréquences de stimulation. La plupart des fréquences propres du réseau couvrent alors la même gamme de fréquences. En dehors de cette plage, les signaux sont presque incapables d'atteindre leur destination. Pour les auteurs, changer les ratios cellulaires des molécules de liaison avec différentes constantes élastiques (actinine- α , filamine, plectine, ...) permettrait de contrôler cette plage de fréquence et par la même, l'efficacité de la propagation du signal mécanique. Dans de récents travaux, le processus de percolation a également servi à étudier la déformation de réseaux de polymères [HLM03].

Cette approche explique le comportement mécanique du cytosquelette à partir de l'interconnectivité de ces éléments. En cela, elle s'apparente aux modèles de tenségrité et aux mousses alvéolaires. Cependant, les forces générées par le cytosquelette sont ici ignorées.

2.2.4 Modèles *glass-transition*

Dans [FMB*01], Fabry et al. effectuent des mesures de magnétocytométrie sur des cellules de muscle lisse et montrent que : (1) le module élastique augmente peu avec la fréquence et suit une loi puissance, $f^{0.17}$; (2) le module de perte (représentant la composante visqueuse) suit également une faible loi puissance sous de petites fréquences, mais au-delà de 10 Hz émerge progressivement une forte dépendance. Pour expliquer de tels comportements, les auteurs proposent un modèle *glass-transition*. Ils définissent alors une relation du module élastique complexe d'un matériau en loi puissance, gouvernée par un exposant x . Les limites de variation de cet exposant sont $x = 1$ (comportement solide) et $x = 2$ (comportement liquide). Pour Fabry et al., les résultats obtenus montrent que les cellules étudiées se comportent comme des matériaux vitreux mous. Ainsi, x est vu comme la température effective, ou niveau de bruit, responsable de l'agitation qui provoque les réorganisations spatiales de tels matériaux. Pour les auteurs, les protéines du cytosquelette réguleraient les propriétés mécaniques de la cellule en modulant principalement cette

"température de bruit" effective. Cette dernière est donc vue comme une mesure de la capacité du cytosquelette à se déformer et à se remodeler.

Par la suite, ces travaux ont été repris dans [FF03] pour expliquer le comportement de cellules de muscle lisse bronchique.

Cette approche alternative permet de rendre compte des propriétés rhéologiques des cellules (le comportement en loi puissance) ainsi que du remodelage du cytosquelette. Néanmoins, les explications avancées reposent sur des hypothèses qui ne sont, actuellement, pas validées.

3 Modèles de la motilité cellulaire

Par son implication dans de nombreux processus biologiques (cicatrisation, réponse immunitaire, ...), la motilité cellulaire a fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années. On peut distinguer deux catégories en fonction de leur centre d'intérêt. Dans la première, les recherches sont orientées sur le tri de cellules et le mouvement d'un tissu biologique. En revanche, la deuxième approche se focalise sur le mouvement individuel des cellules. Dans cette section, les deux approches sont présentées successivement.

3.1 Tri et mouvement collectif de cellules

Les modèles développés pour rendre compte du tri et du mouvement collectif de cellules sont centrés sur les amibes *Dictyostelium discoideum* (*Dd*). Cet organisme constitue en effet un modèle relativement approprié pour l'étude de processus développementaux. Plusieurs approches ont été proposées. Dans un premier paragraphe, le modèle fondé sur les automates cellulaires est présenté (paragraphe 3.1.1). Le paragraphe 3.1.2, quant à lui, détaille l'approche dans laquelle les cellules sont modélisées comme des ellipsoïdes déformables. Enfin, l'approche utilisant les modèles continus est exposée dans le paragraphe 3.1.3.

3.1.1 Approche par automates cellulaires

C'est à Glazier et Graner [GG92] que l'on doit les premiers travaux fondés sur cette approche. La cellule est représentée par plusieurs automates cellulaires connectés et les interactions cellule-cellule, le comportement des cellules vis-à-vis de leur environnement chimique ou bien encore la conservation du volume sont donnés par des lois. De plus, le mouvement est déterminé par la minimisation d'une énergie libre. Dans leurs travaux, Glazier et Graner utilisent un modèle de Potts pour représenter l'énergie entre les cellules et déterminer la dynamique de leur mouvement.

Cette approche présente l'avantage de pouvoir être facilement étendue et a ainsi été reprise dans un certain nombre de travaux pour étudier différents processus biologiques [SH97, JLG98, MPH99, Hog00, MH02]. Les simulations obtenues sont généralement en accord avec les observations expérimentales. Néanmoins, plusieurs limites apparaissent. Il s'agit tout d'abord d'une approche en deux dimensions (alors que la cellule est un domaine de R^3). Ensuite, la physique de la signalisation et des interactions cellule-cellule n'est pas prise en compte. Enfin, il n'est pas toujours évident de faire le parallèle entre les paramètres utilisés et les données expérimentales.

3.1.2 Modèles cellule-centrés

Dans [PO00, Pal01], Palsson et al. s'intéressent à la façon dont le mouvement de cellules individuelles conduit au mouvement collectif d'un agrégat de cellules à travers Dd . Dans leur approche, une cellule est modélisée par un ellipsoïde déformable dont les trois axes contiennent un ressort non linéaire en parallèle avec un élément de Maxwell. Le mouvement d'une cellule possède une composante aléatoire et une composante déterminée par un signal chimiotactique. Plusieurs types de force sont considérés : (1) une force permettant à la cellule de se déplacer et résultant soit des interactions cellule-cellule soit de l'interaction cellule-substrat : (2) une force répulsive provenant de la résistance de la cellule à la déformation et (3) une force de résistance visqueuse. De plus, la déformation des cellules se fait à volume constant. Les résultats obtenus montrent que le mouvement coordonné et collectif de cellules dans Dd provient du comportement de cellules individuelles. Le modèle permet également de prédire différents phénomènes observés dans des vers en

deux dimensions de Dd (figure 2.5).

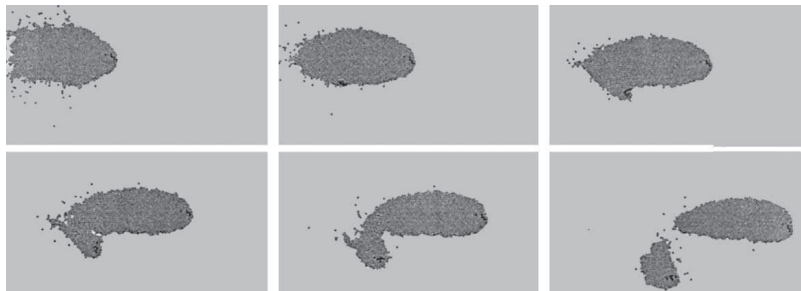


FIG. 2.5 : mouvement d'un ver de Dd en réponse à quelques cellules pacemaker situées à l'avant [Pal01]. Entre les deux premières images (en haut à gauche), un nouveau pacemaker apparaît sur le côté du ver.

Récemment, Dallon et al. [DO04] ont étendu ce modèle pour étudier la façon dont les cellules dans un ver contribuent à sa force motrice globale. Les trois principales différences résident dans la manière dont les forces sont déterminées, dans le calcul de la forme de la cellule et dans les interactions des cellules avec un substrat fixé.

Les résultats obtenus grâce à cette approche par ellipsoïde déformable reproduisent un certain nombre d'observations expérimentales. Toutefois, deux principaux défauts peuvent être énoncés. Tout d'abord, si les contacts cellule-cellule sont considérés, la forme des cellules n'est pas définie explicitement. Ensuite, les déformations et les mouvements reposent sur les axes de l'ellipsoïde ce qui en limite les possibilités.

3.1.3 Modèles continus

C'est à Odell et Bonner [OB86] que l'on doit l'une des premières tentatives pour modéliser la migration du ver de Dd comme le mouvement d'un fluide à partir des équations de Navier-Stokes. Cette approche présente néanmoins certaines limites [DO04].

Par la suite, une approche phénoménologique a été développée par Vasiev et al. [VSW97]. Leur modèle est fondé sur la propagation d'un signal chimiotactique dans un milieu excitable. Le mouvement cellulaire en réponse à ce signal est modélisé comme le mouvement d'un fluide incompressible. Les équations de FitzHugh-Nagumo permettent de retranscrire la cinétique de l'AMPC tandis que le mouvement des cellules est décrit par des équations

de Navier-Stokes (figure 2.6). Dormann et al. [DVW98] ont ensuite repris ce modèle en y incorporant différents types de cellules (fluides).

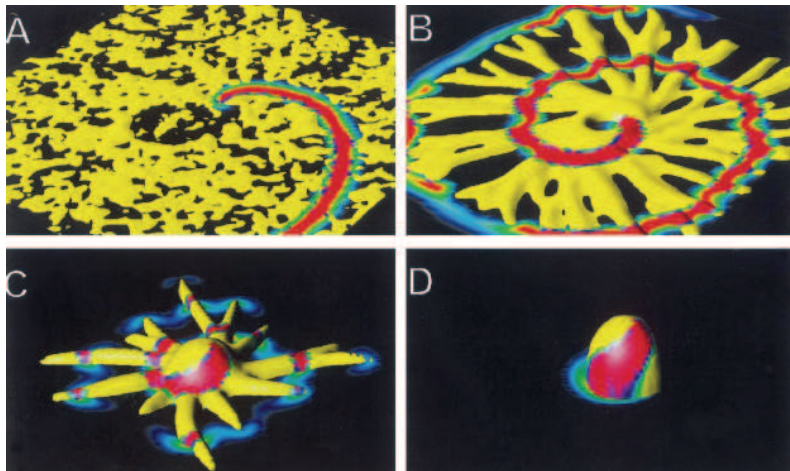


FIG. 2.6 : images successives du processus d'agrégation de *Dictyostelium* [VSW97]. La densité cellulaire est montrée comme une iso-surface jaune tandis que les concentrations d'AMPc vont du bleu (concentration faible) au rouge (concentration forte).

Umeda et al. [UI99] ont développé un modèle continu pour étudier le tri de cellules et le mouvement du ver de *Dd*. Leur modèle repose principalement sur trois hypothèses : (i) la force motrice de l'agrégat correspond à la somme des forces motrices générées par toutes les cellules ; (ii) le mouvement des cellules est contrôlé par des signaux chimiotactiques propagés à partir d'un simple pacemaker et (iii) les bords limites de l'agrégat n'ont pas d'influence sur le mouvement des cellules. Les calculs numériques qui en découlent sont effectués dans un espace à deux dimensions. Les résultats obtenus reproduisent des comportements observés expérimentalement (par exemple, la corrélation entre la vitesse et la longueur du ver). Umeda et Inouye [UI04] ont ensuite étendu ce modèle en incorporant davantage de types de cellules, différentes résistances intrinsèques au mouvement et plusieurs coefficients de diffusion.

Récemment, Vasiev et Weijer [VW03] ont utilisé un modèle continu pour décrire le ver de *Dd* comme un fluide incompressible visqueux et hétérogène dont le mouvement est contrôlé par des ondes d'AMPc. Ils postulent également que la force motrice est volumétrique. Les calculs numériques sont réalisés dans des domaines à trois dimensions en utilisant la méthode des différences finies.

Les résultats obtenus avec ces modèles continus sont généralement corroborés par des observations expérimentales. Cependant, la relation entre le comportement individuel de cellules et le modèle est peu évidente (sauf, en partie, dans les travaux d'Umeda et Inouye [UI99, UI04]). De plus, la simulation des équations proposées avec des méthodes numériques nécessite des ressources importantes.

3.2 Mouvement individuel de cellules

De nombreux modèles ont été proposés dans la littérature pour rendre compte du déplacement de cellules individuelles sur un substrat. Parmi ceux-là, plusieurs approches à une dimension ont permis d'examiner divers aspects de la motilité cellulaire. DiMilla et al. [DBL91] ont développé un modèle fondé sur un tableau chronologique du cycle migratoire. Ce dernier est découpé en trois étapes : le temps nécessaire à l'extension de la structure protrusive de la cellule, le temps pour la contraction du cytosquelette et le temps pour la relaxation. La cellule est divisée en six compartiments. Les quatre compartiments centraux comprennent un ressort élastique en parallèle avec un amortisseur et un élément contractile tandis que des éléments de Maxwell décrivent les interactions avec le substrat à chaque extrémité. Les compartiments sont séparés par des noeuds dont les déplacements déterminent la déformation et la translocation de la cellule (figure 2.7). Les résultats correspondent à des observations de tissus cellulaires. Le modèle permet d'obtenir des prédictions vérifiables expérimentalement mais plusieurs limites apparaissent. Les auteurs se focalisent uniquement sur le mouvement dans un espace unidimensionnel. Cette approche ne prend pas en compte les propriétés contractiles du cytosquelette et le rôle de l'organisation des récepteurs dans la régulation de la migration.

Une approche similaire a été développée par Mogilner et al. [MMB01]. Leur modèle à une dimension rend compte du mouvement régulier de kératocytes de poisson en combinant trois aspects : (1) protrusion, (2) adhésion et (3) auto-alignement et contraction du réseau d'actomyosine. Cette approche quantitative de la motilité permet d'obtenir des résultats en accord avec des données expérimentales. Toutefois, elle ne tient pas compte de la régulation du mouvement par des signaux extracellulaires et les voies de signalisation correspondantes. Pour incorporer des données mécaniques, cinétiques et structurelles il serait nécessaire d'adopter un point de vue 2D mais l'analyse d'un tel modèle serait alors

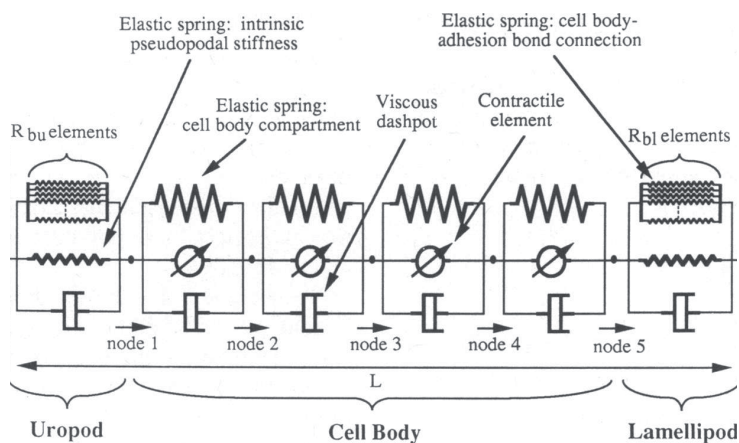


FIG. 2.7 : illustration du modèle viscoélastique-solide proposé dans [DBL91] pour décrire la mécanique de la cellule lors de son déplacement.

très coûteuse.

Mogilner et Verzi [MV03] ont développé un modèle physique à une dimension pour rendre compte des mouvements de reptation du sperme de nématode. Pour ce faire, ils utilisent un système d'équations différentielles couplées pour modéliser les processus physiques sous-jacents au phénomène de locomotion (protrusion, contraction, adhésion et régulation biochimique). Les résultats obtenus reproduisent le mouvement régulier, stable du sperme de nématode. Néanmoins, certaines limites apparaissent. D'une part, en raison de son caractère unidimensionnel, le modèle ne peut rendre compte du comportement de la cellule au niveau de ses côtés latéraux. D'autre part, le modèle apporte uniquement des conclusions conceptuelles plutôt que des prédictions testables expérimentalement.

Plus récemment, Gracheva et al. [GO04] ont développé un modèle continu à une dimension dans lequel la cellule est considérée comme un matériau viscoélastique. Dans cette approche, le processus de locomotion repose sur les propriétés mécaniques de la cellule telles que son élasticité, sa capacité à se contracter et les interactions cellule-substrat. La solution des équations du modèle (équilibre des forces et réaction-diffusion) permet de rendre compte de la déformation et de la vitesse cellulaire en accord avec des données expérimentales. Le modèle rend possible l'interprétation de résultats expérimentaux.

Par la suite, ce modèle continu viscoélastique 1D a été utilisé par Larripa et al. [LM06]. Certaines modifications sont alors apportées comme la prise en compte du processus de polymérisation/dépolymérisation de l'actine et une définition plus précise de la dynamique

de la myosine. Les résultats numériques obtenus reproduisent certaines observations expérimentales mais les capacités prédictives du modèle semblent limitées.

En parallèle de ces approches unidimensionnelles, quelques travaux apparaissent dans lesquels deux dimensions de l'espace sont considérées. Bottino et al. [BMR*02] ont notamment étudié le mouvement de reptation du sperme de nématode en construisant un modèle 2D basé sur les éléments finis et les polygones de Voronoï. Dans leur approche, le lamellipode consiste en un réseau de noeuds reliés entre eux par des arêtes contenant un élément élastique en parallèle avec un élément contractile. Pour modéliser les interactions cellule-substrat, les noeuds sont reliés au substrat par l'intermédiaire d'un amortisseur, exceptés les noeuds du front avant. Le modèle rend compte de la motilité cellulaire en fournissant une base mécanique pour les processus de protrusion, d'adhésion au substrat et de rétraction du corps cellulaire. Les simulations, qui utilisent la méthode des éléments finis, produisent des résultats proches du comportement observés chez des cellules motiles. Cependant, les temps de calculs nécessaires demeurent importants.

L'approche par gels actifs a permis de rendre compte du mouvement cellulaire [JKPJ07] (voir paragraphe 2.1). En se basant sur un gel viscoélastique incompressible dans une géométrie 2D, Jülicher et al. simulent le déplacement d'un kératocyte en tenant compte principalement de la protrusion (polymérisation/dépolymérisation de l'actine), de l'adhésion au substrat et de la contraction du réseau d'actomyosine (figure 2.8).

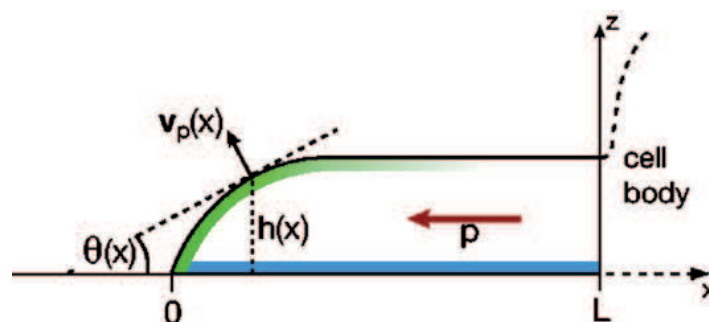


FIG. 2.8 : représentation schématique de la géométrie 2D d'une fine couche de gel correspondant au lamellipode d'une cellule en mouvement [JKPJ07]. La polarisation du gel est donnée par le vecteur \mathbf{p} . La polymérisation a lieu à la surface dans une direction normale à la surface et à la vitesse \mathbf{v}_p .

Les travaux de Rubinstein et al. [RJM05] se fondent également sur une approche

bidimensionnelle. Ils ont en effet développé un modèle 2D multi-échelle du système actomyosine qui génère le mouvement des kératocytes. Cette approche combine des sous modèles pour la protrusion/adhésion, la rétraction dirigée par la myosine, l'élasticité du lamellipode (considéré comme une fine lamelle en 2D) et le transport et le turnover de l'actine. La méthode des éléments finis est utilisée pour simuler numériquement le modèle résultant ce qui implique, comme précédemment, de lourds calculs.

Les résultats obtenus montrent que cette approche permet de reproduire des formes et des mouvements observés du lamellipode. Cependant, la capacité de prédiction du modèle reste limitée puisqu'il repose sur des hypothèses non encore prouvées (par exemple, l'adhésion, plutôt que la résistance de la membrane, comme facteur limitant la protrusion).

Récemment, Zaman et al. [ZKML05] ont proposé une approche fondamentalement différente des modèles décrivant la migration des cellules sur un substrat 2D comme un processus continu. Leur modèle permet de faire des prédictions qualitatives à propos de la migration des cellules sur des matrices 3D. Dans cette approche, la motilité est présentée comme une fonction du temps et déterminée en calculant les forces qui agissent sur le centroïde à chaque pas de temps. Un vecteur force est utilisé pour calculer la vitesse et la position de la cellule à chaque moment. Ce vecteur prend en compte les forces de traction, les forces dues à la protrusion de la cellule et les forces résistives provenant de la viscosité de la matrice extracellulaire. Le modèle se focalise à la fois sur la cellule et la matrice lors de déplacements en 3D en considérant les protrusions du front avant de la cellule, la rigidité des fibres dans la matrice et sa résistance biophysique.

Les travaux fondés sur une représentation unidimensionnelle de la cellule permettent d'apporter une description quantitative des mécanismes responsables de la locomotion. Les caractéristiques principales de la motilité sont généralement prises en compte : le système d'actomyosine, le cytosquelette d'actine, les interactions cellule-substrat. Mis à part le modèle de Mogilner et Verzi [MV03] - dans lequel certaines hypothèses et valeurs de paramètres ne peuvent être liées directement à des données expérimentales - les valeurs des paramètres sont issues de la littérature et d'observations expérimentales. Ces modèles expliquent ainsi avec succès plusieurs aspects de la motilité. Cependant, de par

leur conception, ces approches ne permettent pas de rendre compte de la dynamique de la forme de la cellule.

Pour palier à cette limite, des modèles en 2D ont été développés. Ces approches quantitatives permettent de reproduire des comportements observables expérimentalement mais présentent le principal désavantage d'être bidimensionnels alors que la cellule est un domaine de R^3 .

Enfin, des travaux mettent l'accent sur les mouvements cellulaires dans un environnement en trois dimensions. Les résultats obtenus reproduisent les principales caractéristiques de la migration cellulaire dans un environnement 3D et correspondent qualitativement à de récentes données expérimentales. Néanmoins, cette approche comprend certaines limites. Les changements de forme de la cellule lors de son déplacement ne sont pas pris en compte. De plus, en raison de la valeur du pas de temps, des processus tels que la contraction et l'extension périodiques du front avant de la cellule ou bien encore la formation de vagues d'actine sont ignorés.

La compréhension de la migration et de la motilité cellulaire nécessite de connaître non seulement les mécanismes chimiques et biologiques qui interviennent au niveau tissulaire ou cellulaire mais également les processus qui ont lieu à l'intérieur même de la cellule. Néanmoins, dans la plupart des modèles suscités (sauf en partie dans [DBL91] et [BMR*02]), la connexion entre les niveaux moléculaires et cellulaires pour décrire le comportement de la cellule motile reste évasive.

4 Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons abordé deux principaux domaines de recherche en biologie cellulaire que sont les propriétés mécaniques des cellules et leurs mouvements. Dans cette conclusion, nous reviendrons tout d'abord sur les modèles mécaniques présentés pour en donner une vue synthétique et dégager de leur analyse, un certain nombre d'objectifs à atteindre au cours de ce travail de thèse. Ensuite, nous nous attarderons sur les modèles de la motilité cellulaire à travers les deux catégories considérées (d'une part, le tri et le mouvement collectif et d'autre part, le mouvement individuel). Pour chacune

d'entre elles, nous résumerons la présentation qui en a été faite avant de compléter la liste de nos objectifs.

Modèles mécaniques

Dans un premier temps, nous avons présenté les principaux modèles ayant trait à la réponse mécanique cellulaire. Deux approches co-existent : d'un côté, l'approche par modèles continus dans laquelle la cellule est vue comme un matériau homogène ; de l'autre côté, l'approche par modèles discrets où l'hétérogénéité du cytoplasme est considérée. Plusieurs modèles appartiennent à cette catégorie dont le plus populaire est la tenségrité. Dans le tableau 2.1, nous résumons pour chacune des approches présentées, les différents aspects biologiques traités et rappelons leurs principaux inconvénients.

À partir de l'analyse de ces modèles, nous dégagons les objectifs à atteindre au cours de cette thèse en termes de réponse mécanique de la cellule :

- considérer l'hétérogénéité de la cellule et notamment l'hétérogénéité architecturale et mécanique du cytosquelette.
- Rendre compte des mécanismes chimiques impliqués dans le comportement mécanique de la cellule. En particulier, il s'agira de prendre en considération le métabolisme cellulaire dans la génération de forces mécaniques responsables du mouvement et de la déformation.
- Modéliser les propriétés dynamiques de la cellule. L'approche utilisée permettra, entre autres, de rendre compte du remodelage du cytosquelette.
- Considérer les propriétés rhéologiques de la cellule. En particulier, on s'attachera à disposer d'un modèle permettant de simuler efficacement l'élasticité cellulaire.

Modèles de la motilité cellulaire

Dans un deuxième temps, nous avons abordé les modèles de la motilité cellulaire selon deux catégories. Dans la première, il y est question du mouvement de tissu et du tri de cellules. Deux types d'approche ont alors été présentées. D'une part, les modèles centrés sur l'individu (les automates cellulaires et les ellipsoïdes déformables) considèrent les pro-

Approches	Aspects biologiques	Inconvénients
Modèles continus (paragraphe 2.1)	<ul style="list-style-type: none"> – cytoplasme homogène – membrane, noyau – propriétés rhéologiques (élasticité, viscosité, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> – cytoplasme homogène et passif – mécanismes locaux non pris en compte – temps de calcul important – processus chimiques ignorés
Mousses alvéolaires (paragraphe 2.2.1)	<ul style="list-style-type: none"> – CSQ d'actine – déformation des filaments 	<ul style="list-style-type: none"> – modèle statique – approche passive – processus chimiques ignorés
Tenségrité (paragraphe 2.2.2)	<ul style="list-style-type: none"> – filaments d'actine, filaments intermédiaires et microtubules – tension interne – points focaux d'adhérence – viscosité – réorganisation spatiale des filaments 	<ul style="list-style-type: none"> – propriétés dynamiques du CSQ non modélisées (par exemple, le remodelage) – modèle statique – approche passive – processus chimiques ignorés
Percolation (paragraphe 2.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> – réseaux de fibres interconnectées – protéines de liaison (filamine) – cytoplasme visqueux, noyau – mechanotransduction 	<ul style="list-style-type: none"> – forces générées par le CSQ non prises en compte – approche passive – processus chimiques ignorés
Glass-transition (paragraphe 2.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> – CSQ – désordre et métastabilité du CSQ – comportement loi-puissance – remodelage dynamique du CSQ 	<ul style="list-style-type: none"> – considérations hypothétiques – approche passive – processus chimiques ignorés

TAB. 2.1 : modèles pour la réponse mécanique des cellules.

propriétés de cellules individuelles telles que la taille, le volume, l'adhérence entre cellules ou bien encore la force active vers un signal chimiotactique. D'autre part, les modèles continus utilisent des équations similaires à celles utilisées en dynamique des fluides pour simuler le mouvement d'un agrégat. Ce dernier est considéré comme un fluide visqueux incompressible décrit par des équations de Navier-Stokes. Le tableau 2.2 résume, pour chaque approche, les différents aspects biologiques abordés ainsi que leurs principaux inconvénients.

Approches	Aspects biologiques	Inconvénients
Automates cellulaires (paragraphe 3.1.1)	<ul style="list-style-type: none"> – cellule \Rightarrow plusieurs automates connectés – propagation d'un signal chimiotactique – sensibilité à un gradient de signal – mouvement aléatoire – conservation du volume – interactions cellule-cellule – type cellulaire – période réfractaire 	<ul style="list-style-type: none"> – approche 2D – physique de la signalisation et des interactions cellule-cellule non considérée – analogie paramètres/données expérimentales peu évidente
Modèles cellule-centrés (paragraphe 3.1.2)	<ul style="list-style-type: none"> – cellule \Rightarrow ellipsoïde déformable incompressible et viscoélastique – propagation d'un signal chimiotactique – sensibilité à un gradient de signal – mouvement aléatoire – conservation du volume – rigidité et taille de la cellule – interactions cellule-cellule, cellule-substrat – type cellulaire et polarité 	<ul style="list-style-type: none"> – forme des cellules non définie explicitement lors des interactions – déformations cellulaires restreintes
Modèles continus (paragraphe 3.1.3)	<ul style="list-style-type: none"> – agrégat \Rightarrow fluide incompressible visqueux – propagation d'un signal chimiotactique – sensibilité à un gradient de signal – interactions cellule-substrat (conditions limites) – type cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> – propriétés des cellules non considérées (sauf en partie dans [UI99, UI04]) – analyse numérique coûteuse

TAB. 2.2 : modèles du tri et du mouvement collectif de cellules.

La deuxième catégorie de modèles de la motilité cellulaire traite quant à elle, du déplacement de cellules individuelles sur un substrat. Dans le tableau 2.3, les différentes approches proposées sont regroupées en fonction de la dimension considérée. Dans chaque cas, les principaux aspects biologiques abordés et les défauts dégagés sont précisés.

Fort de cette analyse, les objectifs de cette thèse concernant le déplacement d'une cellule ou d'un tissu sont les suivants :

- gérer explicitement des caractéristiques propres à la cellule telles que le volume, la forme. L'approche de modélisation utilisée assurera de manière efficace la gestion de

Modèles	Aspects biologiques	Inconvénients
1D – [DBL91] – [MMB01] – [MV03] – [GO04] – [LM06]	– protrusion, adhésion, contraction – actine – interactions cellule-substrat – système d’actomyosine	– dynamique de la forme de la cellule non prise en compte – restriction à une dimension de l’espace
2D – [BMR*02] – [RJM05] – [JKPJ07]	– protrusion, adhésion, contraction – actine – polymérisation/dépolymérisation	– modèles bidimensionnels alors que la cellule est un domaine de R^3
3D – [ZKML05]	– génération de forces – résistance biophysique de la matrice – rigidité des fibres	– changements de forme non contrôlés – valeur du pas de temps

TAB. 2.3 : modèles du mouvement individuel de cellules.

ces propriétés.

- Considérer les signaux extracellulaires dans la détermination du mouvement des cellules. Pour simuler des situations réalistes, le mouvement cellulaire sera dépendant d’une composante aléatoire et d’une composante directe en réponse à un gradient de signal chimiotactique.
- Prendre en compte les interactions cellule-cellule et cellule-substrat. On mettra en place des lois d’interaction pour décrire les différents types de contact entre objets biologiques.
- Établir une relation explicite entre les réactions chimiques hébergées par la cellule et la dynamique de son mouvement.
- Apporter une alternative à la simulation par des algorithmes numériques tels que la méthode des éléments finis ou les équations de Navier-Stokes. En effet, avec de telles méthodes il reste très difficile de simuler des modèles complexes rendant compte de structures variées (élastique, rigide, musculaire) en interaction.

Enfin, on s’attachera à atteindre les objectifs globaux suivants :

- combiner différents processus, de l'activation moléculaire aux déformations du cytosquelette, selon différentes échelles de temps (de la seconde à la minute) et de longueur (du micromètre à la dizaine de millimètre).
- Proposer une approche dynamique en trois dimensions.

Chapitre 3

Une approche alternative : un modèle physique discret

Sommaire

1	Introduction	64
2	État de l'art des approches discrètes	65
2.1	Modèles avec maillage	66
2.2	Modèles sans maillage	73
2.3	Conclusion	78
3	Description du modèle	79
3.1	Présentation générale	79
3.2	Différents objets	82
3.3	Contraintes	87
3.4	Simulations	89
4	Expérimentations	92
4.1	Description	93
4.2	Résultats	94
4.3	Discussion	95
5	Conclusion	97

1 Introduction

Dans le premier chapitre nous avons défini le cadre biologique de nos travaux. Il a été notamment montré qu'on ne pouvait ignorer l'hétérogénéité de la cellule. Elle possède en effet une structure interne, le cytosquelette, qui joue un rôle fondamental dans son comportement. La cellule est également fortement dépendante des interactions avec son environnement. Nous avons ensuite présenté, au cours du chapitre précédent, plusieurs approches s'inscrivant dans le contexte de cette thèse puis énoncé des objectifs biologiques visant, de manière générale, à tenir compte du métabolisme cellulaire et des interactions cellule-cellule ou cellule-substrat.

Il convient maintenant de se fixer un certain nombre d'objectifs à atteindre, cette fois-ci en termes de simulation et de modélisation :

- reproduire qualitativement des comportements cellulaires complexes ; dit autrement, on désire modéliser de façon réaliste - mais pas nécessairement précise - le mouvement et la déformation des cellules.
- Rendre compte de la dynamique d'une cellule ou d'une population. Cela implique de construire des modèles complexes comprenant des structures diverses (élastique, solide) en interaction.
- Simuler la dynamique cellulaire ou de grandes quantités de cellules dans des temps de calcul raisonnables.
- Gérer efficacement l'élasticité et la préservation du volume (deux aspects importants dans le contexte biologique de cette thèse).

Dans le cadre de la simulation d'objets déformables, on peut distinguer principalement les approches issues de la mécanique des milieux continus (MMC) et les approches discrètes. Les modèles appartenant à la première catégorie partent d'une description continue de l'espace et du temps puis effectuent une discrétisation pour résoudre des équations différentielles décrivant le comportement des objets. Dans ce contexte, la Méthode des Éléments Finis (MEF) est généralement la plus utilisée. Reposant sur une base théorique solide, ces approches autorisent des simulations précises et permettent d'étudier avec efficacité des propriétés physiques de matériaux. Elles sont par exemple particuliè-

rement adaptées pour mettre en évidence de façon détaillée des mécanismes cellulaires [Ber06, BMB*07] ou quantifier des propriétés rhéologiques (voir chapitre 2). Cependant, elles sont trop complexes pour rendre compte de la dynamique d'une cellule. De plus, si l'on considère une population de cellules, la simulation des équations résultantes avec la MEF nécessiterait des ressources importantes en termes de temps de calcul et de mémoire, en particulier en raison de la gestion des collisions et des contacts. Au regard de ces remarques, il apparaît que les modèles basés sur la MMC ne correspondent pas à nos attentes ; nous suivrons donc une approche discrète.

Dans un premier temps, nous passerons en revue les approches physiques impliquées dans la simulation d'objets déformables, pour lesquelles l'objet ainsi que les équations décrivant son comportement sont discrétisés (section 2). Cette présentation contribuera à faire émerger le modèle que nous avons utilisé au cours de cette thèse. Nous nous attacherons alors à en faire une description générale (paragraphe 3.1). Nous présenterons ensuite les différents types d'objets qu'il est possible de manipuler (paragraphe 3.2). Dans le modèle, des contraintes ont été implémentées de manière à augmenter les possibilités de modélisation. Nous nous attarderons sur deux d'entre elles dans le paragraphe 3.3. Nous expliquerons également quels sont les données et les paramètres nécessaires à la description des modèles utilisés lors des simulations (paragraphe 3.4). Finalement, dans une dernière section, nous présenterons les expérimentations que nous avons menées au début de ce travail de thèse pour évaluer qualitativement le modèle (section 4).

2 État de l'art des approches discrètes

Cette section est dédiée à la présentation des modèles discrets. De nombreux travaux se sont attachés à les répertorier, que se soient des états de l'art [GM97, NMK*06] ou des manuscrits de thèse [BdC00, D'A01, Sun04, Dur04, Mar06a, Mar06b]. La présentation qui suit ne se veut pas exhaustive mais a pour objectif de donner un aperçu des principales approches impliquées dans la simulation d'objets déformables. Pour chaque approche décrite, le principe de fonctionnement sera précisé. Il est important de noter que les différents modèles présentés ne s'inscrivent pas dans le contexte de la modélisation cellulaire (dans la communauté graphique, les travaux réalisés ne concernent pas la

simulation de cellules). Aussi, les principaux domaines d'application seront donnés, indépendamment du cadre biologique de cette thèse. Les différents objectifs susnommés nous permettront finalement de faire émerger l'approche la plus appropriée.

Dans la suite de cette section, les modèles discrets ont été classés en deux catégories au sein desquelles deux approches sont distinguées. La première catégorie concerne les modèles reposant sur la notion de maillage comme représentation géométrique des objets. Autrement dit, il s'agit de modèles décrits par un ensemble de particules, reliées par une connectivité fixe. Au sein de cet ensemble, une distinction a été faite entre les réseaux masses-ressorts et les réseaux de particules bien que celle-ci n'apparaisse pas clairement dans la littérature. Ainsi, le paragraphe 2.1.1 détaille les approches dans lesquelles la cohésion entre les particules est assurée par des ressorts. Le paragraphe 2.1.2, quant à lui, est centré sur les modèles physiques faisant abstraction de cette notion. Dans la deuxième catégorie, on trouve les approches qui s'affranchissent de toute connectivité fixe entre les particules des objets. On parle alors de modèles sans maillage. Dans un premier temps, les systèmes de particules sont traités (paragraphe 2.2.1). Dans ces modèles, des lois d'interaction sont définies entre les points. Dans un deuxième temps, des méthodes récentes sont exposées, appelées (*mesh-free* ou *meshless*) (paragraphe 2.2.2).

2.1 Modèles avec maillage

2.1.1 Réseaux masses-ressorts

Les réseaux masses-ressorts ont été largement utilisés dans la communauté graphique ces quinze dernières années et restent, à l'heure actuelle, encore très populaires. Cela tient au fait qu'ils sont simples à implémenter, peu coûteux en temps de calcul et permettent de générer des comportements dynamiques. À cela, il faut ajouter qu'ils autorisent la simulation de larges déformations et déplacements et sont facilement parallélisables.

Comme leur nom le laisse entendre, ces modèles consistent en un ensemble de points (ou noeuds) d'une masse donnée, connectés par des liens élastiques c'est-à-dire des ressorts (figure 3.1). Les forces générées par les ressorts sont souvent linéaires (loi de Hooke) mais des ressorts non linéaires ou visco-élastiques peuvent également être utilisés pour modéliser des comportements plus complexes.

À chaque pas de temps, l'état du système dépend des positions \mathbf{x}_i et des vitesses $\dot{\mathbf{x}}_i$

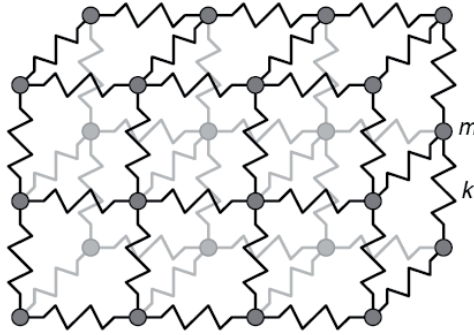


FIG. 3.1 : réseau masses-ressorts (extrait de [GM97]).

des n points i , $i = 1 \dots n$. Le mouvement repose sur la loi fondamentale de la dynamique. Ainsi, pour chaque point i du réseau on a :

$$m_i \ddot{\mathbf{x}}_i = -\beta \dot{\mathbf{x}}_i + \sum_{j \in V(i)} \mathbf{g}_{ij} + \mathbf{f}_i \quad (3.1)$$

où m_i est la masse du point i , $\ddot{\mathbf{x}}_i$ son accélération, β le coefficient d'amortissement et \mathbf{f}_i les forces externes s'exerçant sur le point i . \mathbf{g}_{ij} correspond à la force générée par le ressort reliant le point i au point j (pris parmi l'ensemble $V(i)$ des voisins de i).

À partir de l'équation du mouvement en chaque point, on peut obtenir le mouvement de la structure entière sous une forme matricielle :

$$\mathbf{M}\ddot{\mathbf{x}} + \mathbf{D}\dot{\mathbf{x}} + \mathbf{K}\mathbf{x} = \mathbf{f} \quad (3.2)$$

où \mathbf{M} , \mathbf{C} et \mathbf{K} sont des matrices $3n \times 3n$ (n étant le nombre de points) regroupant respectivement les masses, les coefficients d'amortissement et les coefficients de raideur. \mathbf{x} et \mathbf{f} sont des vecteurs colonne $3n \times 1$ représentant respectivement la position de chaque point et les forces extérieures appliquées sur les différents noeuds. Ce système peut être transformé en un système d'équations différentielles du premier ordre. En notant $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{v}$, on obtient :

$$\dot{\mathbf{v}} = \mathbf{M}^{-1}(-\mathbf{D}\mathbf{v} - \mathbf{K}\mathbf{x} + \mathbf{f}) \quad (3.3)$$

C'est dans l'animation faciale que l'on trouve les premiers modèles masses-ressorts. [PB81] et [Wat87] font alors figure de pionniers dans le domaine en proposant une approche statique. Il faut ensuite attendre les travaux de Terzopoulos et al. [TW90] pour voir apparaître une approche dynamique. Un modèle à trois couches du tissu facial fondé

sur un réseau masses-ressorts est alors développé. La surface la plus élevée représente l'épiderme. Les muscles de la troisième couche sont attachés au dessus aux noeuds constituant le fascia et en dessous aux noeuds représentant l'os. Les ressorts présents dans chaque couche possèdent des raideurs différentes. De plus, des forces appliquées sur chaque noeud permettent de rendre compte de l'incompressibilité du tissu. Le modèle est simulé en intégrant numériquement un système couplé d'équations lagrangiennes du mouvement et produit des animations interactives.

Plus tard, Lee et al. [LTW95] ont étendu cette approche. Ils ont notamment mis en place un algorithme qui permet de construire un modèle de la tête à partir de données acquises par scanner. Leur approche apporte un réalisme accru. Elle prend en considération l'incompressibilité de la peau en appliquant une force en chaque noeud, basée sur le changement de volume et le déplacement des noeuds. La pénétration des noeuds du fascia dans le crâne est également rendue impossible par l'usage d'une contrainte spécifique. Par la suite, un système plus élaboré, composé de plusieurs types de ressorts (structurel, de cisaillement et de flexion), a été proposé par Chen et al. [CZKM98] pour simuler la contraction d'un muscle.

Les réseaux masses-ressorts ont également été utilisés pour rendre compte de la déformation de muscles [CHP89]. Nedel et Thalmann [NT98] proposent une méthode basée sur l'utilisation de points connectés par des ressorts pour simuler le mouvement de muscles. En particulier, des ressorts angulaires sont utilisés pour contrôler le volume des muscles pendant la déformation. La méthode de Runge-Kutta à l'ordre 4 est utilisée pour intégrer les équations lagrangiennes du mouvement.

Dans ses travaux, Miller [Mil88] se sert d'un modèle masses-ressorts pour simuler le mouvement de serpents et de vers. Tu et Terzopoulos [TT94] ont développé, quant à eux, un modèle dynamique de poisson qui consiste en 23 noeuds et 91 ressorts dont 12 modélisent des muscles (figure 3.2). Ces derniers sont activés afin de produire les déplacements. Pour intégrer les équations du mouvement, une méthode d'Euler implicite est utilisée. Les systèmes masses-ressorts permettent également de modéliser les plantes présentes dans l'habitat du poisson.

C'est sans doute dans la modélisation de vêtements que les réseaux masses-ressorts sont le plus exploités [HH98]. Provot [Pro95] présente une méthode pour éviter les défor-

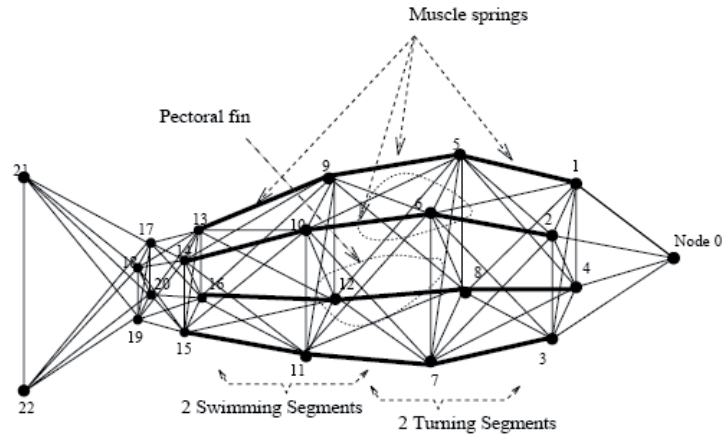


FIG. 3.2 : modèle de poisson basé sur un système masses-ressorts (extrait de [TT94]).

mations locales irréalistes résultant de contraintes trop importantes (phénomènes d'hyperélasticité). Un tissu est alors modélisé par une surface déformable constituée d'un réseau de masses et de ressorts. À chaque pas de temps, un algorithme détermine les ressorts dont la déformation excède 10% et change la position des noeuds correspondants. L'ajustement de la position d'un noeud affectant la longueur de tous les ressorts auxquels il est attaché, un procédé itératif est utilisé. Provot montre que cet algorithme est plus efficace que la méthode consistant à augmenter la raideur des ressorts déformés. Cette approche a été reprise par la suite dans [BFA02]. Au lieu de travailler sur la position des noeuds, Bridson et al. calculent à chaque pas de temps les nouvelles longueurs des ressorts en utilisant les vitesses. Basées sur la conservation des moments, des impulsions sont ensuite appliquées aux vitesses pour assurer que la déformation des ressorts ne dépasse pas 10% de leur longueur de repos (figure 3.3).

La simulation chirurgicale constitue un autre domaine d'application important des réseaux masses-ressorts [MC97]. Brown et al. [BSB*01] proposent un algorithme pour simuler la suture de vaisseaux sanguins, lesquels sont modélisés à l'aide de masses et de ressorts. La technique mise en oeuvre permet un arrêt des calculs lorsque les déformations deviennent insignifiantes. De plus, l'algorithme de collision exploite le fait que de nombreuses déformations sont locales pour optimiser les mises à jour de la représentation hiérarchique des objets déformables. Ainsi, les temps de calculs sont suffisamment rapides pour obtenir des animations graphiques en temps réel.

Boux de Casson et Laugier [BdCL00] présentent une méthode pour modéliser le déchirement de tissus biologiques. Le modèle physique utilisé repose sur un réseau masses-ressorts

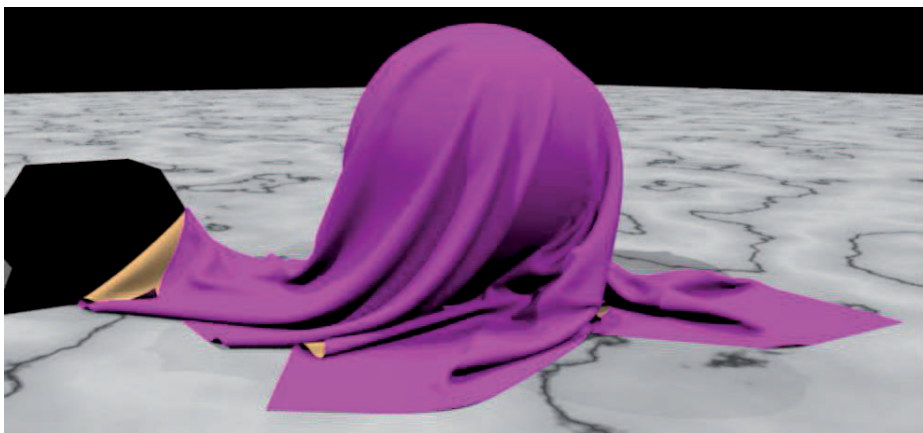


FIG. 3.3 : pièce de tissu recouvrant une sphère donnant lieu à une structure complexe faite de plis (extrait de [BFA02]).

calqué sur un maillage géométrique 2D, composé de facettes triangulaires décrivant la surface des objets. L'approche développée procède en deux temps. Tout d'abord, les ressorts dont la déformation est supérieure à un seuil donné sont "cassés". Ensuite, la topologie de l'objet modélisé est modifiée sur le principe de séparation des facettes. Cette approche permet d'obtenir des simulations en temps réel mais souffre d'une dépendance vis-à-vis du maillage des objets.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour optimiser les réseaux masses-ressorts. Desbrun et al. [DSB99] se sont notamment attaqués aux problèmes d'instabilité numérique en se basant sur les travaux de Baraff et Witkin [BW98]. Ils présentent une solution pour résoudre le système linéaire résultant d'une résolution implicite. Dans [KCC*00], les auteurs proposent une méthode pour l'intégration implicite de réseaux masses-ressorts. Les travaux de Bourguignon et Cani [BC00], quant à eux, abordent les problèmes d'anisotropie. Une méthode pour améliorer la précision des réseaux masses-ressorts a également été présentée par Hutchinson et al. [HPH96].

2.1.2 Réseaux de particules

En parallèle des réseaux masses-ressorts, apparaissent des modèles plus généraux qui reposent également sur l'utilisation de particules, mais dans lesquels les ressorts disparaissent au profit de la notion d'énergie.

Le comportement des objets est en général décrit en termes d'énergie de déformation $E(\mathbf{x})$. Soit une condition de la forme $C(\mathbf{x})$ qui doit être nulle, une énergie E_c lui est associée, définie par :

$$E_c(\mathbf{x}) = \frac{k}{2} C(\mathbf{x})^T C(\mathbf{x}) \quad (3.4)$$

où k est une constante de raideur. Cette énergie est minimale lorsque l'objet est à l'état de repos. La force \mathbf{f}_i appliquée sur chaque particule i dépendante de C est donnée par :

$$\mathbf{f}_i = -\frac{\partial E_c}{\partial \mathbf{x}_i} = -k \frac{\partial C(\mathbf{x})}{\partial \mathbf{x}_i} C(\mathbf{x}) \quad (3.5)$$

tous les autres éléments de \mathbf{f} étant nuls ; C donne lieu à un vecteur de force creux.

Depuis les travaux de Breen et al. [BHW94], les réseaux de particule font figure de référence dans le domaine de la simulation de vêtements. Eberhardt et al. [EWS96] s'inspirent notamment de ces travaux. Ils considèrent la tension, le cisaillement et la flexion comme des forces internes et formulent les énergies correspondantes. La résistance à l'air et les interactions avec l'environnement sont également prises en compte. À partir de données mesurées expérimentalement, les auteurs modélisent le caractère anisotropique des tissus ainsi que les phénomènes d'hystérésis.

Baraff et Witkin [BW98] ont proposé une méthode implicite qui rend possible l'utilisation de pas de temps importants tout en évitant les instabilités numériques. Depuis ces travaux, de telles techniques dominent dans le contexte de l'animation de vêtements. Cette approche présente toutefois le désavantage d'augmenter de façon importante les coûts de calcul.

Parmi les travaux réalisés dans ce domaine citons également ceux de Choi et Ko [CK02] pour résoudre les problèmes d'instabilité liés aux phénomènes de flambage. Cette approche a été reprise ensuite par Boxerman et Ascher [BA04]. Ici, tout maillage est décomposé en plusieurs composants indépendants qui peuvent être résolus plus efficacement et en parallèle ce qui, au final, rend les calculs d'animation plus rapides.

Une approche plus générale est présentée dans [THMG04]. Teschner et al. considèrent des solides déformables discrétisés en tétraèdres et points. La force totale exercée sur un point est donnée par la somme des forces dérivées des énergies potentielles en ce point. Les forces permettent de conserver les distances entre les points, de préserver l'aire de surface des objets et de contrôler le volume des tétraèdres. La méthode développée permet de rendre compte de déformations plastiques et élastiques. Plusieurs propriétés de matériaux sont également considérées grâce aux différents coefficients de raideur des énergies potentielles. Cette approche est aussi efficace, en termes de temps de calcul, que les réseaux masses-ressorts et autorise la simulation de scènes complexes à des vitesses interactives (figure 3.4).



FIG. 3.4 : déformations d'un pitbull (extrait de [THMG04]).

Promayon et al. [PBP96] proposent une approche légèrement différente dans le but de simuler les mouvements respiratoires. Ici, les objets modélisés sont représentés par des points disposés à leur surface sur lesquels s'appliquent des forces. Une force particulière, appelée à mémoire de forme, permet de rendre compte du comportement élastique des objets. Des contraintes sont également implémentées permettant, entre autres, d'assurer la préservation du volume. L'algorithme d'évolution des objets se déroule en deux phases : les équations du mouvement sont tout d'abord intégrées grâce à un schéma de type Euler puis les contraintes sont prises en compte. Par la suite, ce travail a été repris pour rendre compte de la déformation et de la migration des cellules [PMT03] (voir chapitre suivant, section 2). Il a également été étendu dans [Mar06b] pour la modélisation de tissus mous dans leur environnement anatomique.

2.1.3 Conclusion sur les modèles avec maillage

Nous avons présenté dans cette section les modèles discrets avec maillage c'est-à-dire des modèles dont la connectivité entre les éléments est fixée au cours de la simulation. Ces approches sont faciles à implémenter et peu coûteuses en temps de calcul. De plus, elles permettent une prise en compte relativement aisée des interactions. Dans ce cas, les réseaux de particules permettent d'assurer, davantage que les masses-ressorts, une certaine stabilité. Les réseaux de particules semblent également plus à même d'assurer une gestion efficace des contraintes au contraire des réseaux masses-ressorts où l'ajout de ressorts crée des problèmes d'instabilité et augmente les coûts de calcul. Il faut ajouter que le comportement de ces modèles est le plus souvent tributaire de la topologie du maillage ce qui entraîne des problèmes d'anisotropie. En effet, les forces ont des directions privilégiées au sein d'un objet en raison de la topologie. Le comportement de ce dernier va ainsi dépendre de la géométrie du maillage et des directions des arêtes. Il est également difficile de faire un parallèle entre les paramètres utilisés (en particulier les coefficients des ressorts) et des propriétés physiques réelles.

2.2 Modèles sans maillage

2.2.1 Systèmes de particules

Contrairement aux approches susnommées, les systèmes de particules définissent des interactions entre les points, non pas à partir de connections explicites mais à partir de distances. Un système de particules consiste en un ensemble de points, appelés particules, qui se déplacent sous l'action de forces externes. Initialement, ces systèmes ont permis de modéliser des explosions [Ree83] ou bien des arbres et de l'herbe [RB85]. Ils sont alors initialisés de manière stochastique et simulés sans utiliser de forces inter-particules. Par la suite, des approches ont permis la modélisation de fluides et d'objets déformables en considérant des interactions entre particules [MP89, TPF89, Ton91]. Ces interactions sont données par des forces d'attraction/répulsion. La distance séparant deux particules en interaction est maintenue par l'application d'une force de répulsion lorsque les particules sont trop proches et une force d'attraction lorsqu'elles sont trop éloignées. Dans la plupart des cas, la force \mathbf{F}_{ij} s'exerçant entre deux particules p_i et p_j provient de la dérivée du

potentiel de Lennard-Jones ϕ_{ij} , issu de la mécanique atomique :

$$\phi_{ij}(r) = \frac{\beta}{r^n} - \frac{\alpha}{r^m}$$

$$\mathbf{F}_{ij}(\mathbf{r}) = -\frac{d}{d_r}\phi_{ij}(r)$$

où r est la distance entre les deux particules ; α , β , n et m sont des constantes. Lorsque $r < r_0$, \mathbf{F}_{ij} est une force de répulsion et lorsque $r = r_0$ les particules sont dans un état de repos. Avec $r_0 < r < r_1$, la force appliquée est une force attractive. Enfin pour $r > r_1$, il n'y a pas d'interaction entre les particules. r_0 est appelée la distance de repos et r_1 le rayon d'influence (figure 3.5). Un terme d'amortissement peut également être ajouté dans

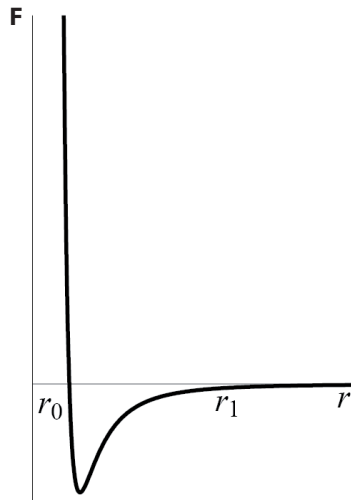


FIG. 3.5 : force entre deux particules issue du potentiel de Lennard-Jones (adapté de [LP95]).

la formulation de la force d'attraction [MP89].

Desbrun et al. [DC96, Des97] présentent une approche SPH (*Smoothed Particle Hydrodynamics*), utilisée à l'origine par des astrophysiciens pour simuler des fluides cosmiques. Cette méthode repose sur la formulation discrète de champs continus et sur une équation d'état spécifiant le comportement macroscopique du matériau simulé. Les forces de pression et de viscosité sont calculées à chaque pas de temps ainsi que les variations de densité. Puis, pour chaque particule, l'équation du mouvement est intégrée. Par la suite, les mêmes auteurs ont ajouté un schéma adaptatif permettant une adaptation en temps

et en espace du système particulaire [DC99].

Dans de récents travaux, l'approche SPH a permis de simuler des gaz ou des fluides [MCG03, MSKG05].

Le principal inconvénient des systèmes de particules provient du fait que les particules ont tendance à s'organiser en volumes (solides) plutôt qu'en surfaces. Pour remédier à ce problème, Szeliski et Tonnesen [ST92] ont introduit la notion de particules orientées. Dans cette approche, un repère local est attaché à chaque particule. De plus, des fonctions de potentiel sont définies pour favoriser les regroupements surfaciques des particules.

Dans [DG94], les auteurs présentent un modèle hybride constitué de deux couches pour modéliser des matériaux très déformables. La couche implicite se déforme localement lors de collisions et transmet aux composantes rigides la réponse à appliquer (en termes de forces et de moments) produisant par la suite des déformations.

Par la suite, Desbrun et Cani [DC95] ont complété cette approche pour permettre des déformations à volume constant. Le volume implicite de l'objet est partitionné en territoire. Chaque particule envoie un certain nombre de "graines" de manière à délimiter son territoire. Finalement, le volume de chaque particule est donné par la somme des volumes des pyramides définies par les graines. Les mélanges indésirables de surfaces implicites sont également abordés dans ces travaux. Les auteurs proposent ainsi une solution basée sur la construction d'un graphe de mélange à chaque pas de temps où chaque particule est associée à une "liste de mélange".

Le temps d'intégration est également une source de problème importante dans les systèmes de particules. Dans [LP95], les auteurs reprennent la notion de particules orientées proposées dans [ST92]. Ils présentent une nouvelle expression pour les interactions d'attraction/répulsion afin de contrôler les oscillations. Des lois d'interaction sont également définies pour maintenir la forme des objets en agissant sur la courbure locale en chaque point. Récemment, Bell et al. [BYM05] ont utilisé les systèmes de particules pour simuler des matériaux granulaires (figure 3.6). Les auteurs modélisent un grain comme une collection de particules rondes qui sont contraintes à rester ensemble comme un simple corps rigide. Les méthodes de MD (*Molecular Dynamics*) sont utilisées pour déterminer les forces de contact entre particules. Ces forces sont également impliquées dans la gestion

des interactions entre particules granulaires et objets rigides.

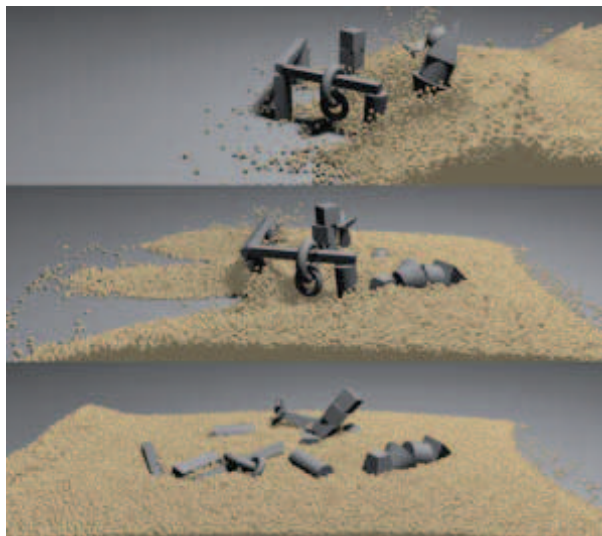


FIG. 3.6 : avalanche recouvrant des objets (extrait de [BYM05]).

2.2.2 Méthodes *mesh-free*

Au contraire des approches précédentes où les interactions entre les particules sont prépondérantes (ressort, potentiel de Lennard-Jones), un nouveau type d'approches dérivé de la mécanique continue, appelé *mesh-free* ou *meshless*, est apparu il y a une dizaine d'années pour résoudre des équations différentielles partielles. On pourra se référer à [FM03] pour trouver une revue exhaustive et une classification des différentes méthodes existantes.

Récemment, l'animation à base de points a vu le jour [pba04]. Cette approche couple des algorithmes sans maillage à des surfaces discrétisées à l'aide de points et a été utilisée dans [MKN*04] pour simuler une grande variété d'objets déformables élastiques et plastiques. À partir des vecteurs de déplacement, Müller et al. déterminent les tenseurs de contrainte et de déformation en utilisant une version linéaire de la méthode des moindres carrés mobiles (*Moving Least Squares*). Les forces élastiques agissant sur les différents points sont ensuite calculées comme le gradient négatif de l'énergie de déformation selon les déplacements. Ces forces sont finalement intégrées dans le temps grâce à un schéma explicite et implicite. Müller et al. proposent également une approche multi-résolution pour représenter la surface des objets : des changements topologiques arbitraires (repré-

sentation implicite) sont autorisés tout en préservant les détails (représentation explicite). Par la suite, ces travaux ont été repris dans [KAG*05] pour simuler des fluides.

Dans leurs travaux [MHTG05], Müller et al. présentent une méthode innovante et atypique pour des déformations géométriques (figure 3.7). Dans leur approche, les objets sont représentés par un ensemble de particules pour lesquelles aucune interaction n'est définie. À chaque pas de temps, la forme initiale de l'objet est mise en correspondance avec sa forme courante, résultat du mouvement libre des particules. La méthode de *shape matching* utilisée permet alors de trouver la transformation 3D rigide optimale entre les deux nuages de points au sens des moindres carrés. Elle permet ainsi de déterminer les positions vers lesquelles doivent être déplacées les particules. Les auteurs montrent que le schéma d'intégration utilisé est inconditionnellement stable. Ces travaux ont été notamment repris dans [Mar06a] pour modéliser des objets découpables.



FIG. 3.7 : déformation d'une centaine d'objets grâce à une méthode sans maillage basée sur le *shape matching* (extrait de [MHTG05]).

2.2.3 Conclusion sur les modèles sans maillage

Les modèles présentés dans ce paragraphe ont la particularité d'avoir une connectivité entre les particules qui varie au cours de la simulation : les particules interagissent avec leur voisines mais ne sont pas contraintes à garder un voisinage donné. Ces modèles s'affranchissent ainsi des problèmes liés au maillage des objets et notamment ceux rencontrés par les réseaux masses-ressorts. Ils permettent de gérer les changements de topologie (dans le cas de fractures [PKA*05] par exemple) et apportent une solution efficace à la

simulation de fluides et de matériaux élasto-plastiques (méthodes *meshless*). Ajoutons que modéliser des objets avec une structure fixe reste assez difficile avec les systèmes de particules tout comme l’animation de corps élastiques.

2.3 Conclusion

Dans cette partie, nous avons présenté les différents modèles discrets impliqués dans la simulation des objets déformables. Nous avons vu dans un premier temps les modèles masses-ressorts. Ce sont les modèles les plus intuitifs et les plus faciles à implémenter. Ils sont particulièrement avantageux pour la simulation d’objets déformables dans des temps raisonnables. Toutefois, ils souffrent de certains désavantages. Entre autres, cette approche n’autorise pas une gestion efficace des contraintes (par exemple, la conservation du volume). Classiquement, des ressorts sont ajoutés pour compenser ce problème mais le système résultant est généralement plus instable et les coûts de calcul plus importants. Également, l’utilisation d’une telle approche rend difficile le contrôle de la stabilité lorsque de nombreuses interactions ont lieu.

Nous avons ensuite détaillé les réseaux de particules. Ces derniers possèdent les mêmes qualités que les modèles précédents mais semblent plus appropriés pour la modélisation de scènes complexes notamment lorsque le nombre d’interactions et d’objets représentés est important. Ils permettent également une gestion efficace des contraintes telles que la conservation du volume. Au même titre que les modèles masses-ressorts, la précision leur fait défaut mais cela n’est pas préjudiciable dans notre contexte.

Finalement, des modèles sans maillage ont été présentés. Ces derniers sont particulièrement appropriés pour simuler des matériaux très déformables (par exemple, des fluides) ainsi que pour les jeux et des applications interactives. De ce fait, ils répondent moins à nos attentes même si leur potentiel semble très prometteur.

Dans la suite de ce manuscrit, nous nous attacherons à atteindre les objectifs fixés au chapitre précédent et ceux énoncés au début de celui-ci. Pour ce faire, nous utiliserons les réseaux de particules, qui semblent les mieux correspondre à nos attentes. En particulier, nous nous servirons de l’approche proposée dans [PBP96, Pro97a] et étendue dans [Mar06b]. Les objets y sont discrétisés en un maillage où chaque particule est le

siège de forces et de contraintes. L'élasticité fait l'objet d'un traitement particulier par l'intermédiaire d'un principe à mémoire de forme. Quant aux contraintes, elles permettent de contrôler les mouvements et les déformations ou de simuler des comportements complexes. La suite du chapitre est consacrée à la description des principes de base de cette approche.

3 Description du modèle

3.1 Présentation générale

Le modèle utilisé au cours de cette thèse a été développé initialement par E. Promayon [Pro97a] puis étendu par M. Marchal au cours de ses travaux de thèse [Mar06b]. Il repose sur des techniques de modélisation en informatique graphique basées sur la physique. Dans la suite de cette partie, seuls les aspects généraux sont présentés. Pour de plus amples informations, on pourra se référer à [Mar06b].

3.1.1 Organisation et géométrie

Le modèle utilisé appartient à la catégorie des modèles discrets. Il repose sur une approche orientée objet ce qui permet d'organiser avec précision les différents concepts et leurs relations. Chaque objet modélisé se décompose en plusieurs objets de propriétés distinctes. Il en existe trois types : élastique, musculaire et rigide. Leurs caractéristiques sont exposées dans le paragraphe 3.2. Un quatrième type d'objet sera défini dans le chapitre 4 : l'objet cellulaire.

Les objets de même type sont regroupés au sein d'une classe. Chaque objet constitue ainsi une instance particulière d'une classe donnée mais possède un comportement qui lui est propre. De plus, l'approche orientée objet permet d'organiser les classes en une représentation hiérarchique dépendante des propriétés à modéliser. Les lois de comportement décrites dans une classe peuvent dépendre des interactions avec l'environnement et de propriétés intrinsèques (il s'agit principalement de propriétés mécaniques comme l'élasticité, la contractilité et l'incompressibilité). Elles peuvent également varier avec le temps ou être des spécialisations de lois décrites dans d'autres classes. Par exemple, une fibre musculaire est considérée comme une fibre élastique à laquelle on a ajouté des pro-

priétés contractiles (principe de l'héritage). Un diagramme de classes UML simplifié des différents objets du modèle est donné à la figure 3.8.

Chaque objet se compose d'un ensemble de particules, elles-mêmes issues de classes liées au type de l'objet auquel elles appartiennent. Il existe ainsi une hiérarchie similaire à celle des objets pour les particules. Ces dernières sont définies au moins par une masse, une position et un type (élastique, musculaire ou rigide).

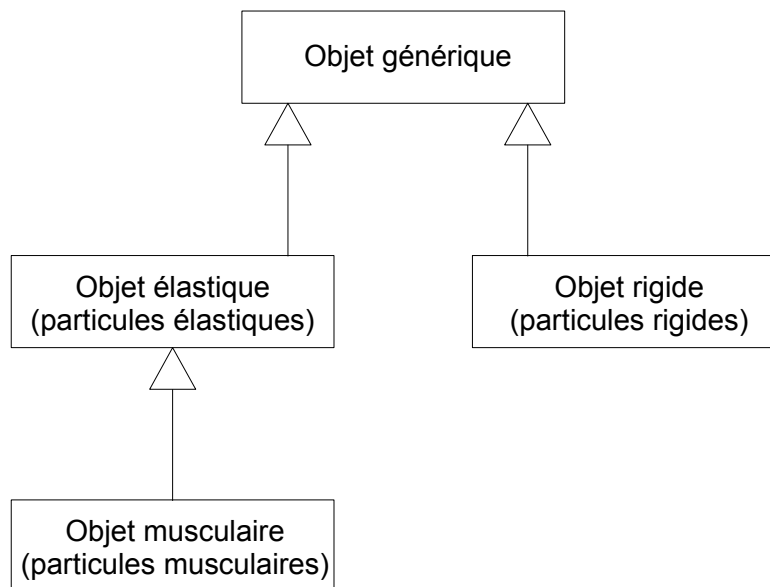


FIG. 3.8 : diagramme de classes simplifié des différents objets du modèle. Les objets rigides et élastiques héritent des propriétés de la classe abstraite "objet générique" qui constitue la base géométrique et dynamique du modèle tandis que l'objet musculaire hérite des propriétés de l'objet élastique.

Pour chaque particule une liste de particules voisines est définie. Ce voisinage est déterminé initialement selon un critère topologique invariant au cours de la simulation. Pour chaque particule, le nombre de voisins peut être différent. Enfin, chaque particule possède un caractère unique que lui confère son indexation au sein d'un objet.

Un objet est décrit de façon surfacique autrement dit ses particules sont disposées sur sa surface et représentent sa limite spatiale. Elles peuvent être également réparties à l'intérieur des objets [Mar06b]. Au cours de cette thèse seule la représentation surfacique des objets a été utilisée mais toutes les méthodes proposées peuvent également s'appliquer à une description volumique contenant des particules à l'intérieur de l'objet. La surface

externe des objets est définie par un maillage triangulaire. Notons cependant que les particules peuvent être reliées à travers des relations géométriques quelconques (tétraèdre, hexaèdre, ...).

3.1.2 Forces et contraintes

Dans le modèle, les forces sont appliquées sur chaque particule permettant déplacements et déformations. Trois types de forces sont considérés :

- **champs de force.** Les forces sont appliquées sur toutes les particules d'un objet. Les valeurs des forces sont connues explicitement à chaque instant et pour chaque particule. Cette valeur peut être dépendante des propriétés de la particule considérée (par exemple, la force gravitationnelle appliquée sur une particule dépend de sa masse).
- **Force locale.** Une force dont on connaît le module et la direction est exercée sur une particule. C'est le cas par exemple d'une force induite par un outil manipulé par l'utilisateur.
- **Force interne.** Une force interne est définie lorsqu'une particule doit atteindre une position idéale minimisant une certaine fonction ou satisfaisant un critère donné. La direction de la force est matérialisée par la droite déterminée à partir de la position de la particule à l'état courant et la position idéale (ou attracteur). La force \mathbf{F}^* peut ainsi s'exprimer comme une fonction de la distance entre la position \mathbf{P} de la particule et celle de son attracteur \mathbf{P}^* :

$$\mathbf{F}^* = k|\mathbf{P}^* - \mathbf{P}| \quad (3.6)$$

où k représente le poids de la force. Cette force peut être assimilée à celle résultant d'un ressort linéaire entre \mathbf{P} et \mathbf{P}^* de coefficient de raideur k . Notons que le principe d'action-réaction doit être respecté pour l'ensemble des forces internes. C'est grâce à ce type de force que sont modélisées l'élasticité et l'activité musculaire (l'activité des fibres).

Le modèle prend également en compte certaines contraintes de manière à modéliser des propriétés plus complexes telles que l'incompressibilité ou le raccordement entre divers objets. L'algorithme utilisé considère les contraintes au cours de la simulation comme

des déplacements inconnus. Une fois les forces connues appliquées, les déplacements dus aux contraintes sont calculés par projection directe selon la direction du gradient de la contrainte [Pro97a].

Deux types de contraintes sont implémentés :

- **contraintes locales.** Elles sont appliquées sur des particules isolées. Par exemple, une particule donnée est contrainte à garder la même position.
- **Contraintes globales.** Elles s'exercent sur un ensemble de particules. Par exemple, un objet est contraint à être incompressible.

La méthode de résolution des contraintes impliquée dans la préservation du volume et le raccordement entre deux objets est détaillée dans le paragraphe 3.3.

3.1.3 Dynamique

La dynamique des objets est classiquement déterminée par l'intégration des équations du mouvement. À chaque pas de temps, les conditions aux limites sont appliquées sur les particules (par exemple, des déplacements nuls). Ensuite, les forces exercées sur chaque particule sont calculées puis sommées. Les forces internes sont redistribuées de manière à satisfaire au principe d'action-réaction. La position de chaque particule est alors déterminée grâce à un schéma d'intégration explicite standard. Finalement, les contraintes locales et globales sont prises en compte en ajustant ces positions. L'algorithme est détaillé ci-dessous pour une itération (Algorithme 1).

3.2 Différents objets

3.2.1 Objet élastique

La modélisation de l'élasticité repose sur une méthode mise en oeuvre durant la thèse de M. Marchal [Mar06b]. Nous présentons ici le principe général. La formulation de l'élasticité s'appuie sur le principe d'une force à mémoire de forme et sur la notion d'attracteur d'une particule.

Soit \mathbf{P} la position d'une particule donnée et $\mathbf{N}_i, i \in [1..n]$, les positions des n voisins de cette particule. L'idée est d'exprimer la position \mathbf{P}^* de l'attracteur de la particule en fonction de ses n voisins. Les combinaisons de trois particules possibles parmi les n particules voisines de la particule considérée sont prises en compte (toutefois, les triplets formés

Algorithme 1 : algorithme général du modèle.

```

pour chaque objet du modèle faire
  |
  | pour chaque particule de l'objet faire
  | | appliquerConditionsLimites()
  | fin
fin

pour chaque objet du modèle faire
  |
  | pour chaque particule de l'objet faire
  | | calculerForces()
  | | redistribuerForcesInternes()
  | fin
fin

pour chaque objet du modèle faire
  |
  | pour chaque particule de l'objet faire
  | | sommerForces()
  | | calculerPosition()
  | | appliquerContraintes()
  | fin
fin

```

par trois particules alignées sont rejetés). Chaque triplet $\langle \mathbf{N}_i, \mathbf{N}_j, \mathbf{N}_k \rangle$ avec $i \neq j \neq k$ et $i, j, k \in [1..n]$ forme un triangle Δ dont la normale est notée \mathbf{n}_Δ .

La position \mathbf{P}_Δ de la particule relativement au triplet $\langle \mathbf{N}_i, \mathbf{N}_j, \mathbf{N}_k \rangle$ est donnée par la relation suivante :

$$\mathbf{P}_\Delta = \mathbf{Q}_\Delta + \beta_\Delta \frac{\mathbf{n}_\Delta}{\|\mathbf{n}_\Delta\|} \quad (3.7)$$

où \mathbf{Q}_Δ est la projection de \mathbf{P} sur $\langle \mathbf{N}_i, \mathbf{N}_j, \mathbf{N}_k \rangle$ selon la normale \mathbf{n}_Δ et β_Δ la distance entre \mathbf{P} et \mathbf{Q}_Δ .

Ainsi, \mathbf{P}^* est définie comme l'isobarycentre de toutes les positions \mathbf{P}_Δ résultant des m triplets valides formés par l'ensemble des voisins de la particule considérée :

$$\mathbf{P}^* = \frac{1}{m} \sum_{\Delta=1}^m \left(\mathbf{Q}_\Delta + \beta_\Delta \frac{\mathbf{n}_\Delta}{\|\mathbf{n}_\Delta\|} \right) \quad (3.8)$$

Si un ou plusieurs voisins d'une particule donnée se déplacent alors la position \mathbf{P}^* de son attracteur va être modifiée. Une force à mémoire de forme \mathbf{F}^* est alors générée entre la position actuelle de la particule et la position de son attracteur. Elle est donnée par l'expression suivante :

$$\mathbf{F}^* = k_e(\mathbf{P}^* - \mathbf{P}) \quad (3.9)$$

où k_e représente le coefficient d'élasticité. Dans nos travaux, k_e est un simple scalaire (la force a donc une expression de type ressort) mais on peut très bien lui envisager une forme plus complexe pour modéliser, par exemple, l'amortissement.

Finalement, la force à mémoire de forme est redistribuée sur chacune des particules voisines ayant participé au calcul de l'attracteur.

3.2.2 Objet musculaire

Les objets musculaires représentent un cas particulier des objets élastiques. Les caractéristiques d'un muscle sont ses attachements anatomiques, ses propriétés mécaniques et électriques et surtout les fibres qui le constituent. Un attracteur est créé dans le sens des fibres du muscle modélisé pour induire ce comportement contractile dans un tissu élastique. Le principe de force engendrée par un attracteur est également utilisé ici. Les directions de contraction sont définies localement pour chaque particule. Chaque particule voisine se trouvant dans la direction de contraction est définie comme attracteur (figure 3.9).

Une force interne \mathbf{F}^* est alors générée entre la position courante \mathbf{P} d'une particule et la position \mathbf{P}_i^* de chacun de ses attracteurs. Elle s'exprime comme suit :

$$\mathbf{F}^* = k_m(\mathbf{P}_i^* - \mathbf{P}) \quad (3.10)$$

où k_m représente le coefficient musculaire.

Ce coefficient permet de modéliser les phases d'activation, de contraction et de relaxation. Il peut varier au cours du temps et être différent pour chaque particule. Un coefficient positif permet de modéliser une contraction active. Lorsque k_m est nul, le retour à la configuration d'origine est assuré par la propriété d'élasticité de l'objet.

La force musculaire doit vérifier directement le principe d'action-réaction. En effet, la

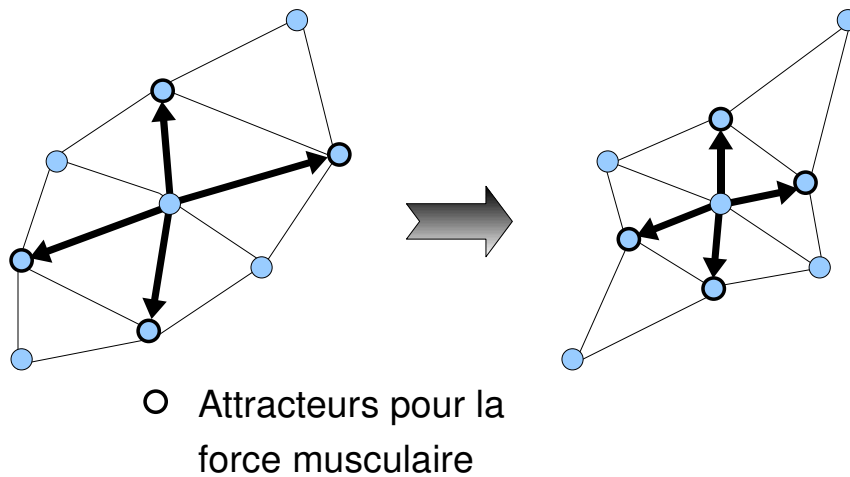


FIG. 3.9 : modélisation de la force musculaire par des attracteurs dans la direction de contraction des fibres.

force musculaire générée par une particule donnée sur un de ses voisins attracteur est automatiquement répercutée sur ce dernier (en inversant le signe du vecteur force).

3.2.3 Objet rigide

Par définition, un objet rigide préserve sa forme au cours de la simulation ce qui signifie que les distances entre les particules qui le composent ne varient pas. Considérons un objet rigide Ω composée de n particules. À cet objet correspond un repère local avec une matrice 3×3 \mathbf{R} décrivant sa rotation et un vecteur \mathbf{T} décrivant sa translation. Le centre du repère est donné par le centre des masses \mathbf{G} de l'objet défini par :

$$\mathbf{G} = \frac{1}{\sum_{i=1}^n m_i} \sum_{i=1}^n m_i \mathbf{P}_i \quad (3.11)$$

où m_i est la masse de la $i^{\text{ème}}$ particule de Ω . Une matrice d'inertie $\mathbf{I}_{\mathbf{L}}$ est associée au repère local. Elle est calculée à l'instant initial et reste constante tout au long de la simulation.

Dans le repère global, la position \mathbf{P}_i d'une particule appartenant à Ω peut s'exprimer en fonction de sa position \mathbf{P}_i^0 dans le repère local par la relation suivante :

$$\mathbf{P}_i = \mathbf{R}\mathbf{P}_i^0 + \mathbf{T} \quad (3.12)$$

Ω possède également une vitesse linéaire \mathbf{V} et une vitesse angulaire \mathbf{W} permettant de retranscrire ses rotations.

Pour déterminer le mouvement de Ω , deux étapes sont nécessaires : (1) calculer la nouvelle position du centre des masses à partir des forces qui lui sont appliquées et (2) déduire la position de chaque particule par rapport à la position du centre des masses.

Dans un premier temps, il est nécessaire de déterminer l'accélération linéaire $\dot{\mathbf{V}}$ de Ω de la manière suivante :

$$\dot{\mathbf{V}} = \frac{\sum_{i=1}^n \mathbf{F}_i}{\sum_{i=1}^n m_i} \quad (3.13)$$

où \mathbf{F}_i représente le total des forces externes s'appliquant sur la particule i . Dans un deuxième temps, il s'agit de calculer l'accélération angulaire $\dot{\mathbf{W}}$ de l'objet. Pour ce faire, on définit le moment linéaire τ par :

$$\tau = \sum_{i=1}^n \mathbf{G}\mathbf{P}_i \times \mathbf{F}_i \quad (3.14)$$

On détermine ensuite la matrice d'inertie \mathbf{I} dans le repère global à l'aide de la relation suivante :

$$\mathbf{I} = \mathbf{R}\mathbf{I}^L\mathbf{R}^{-1} \quad (3.15)$$

L'accélération angulaire est ainsi donnée par :

$$\dot{\mathbf{W}} = \mathbf{I}^{-1}(\tau + (\mathbf{I}\mathbf{W}) \times \mathbf{W}) \quad (3.16)$$

Finalement, la nouvelle position ainsi que les nouvelles vitesses linéaire et angulaire du centre des masses sont déterminées grâce à un schéma d'intégration de type Euler :

$$\begin{cases} \mathbf{V}^{t+dt} = \mathbf{V}^t + \dot{\mathbf{V}}dt \\ \mathbf{G}^{t+dt} = \mathbf{G}^t + \mathbf{V}^{t+dt}dt \\ \mathbf{W}^{t+dt} = \mathbf{W}^t + \dot{\mathbf{W}}dt \end{cases} \quad (3.17)$$

La nouvelle orientation de Ω est calculée à l'aide des quaternions. On a ainsi la relation :

$$\dot{\mathbf{q}} = \frac{1}{2}(0, \mathbf{W}) * \mathbf{q} \quad (3.18)$$

où \mathbf{q} est le quaternion représentant l'orientation de l'objet, $(0, \mathbf{W})$ le quaternion obtenu en plongeant \mathbf{W} dans l'espace des quaternions (partie réelle nulle) et $*$ l'opérateur de multiplication des quaternions. Finalement, la nouvelle matrice de rotation est déterminée à partir du quaternion. Les détails pourront être trouvés dans [Mar06b].

La position et la vitesse des différentes particules de l'objet rigide sont alors données par les expressions suivantes :

$$\begin{cases} \mathbf{P}_i^{t+dt} = \mathbf{G}^{t+dt} + \mathbf{R}\mathbf{P}_i^0 \\ \dot{\mathbf{P}}_i^{t+dt} = \dot{\mathbf{G}}^{t+dt} + \mathbf{W} \times (\mathbf{R}\mathbf{P}_i^0) \end{cases} \quad (3.19)$$

3.3 Contraintes

De manière à modéliser davantage de comportements que ceux permis par les forces, des contraintes ont été implémentées dans le modèle. Dans ce paragraphe nous présentons deux d'entre elles, principalement utilisées dans nos travaux. La première concerne l'incompressibilité. Le contrôle du volume est notamment nécessaire pour simuler la déformation des cellules ou l'incompressibilité de certains organes. Quant à la deuxième contrainte, elle concerne le raccordement entre un objet élastique et un objet rigide. La résolution de cette contrainte est primordiale puisqu'elle intervient dans la modélisation des contacts adhérents.

3.3.1 Contrôle du volume

Nous donnons ici les principaux points de la méthode impliquée dans la préservation du volume. Pour plus de détails, le lecteur pourra consulter [Mar06b].

Considérons la surface d'un objet en 3D représentée par un polyèdre comportant n sommets. Soient $\mathbf{P}_1, \dots, \mathbf{P}_n$ les positions de ces sommets et F_1, \dots, F_m les m faces décrivant la surface. On note \mathbf{X} le vecteur de taille $3n$ composé des positions de tous les sommets : $\mathbf{X} = (\mathbf{P}_1, \dots, \mathbf{P}_n)$. \mathbf{X} est le vecteur d'état du polyèdre. On note également $V(\mathbf{X})$ une fonction donnant le volume défini par le polyèdre et V_0 le volume initial.

Le principe mis en oeuvre est le suivant. Imaginons que le polyèdre subit une déformation donnant lieu au vecteur d'état $\hat{\mathbf{X}}$. La méthode utilisée permet de trouver un polyèdre de vecteur d'état \mathbf{X}' similaire à $\hat{\mathbf{X}}$ mais dont le volume est identique au volume initial. Il s'agit alors de déterminer les déplacements à appliquer à chaque sommet en résolvant le système suivant :

$$\begin{cases} \mathbf{X}' = \hat{\mathbf{X}} + \lambda \nabla V(\hat{\mathbf{X}}) \\ V(\mathbf{X}') = V_0 \end{cases} \quad (3.20)$$

où $\nabla V(\mathbf{X})$ est le gradient de la fonction volume $V(\mathbf{X})$ et λ un scalaire.

Si l'on considère les sommets du polyèdre, le système 3.20 peut s'écrire comme suit :

$$\begin{cases} \mathbf{P}'_i = \hat{\mathbf{P}}_i + \lambda \nabla_i, \forall i \in [1..n] \\ V(\mathbf{X}') = V_0 \end{cases} \quad (3.21)$$

où ∇_i est la part de $\nabla V(\hat{\mathbf{X}})$ concernant \mathbf{P}_i :

$$\nabla_i = \frac{\partial \nabla V(\hat{\mathbf{P}}_i)}{\partial \hat{\mathbf{P}}_i} \quad (3.22)$$

Le calcul du volume du polyèdre est basé sur l'isobarycentre de chacune des m faces. Il est donné par la relation suivante :

$$V(\mathbf{X}) = \frac{1}{3} \sum_{j=1}^m \mathbf{G}_j \cdot \mathbf{A}_j \quad (3.23)$$

où \mathbf{G}_j et \mathbf{A}_j représentent respectivement le barycentre et le vecteur d'aire de la $j^{\text{ème}}$ face. Si l'on considère l'ensemble S_i contenant toutes les faces du polyèdre auxquelles appartient le sommet \mathbf{P}_i , le volume peut alors s'exprimer comme suit :

$$V(\mathbf{X}) = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^n \mathbf{P}_i \cdot \left(\sum_{F_j \in S_i} \frac{\mathbf{A}_j}{n_j} \right) \quad (3.24)$$

Dans le cas où toutes les faces du polyèdre ont le même nombre de sommets N , on a :

$$V(\mathbf{X}) = \frac{1}{3N} \sum_{i=1}^n \mathbf{P}_i \cdot \mathbf{A}_i \quad (3.25)$$

Il est alors possible de déterminer pour chaque sommet \mathbf{P}_i sa part V_i dans le volume total $V(\mathbf{X})$:

$$V_i = \frac{1}{3N} \mathbf{P}_i \cdot \mathbf{A}_i \quad (3.26)$$

Finalement, le système 3.20 peut s'écrire de la façon suivante :

$$\begin{cases} \mathbf{P}'_i = \hat{\mathbf{P}}_i + \lambda \nabla_i, \forall i \in [1..n] \\ \sum_i V'_i = V_0 \end{cases} \quad (3.27)$$

Dans ce système, le gradient du volume est donné par :

$$\nabla_i = \frac{1}{3N} \mathbf{A}_i \quad (3.28)$$

Lorsqu'on a affaire à des triangles ($N = 3$), résoudre le système 3.27 revient à résoudre une équation du troisième degré d'inconnue λ . Il s'agit ensuite d'utiliser la valeur de λ trouvée pour appliquer un déplacement aux sommets du polyèdre (équation 3.20).

3.3.2 Raccordement entre objets rigide et élastique

De manière à simuler des objets élastiques ou contractiles fixés à un objet rigide, tel qu'un muscle fixé à un os, un algorithme spécifique utilisant une projection de contrainte directe a été développé dans [Pro97a]. La méthode utilisée consiste à contraindre les particules situées à la frontière entre les deux objets à garder la même position au cours de la simulation. Plus précisément, les particules situées à l'interface sont clonées et les mouvements des particules élastiques sont contraints par ceux des particules rigides. Pour raccorder localement et de façon permanente un objet élastique Ω_e et un objet rigide Ω_r , deux particules $\mathbf{P}_e \in \Omega_e$ et $\mathbf{P}_r \in \Omega_r$ doivent être créées à la même position (clones). À partir d'une telle configuration, la méthode permet d'échanger des forces entre Ω_e et Ω_r et de calculer la nouvelle configuration de ces deux objets tout en préservant la contrainte d'égalité des positions entre \mathbf{P}_e et \mathbf{P}_r . La figure 3.10 illustre cette méthode.

Les différentes étapes de l'algorithme sont les suivantes :

1. calculer les forces \mathbf{F}_e (somme des forces externes et des forces internes) exercées sur \mathbf{P}_e et les appliquer à son clone \mathbf{P}_r (on parle de transmission des forces). Calculer les forces \mathbf{F}_r exercées sur \mathbf{P}_r (somme des forces externes) et ajouter les forces transmises par \mathbf{P}_e (figure 3.10(b)).
2. À partir de (3.17), déterminer la nouvelle position et la nouvelle orientation de Ω_r (figure 3.10(c)). Mettre à jour la position de \mathbf{P}_r en utilisant (3.19).
3. Contraindre \mathbf{P}_e à garder la même position que celle de son clone (figure 3.10(d)).

L'algorithme de cette méthode est détaillé ci-après pour le cas général (Algorithme 2).

3.4 Simulations

La méthode de modélisation a été entièrement développée en C++. L'interface graphique utilise les bibliothèques VTK pour la visualisation et Qt pour l'interface homme-machine. Une bibliothèque d'algèbre linéaire développée au laboratoire est également utilisée.

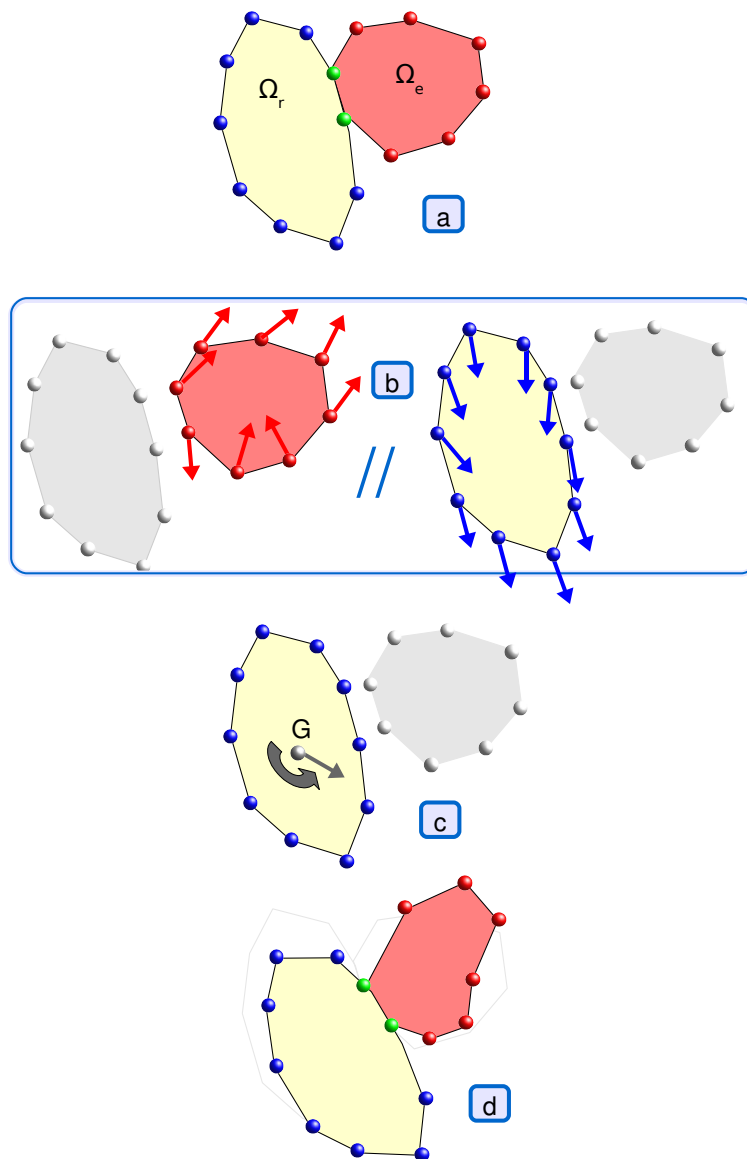


FIG. 3.10 : raccordement entre un objet rigide Ω_r et un objet élastique Ω_e . (a) contrainte de raccordement : les particules situées à la frontière entre les deux objets sont clonées (en vert) ; (b) les forces sont calculées séparément. Les forces exercées sur les particules élastiques sont transmises à leur clone ; (c) force et moment résultant appliqués sur Ω_r ; (d) nouvelle configuration des deux objets tenant compte de la contrainte s'exerçant sur les particules élastiques.

Algorithme 2 : raccordement entre des objets élastiques et rigides.

```
pour chaque particule de l'objet élastique faire
|   calculerForces()
|   si (clonée) alors
|   |   transmettreForces()
|   fin
fin

pour chaque particule de l'objet rigide faire
|   calculerForces()
fin

calculerMouvementObjetRigide()

pour chaque particule de l'objet élastique faire
|   si (clonée) alors
|   |   contraindrePosition()
|   sinon
|   |   calculerMouvement()
|   fin
fin
```

Description des objets

Les différents objets utilisés au cours de cette thèse ont été décrits grâce au langage PML (*Physical Markup Language*) [CP04]. Ce langage, basé sur un format de document XML, a été pensé pour représenter à la fois des modèles physiques continus et discrets. En parallèle, une bibliothèque orientée objet a été développée.

Dans le contexte de cette thèse, la géométrie des modèles est décrite en PML grâce à deux types de structures : des atomes et des cellules. Les atomes correspondent aux particules d'un modèle donné et se définissent par une position 3D et certaines propriétés (par exemple une masse). Les cellules, quant à elles, permettent de décrire les différents objets du modèle avec leurs propriétés et l'ensemble des particules qui leur appartiennent. Les différentes structures sont ensuite regroupées dans des composantes. Ainsi, une composante structurelle comprend un ensemble de structures (cellules ou atomes) tandis qu'une composante multiple regroupe un ensemble de composantes. Un document PML se com-

pose principalement de trois composantes :

1. une liste d'atomes, définie dans une composante structurelle.
2. Une composante multiple appelée composante exclusive. Plusieurs composantes structurelles sont regroupées ici dont deux sont essentielles. La première contient la description des différents objets dont se composent le modèle. La deuxième précise le voisinage de chaque particule ainsi que la surface triangulée pour le contrôle du volume.
3. Une composante multiple appelée composante informative. Cette composante est optionnelle et principalement impliquée dans le rendu graphique et les moniteurs de contrôle.

Contraintes et chargements

Un autre langage XML, appelé *physical model Loads Markup Language* (LML), est dédié à la description des contraintes et des chargements à appliquer [CP04]. En LML, un chargement est défini par les éléments suivants :

1. une cible contenant l'indice de la structure ou de la composante visée.
2. Le type de contraintes à imposer (translation, force, ...).
3. La direction du chargement sous forme de vecteur 3D.
4. Une liste de nombres spécifiant l'intensité avec laquelle va s'appliquer le chargement et dans quel intervalle temporel.
5. L'unité du chargement.

Au cours de nos simulations, des fichiers LML ont été utilisés pour maintenir fixées certaines particules des objets modélisés (par l'intermédiaire de translations nulles).

4 Expérimentations

Cette section relate les expérimentations menées au début de cette thèse visant à une meilleure compréhension théorique du modèle en termes d'influence qualitative de certains paramètres. On ne cherche pas ici à incorporer des données rhéologiques notamment parce que l'équivalence entre paramètres rhéologiques (module d'Young, coefficient de Poisson)

et paramètres du modèle est difficile dans le cas discret [VG98, BBJ*07, LSH07]. Notre but n'est pas non plus de caractériser un objet (on ne tient pas compte du module d'Young par exemple) mais d'étudier son comportement global au regard du coefficient d'élasticité k_e appliqué sur chaque particule (voir équation 3.9).

Pour ce faire, on se donne les critères d'évaluation suivants :

- la déformation globale de l'objet selon les trois directions de l'espace. Elle est calculée comme suit : $\epsilon_{ii} = \frac{\Delta l_{ii}}{l_{ii}^0}$, où i est égal à x , y ou z (la direction des axes est donnée sur la figure 3.11) ;
- la hauteur normalisée de l'objet ;
- l'aire de contact avec le plan (voir paragraphe 3.4 du prochain chapitre pour le détail des calculs) ;
- contrairement à une expérience de rhéologie classique, le dernier critère retenu concerne l'énergie potentielle élastique de l'objet. Cette énergie, qui s'appuie sur le principe de mémoire de forme (voir paragraphe 3.2.1), est déterminée de la manière suivante :

$$E_{pe} = \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} k_e \|\mathbf{P}_i^* - \mathbf{P}_i\|^2 \quad (3.29)$$

où \mathbf{P}_i est la position de la particule i et \mathbf{P}_i^* celle de son attracteur. Ce critère est particulièrement intéressant puisqu'il correspond à l'énergie emmagasinée lors de la déformation globale de l'objet : plus sa valeur est grande plus l'objet est éloigné de sa configuration initiale.

4.1 Description

Pour réaliser notre expérimentation, nous utilisons un objet élastique déformable composé de 162 particules et 320 facettes triangulaires (figure 3.11). Cet objet est considéré comme incompressible et se déforme donc à volume constant. Le principe expérimental est le suivant : l'objet est soumis à un champ de force externe, ici une force de gravitation \mathbf{F}_G appliquée sur chaque particule. Sous l'action de ce champ de force, l'objet entre en collision avec une surface rigide indéformable (contenue dans le plan XZ), modélisée par une contrainte. Cette collision entraîne une déformation de l'objet sous l'effet conjugué des forces externes et des forces internes élastiques s'appliquant sur chaque particule.

Considérons la variation d'énergie cinétique δ_{E_c} de l'objet :

$$\delta_{E_c} = |E_c^{t+\Delta t} - E_c^t| \quad (3.30)$$

où l'énergie cinétique E_c est donnée par l'expression suivante :

$$E_c = \sum_{i=1}^{162} \frac{1}{2} m_i \mathbf{V}_i^2 \quad (3.31)$$

avec \mathbf{V}_i la vitesse de la particule i et m_i sa masse.

La simulation est arrêtée dès que δ_{E_c} est inférieure à 10^{-3} , traduisant le fait que l'objet a atteint un état d'équilibre (la vitesse moyenne des particules est alors de l'ordre de $10^{-5} \mu m/s$). Cette valeur a été déterminée empiriquement : plusieurs tests ont été réalisés avec des seuils plus petits et ont montré que les résultats obtenus étaient significativement les mêmes (autrement dit, 10^{-3} est une valeur suffisante pour que le système soit considéré comme stable par observation).

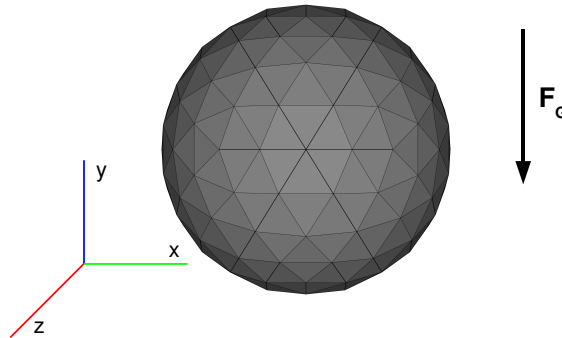


FIG. 3.11 : objet élastique déformable servant aux expérimentations. L'objet est soumis à une force de gravitation \mathbf{F}_G et entre en contact avec un plan rigide sous la contrainte de volume constant.

4.2 Résultats

Plusieurs simulations ont été réalisées pour des valeurs de k_e appartenant à l'intervalle $[250; 1700]$ ce qui rend compte d'objets souples ($k_e=250$) à rigides ($k_e=1700$). Notons que pour des valeurs extérieures à cet intervalle, des phénomènes d'instabilité ou de divergence apparaissent, résultant de problèmes de précision de calcul. En particulier, pour des valeurs de k_e comprises entre 50 et 250, les résultats obtenus ne sont pas réguliers.

La figure 3.12 montre le comportement de l'objet selon les critères globaux retenus. Quant à la figure 3.13, elle illustre les configurations d'équilibre de l'objet obtenues à l'issue de simulations réalisées pour trois valeurs différentes du coefficient d'élasticité.

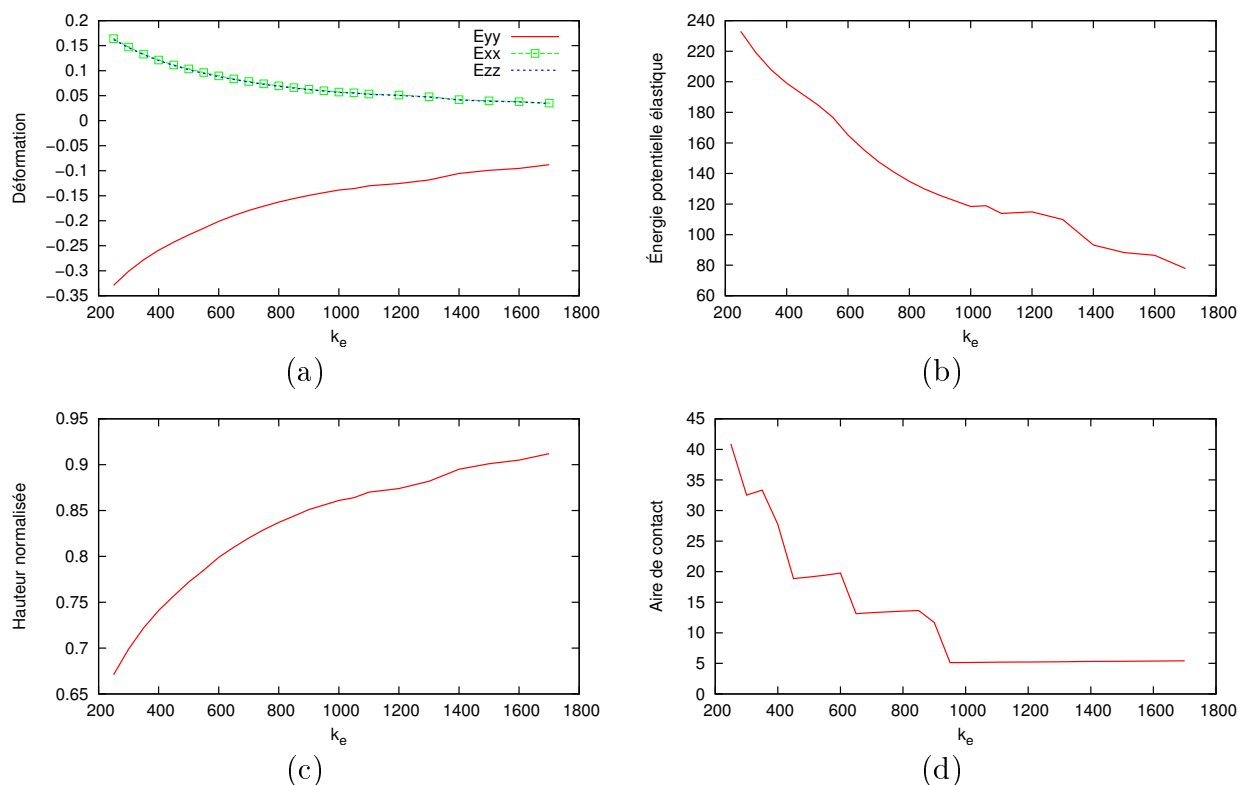


FIG. 3.12 : comportement de l'objet en fonction du coefficient d'élasticité k_e après contact avec un plan rigide indéformable : (a) déformation selon les trois directions de l'espace ; (b) énergie potentielle élastique ; (c) hauteur normalisée de l'objet ; (d) aire de contact avec le plan.

4.3 Discussion

Au regard des figures 3.12(a), 3.12(b) et 3.12(c) on peut remarquer des relations non linéaires pour des valeurs du coefficient d'élasticité inférieures à 900. En revanche, l'objet affiche un comportement sensiblement linéaire pour des valeurs de k_e supérieures à 900. Cela peut s'expliquer par le fait que lorsque l'objet est trop souple par rapport à la force de gravitation appliquée, il s'étale alors sur le plan en augmentant sa surface de contact. Dans ce contexte, une inhomogénéité géométrique apparaît marquée par une espèce de bourrelet au niveau de la partie inférieure. Les forces ne vont pas s'appliquer de façon homogène et des erreurs vont alors s'accumuler au cours de la simulation. Inversement,

dès que les forces internes sont suffisantes pour contrebalancer le champ de force externe ($k_e > 900$), l'aire de contact est moins importante et la géométrie de l'objet relativement linéaire.

Dans les deux cas de figure, on observe une déformation horizontale homogène - la déformation en x (ϵ_{xx}) est la même que celle en z (ϵ_{zz}) - qui est moins importante en valeur absolue que la déformation verticale (figure 3.12(a)). L'effet conjugué des contraintes géométriques résultant de la collision avec le plan et la préservation du volume peut justifier ce phénomène.

Enfin, la figure 3.12(d) montre une décroissance par palier de l'aire de contact. Lors des simulations, le pourtour de la base de l'objet s'élève progressivement lorsque la rigidité augmente. Malgré cette élévation, le nombre de facettes impliquées dans le calcul de l'aire de contact (c'est-à-dire les facettes comprises entre le plan et un seuil donné) peut rester le même ce qui explique les plateaux observés.

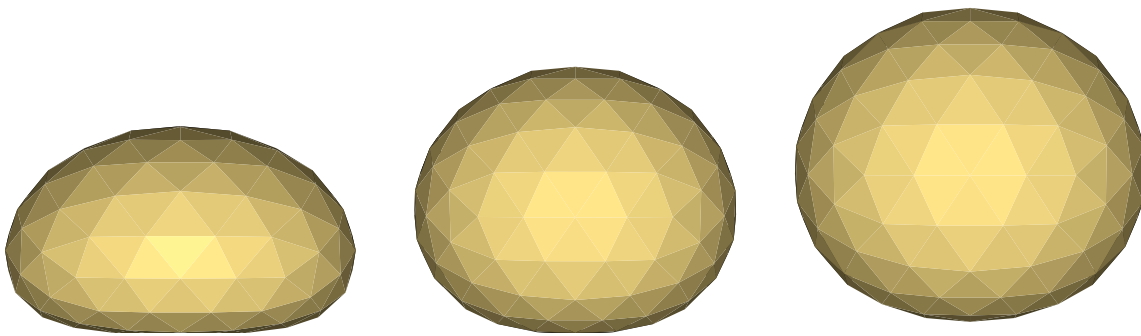


FIG. 3.13 : configurations d'équilibre de l'objet après collision avec un plan pour différentes valeurs du coefficient d'élasticité : $k_e = 250$ (objet souple, à gauche), $k_e = 1000$ (objet de rigidité intermédiaire, au milieu) et $k_e = 1700$ (objet rigide, à droite).

Cette phase expérimentale nous a permis d'évaluer qualitativement notre modèle. En particulier, nous avons étudié l'influence du coefficient d'élasticité sur la réponse mécanique d'un objet soumis à la gravitation et entrant en contact avec un plan indéformable. Les résultats obtenus montrent que ce paramètre local (appliqué sur chaque particule) permet de contrôler le comportement élastique global de l'objet. On retiendra également l'importance d'ajuster les paramètres du modèle les uns en fonction des autres (ici, le coefficient d'élasticité et le poids de la gravitation). Il serait toutefois nécessaire d'aller plus avant dans cette étude en confrontant les hypothèses avancées à des simulations réalisées

avec des maillages plus fins. Il serait également intéressant de tester l'influence d'autres paramètres tels que la viscosité.

5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons tout d'abord donné une description générale de notre approche de modélisation. Le modèle utilisé appartient à la catégorie des réseaux de particules et repose sur une méthodologie orientée objet. Il permet de manipuler différents types d'objets (élastique, musculaire et rigide) décrits par des particules surfaciques. La dynamique du système modélisé est déterminée à l'aide de forces et de contraintes appliquées sur chaque particule. Nous avons ensuite présenté les propriétés des différents objets et la résolution de deux contraintes importantes. En particulier, nous avons insisté sur le raccordement entre objets élastiques et rigides puisqu'il joue un rôle fondamental dans notre approche en permettant de gérer les collisions (voir chapitre 5). Finalement, nous avons expliqué de quelle manière sont décrits les objets utilisés lors des simulations. Dans le prochain chapitre, nous présenterons les différentes améliorations apportées à l'approche présentée, notamment pour tenir compte du métabolisme cellulaire.

Chapitre 4

Extension du modèle

Sommaire

1	Introduction	100
2	Étude de l'existant	100
3	Objet cellulaire	102
3.1	Elasticité et contractilité	102
3.2	Mouvement cellulaire	103
3.3	Structure protrusive et fibres d'actomyosine	104
3.4	Aire de contact	108
4	Modèle et métabolisme cellulaire	109
4.1	Bibliothèque de calculs	109
4.2	Couplage bibliothèque de calculs - modèle	112
4.3	Interactions EML - modèle	116
4.4	Exemples	121
5	Expérimentations	123
5.1	Introduction	123
5.2	Système d'EDO \Rightarrow Modèle	124
5.3	Modèle \Rightarrow Système d'EDO	128
6	Conclusion	130

1 Introduction

Au cours du chapitre précédent, nous avons présenté le modèle discret sur lequel repose les travaux de cette thèse. Ce dernier a été initialement utilisé pour simuler les mouvements respiratoires [PBP96, Pro97a] et étendu par la suite à la biologie cellulaire [PMT03]. Dans la section 2, nous présenterons ces derniers travaux et en ferons une étude critique. De cette analyse, nous dégagerons un certain nombre de limites à partir desquelles nous avons axé notre travail. Le reste du chapitre sera alors consacré aux améliorations apportées. Ainsi, nous exposerons dans la section 3 les propriétés du nouveau type d'objet implémenté et présenterons l'architecture du modèle qui en résulte. Un des principaux travaux réalisés au cours de cette thèse a été le couplage entre les objets physiques 3D décrits par le modèle et la résolution d'un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) ; la section 4 est dédiée à cette réalisation. On s'attardera notamment sur la bibliothèque de calculs permettant la résolution des EDO et les critères qui ont motivé son choix (paragraphe 4.1). Nous avons également créé un langage spécifique pour décrire d'une part un système différentiel et d'autre part, pour exprimer les transferts d'informations entre le modèle et la bibliothèque de calculs. Nous détaillerons les différents aspects mis en oeuvre aux paragraphes 4.2 et 4.3. Nous présenterons finalement les expérimentations réalisées qui montrent la faisabilité du couplage (section 5).

2 Étude de l'existant

Dans [PMT03], Promayon et al. proposent des objets-cellules comme modèles de cellules réelles. Il s'agit d'objets élastiques incompressibles définis par un maillage surfacique triangulaire. Plusieurs expériences sont réalisées. Dans un premier temps, les auteurs s'intéressent aux propriétés mécaniques des cellules. Ils utilisent notamment comme référence le protocole expérimental proposé par Hénon et al. [HLRG99] - qui consiste à déformer des globules rouges à l'aide de faisceaux optiques. L'action des faisceaux est simulée ici par l'application d'une force sur deux particules opposées du contour d'un objet-cellule. Les paramètres de simulation sont le module de la force et le coefficient d'élasticité. Les

résultats obtenus montrent que ce dernier peut être ajusté de telle façon que l'objet et le globule rouge produisent la même réaction mécanique dans un régime linéaire.

Dans un deuxième temps, l'agrégation d'une population d'objets-cellules est considérée. La diffusion d'une molécule chimioattractante, supposée linéaire, génère un gradient de concentration qui donne lieu à un champ de forces externes exercé sur les objets. Ces derniers possèdent également un mouvement brownien et sont répartis selon deux types qui diffèrent par leur capacité à répondre aux interactions cellule-cellule. Les résultats obtenus reproduisent de façon convaincante la réorganisation collective de cellules et leur tri.

L'approche proposée dans [PMT03] permet non seulement d'obtenir des résultats probants d'un point de vue qualitatif mais apporte également des informations quantitatives. Néanmoins, un certain nombre de limites semblent évidentes :

- un objet cellule est modélisé comme un objet élastique. Or, une cellule possède des propriétés qui lui sont propres c'est-à-dire des caractéristiques que ne partagent pas forcément un objet élastique quelconque (par exemple, le mouvement brownien).
- Le milieu intracellulaire est ignoré (réactions biochimiques) alors qu'il joue un rôle fondamental dans le cas des mouvements et des déformations des cellules (voir chapitre 1).
- Les phénomènes sous-jacents à la motilité ne sont pas considérés (protrusion, rétraction, ...).
- La gestion des contacts. Le principe ici consiste à lister des paires de facettes triangulaires qui s'intersectent et à créer des liens entre elles. Ainsi, pour une paire donnée, les triangles sont assemblés particule à particule par l'intermédiaire de ressorts. Plusieurs inconvénients apparaissent : (1) le fait d'ajouter des ressorts peut introduire des phénomènes d'instabilité et ainsi ajouter de l'énergie supplémentaire dans le système ; (2) le glissement/roulement des objets est interdit ; (3) contraindre des facettes à se superposer peut entraîner des artefacts de comportement.
- Les interactions cellule-substrat ne sont pas prises en compte alors qu'elles occupent une place déterminante dans la migration cellulaire (voir chapitre 1, section 3).

C'est sur la base de ces limites que vient s'ancrer ce travail de thèse. La suite de ce chapitre est ainsi dédié aux différentes améliorations que nous avons apportées, exception

faite de celles concernant la gestion des contacts qui feront l'objet du prochain chapitre.

3 Objet cellulaire

Une cellule présente des caractéristiques qui lui sont propres telles que la rigidité, l'adhésion, les forces de locomotion ou bien encore la réponse à des signaux environnementaux (voir chapitre 1). Dans l'objectif de disposer d'un cadre bien défini pour rendre compte de ces propriétés, nous avons implémenté un nouveau type d'objet : l'objet cellulaire. Cet objet vient hériter des propriétés des objets musculaires et élastiques. Le diagramme de classes UML simplifié résultant est donné à la figure 4.1. De par cette démarche, une cellule est une entité bien définie au sein de notre modèle. Dans cette section, les propriétés de l'objet-cellule sont exposées.

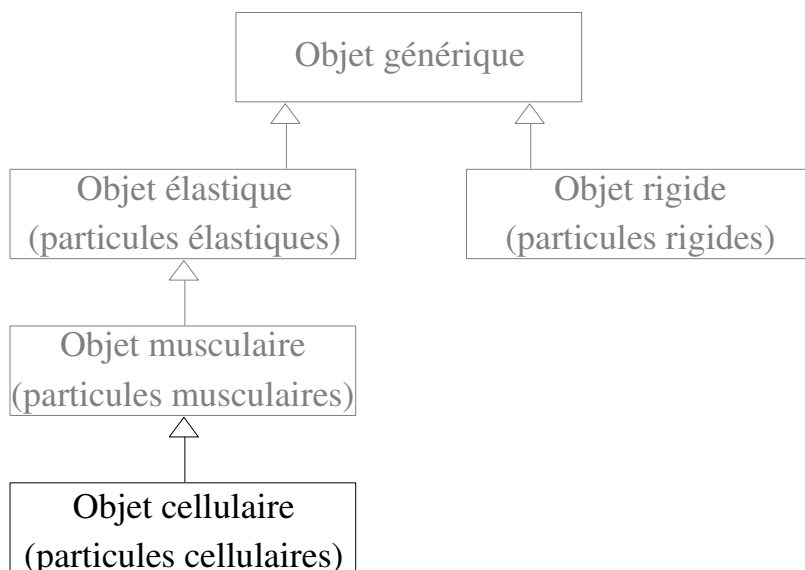


FIG. 4.1 : diagramme de classes simplifié des différents objets du modèle. L'objet cellulaire hérite des propriétés des objets musculaires et élastiques.

3.1 Elasticité et contractilité

L'objet cellulaire représente une extension des objets élastiques et musculaires. Il en possède donc leurs caractéristiques. Grâce au principe de force à mémoire de forme, un

objet-cellule présente des propriétés d'élasticité (voir chapitre 3, paragraphe 3.2.1). Il est reconnu que la rigidité d'une cellule peut varier. Par exemple, un fibroblaste présente un module d'élasticité de l'ordre de $10kPa$ [RJR99] tandis qu'une cellule endothéliale affiche un module d'élasticité environ égal à 10^2Pa [KLH*03]. Dans le modèle, il est possible de rendre compte d'un tel phénomène en faisant varier la valeur du coefficient d'élasticité k_e .

Un objet-cellule constitue un objet déformable dont le volume va rester constant lorsque des déformations vont avoir lieu. Il va ainsi répondre élastiquement à l'application de forces, se déformer puis recouvrer sa forme initiale lorsque les forces auront cessé de s'exercer. Notons cependant qu'il est possible de s'affranchir de cette contrainte de volume constant. Pour cela, il suffit simplement de mettre à jour un booléen dans le fichier *pml* décrivant l'objet.

Finalement, un objet-cellule possède des propriétés contractiles (voir chapitre 3, paragraphe 3.2.2) qui vont jouer un rôle important par l'intermédiaire de sa population de fibres (paragraphe 3.3).

3.2 Mouvement cellulaire

Conformément à l'approche proposée dans [PMT03], le mouvement d'un objet-cellule dépend d'une composante aléatoire et d'une composante directe en réponse à un gradient de molécules.

Mouvement dirigé

Chaque objet-cellule est soumis à un champ de forces qui reproduit la diffusion d'une molécule chimioattractante. Cette diffusion génère un gradient de concentration (par exemple, le gradient d'AMPc chez *Dictyostelium discoideum*) qui donne lieu à une force \mathbf{F}_{att} agissant sur toutes les particules de l'objet. La position de la molécule chimioattractante, \mathbf{S} , constitue une cible que l'objet-cellule va s'efforcer d'atteindre en suivant la direction \mathbf{D} , donnée par :

$$\mathbf{D} = \mathbf{X}_c - \mathbf{S}$$

avec \mathbf{X}_c le centre géométrique de l'objet. \mathbf{F}_{att} est finalement calculée de la manière suivante :

$$\mathbf{F}_{att} = k_{att} \frac{\mathbf{D}}{\|\mathbf{D}\|}$$

où k_{att} représente le coefficient d'attraction (figure 4.2(a)).

On peut remarquer qu'il ne s'agit pas à proprement parler d'un gradient de concentration mais que ce dernier est simulé en utilisant simplement un centre de diffusion. En revanche, il sera réellement question de gradient dans les travaux présentés au chapitre 6.

Mouvement brownien

Fort des observations montrant que les cellules possèdent un mouvement brownien [SF94, MG96], une composante aléatoire a été introduite dans la dynamique de chaque objet-cellule. La méthode consiste à déterminer une direction constante pendant un certain temps de latence t_{alea} , calculé comme suit :

$$t_{alea} = -p \times \log(1 - r)$$

où p est une constante traduisant la persistance et r un nombre aléatoire compris entre 0 et 1. Notons que le paramètre p peut être différent d'un objet-cellule à un autre. Lorsque le temps de latence est écoulé, la trajectoire est déviée d'un angle θ généré aléatoirement, compris entre 0 et 2π . Cette direction aléatoire permet au final de déterminer une force \mathbf{F}_{alea} qui est pondérée par un coefficient k_{alea} . Elle est appliquée sur chaque particule de l'objet cellulaire. Dans nos travaux cette force est planaire mais pourrait être aisément étendue à trois dimensions.

3.3 Structure protrusive et fibres d'actomyosine

Généralement le mouvement cellulaire peut se décomposer en quatre étapes : protrusion, attachement au substrat, translocation du corps cellulaire et détachement de l'arrière de la cellule (voir chapitre 1, section 3). (1) En réponse à un gradient de concentration, des protrusions du front avant de la cellule vont avoir lieu, lesquelles prennent la forme de lamellipode, filopode ou pseudopode. Ces structures protrusives sont très dynamiques et contiennent un dense réseau de filaments d'actine. En revanche, dans le reste de la cellule les filaments d'actine s'assemblent en faisceaux ou fibres de stress qui interagissent avec des molécules de myosine. (2) Les protrusions adhèrent au substrat au niveau de contacts focaux. Ces derniers facilitent les interactions cellule-substrat et permettent aux cellules

d'exercer des tractions sur le substrat. (3) Ensuite, les filaments d'actomyosine (ancrés aux contacts focaux) se contractent à l'avant de la cellule et poussent le corps de la cellule vers la protrusion. La cellule est alors polarisée. (4) Finalement, les contacts adhésifs à l'arrière de la cellule sont supprimés permettant le mouvement de la cellule.

Nous avons tenu compte de ces observations dans notre modèle. Chaque objet-cellule est doté d'une structure protrusive définie par un ensemble de n particules, n étant un paramètre défini par l'utilisateur. Ce paramètre permet de simuler différents types de structure protrusive : une petite valeur donnera naissance à une sorte de cylindre représentant de ce fait un filopode. À l'inverse, une valeur importante engendrera plutôt une structure en forme de lamelle modélisant ainsi un lamellipode. Ces n particules génèrent des fibres actives simulant des filaments d'actomyosine. Une force est exercée sur les particules de chaque fibre avec la même intensité mais dans des directions opposées.

Les paragraphes suivants expliquent les quatre aspects sur lesquels reposent notre méthode, laquelle est illustrée à la figure 4.2.

Fibres potentielles

Des fibres potentielles sont considérées entre les particules de la structure protrusive et les autres particules (figure 4.2(b)). Il s'agit ici de calculer et stocker le vecteur associé à chacune d'entre elles.

Sélection/Création

À partir des fibres potentielles, une sélection est effectuée à partir d'un seuil γ qui contrôle l'alignement d'une fibre donnée selon le gradient de concentration \mathbf{D} . Sa valeur dépend de l'objectif de modélisation recherché : un filopode contient un faisceau étroit de longs filaments d'actine orienté dans la direction de protrusion [Sma88] alors que le réseau de fibres d'actine formant les lamellipodes est orienté à environ 45° dans la direction de protrusion [SHA95]. Soient $P_i P_j$ une fibre donnée et α_{ij} l'angle formé entre le vecteur associé à cette fibre et \mathbf{D} . Le processus de sélection se traduit comme suit : si $\alpha_{ij} < \gamma$ alors une fibre musculaire est créée entre les particules P_i et P_j (figures 4.2(c) et 4.2(d)).

Activation

Chaque fibre musculaire créée exerce une force de même intensité mais de direction opposée sur ses extrémités. Son activité va dépendre des conditions d'attachement des particules (voir les simulations réalisées dans le chapitre 6, section 3).

Mise à jour

À chaque pas de temps, la structure protrusive est mise à jour. Il s'agit alors de supprimer les particules ne donnant pas naissance à une fibre et celles qui sont trop isolées, l'idée étant de modéliser un faisceau d'actomyosine relativement compact. Ce processus de suppression est suivi d'une phase de croissance au cours de laquelle les particules les plus proches du signal viennent compléter la structure protrusive. Au final, un objet-cellule est toujours polarisé et orienté vers la molécule chimioattractante (figure 4.2(e)).

L'algorithme général de la méthode est détaillé ci-dessous pour une itération (Algorithme 3).

Algorithme 3 : modélisation de la structure protrusive et des fibres d'actomyosine.

```

pour chaque particule de la structure protrusive faire
  déterminerFibresPotentielles()
  pour chaque fibre potentielle faire
    calculerAngle()
    si (angle <  $\gamma$ ) alors
      créerFibre()
    fin
  fin
fin
activerFibres()
mettreAJourStructureProtrusive()

```

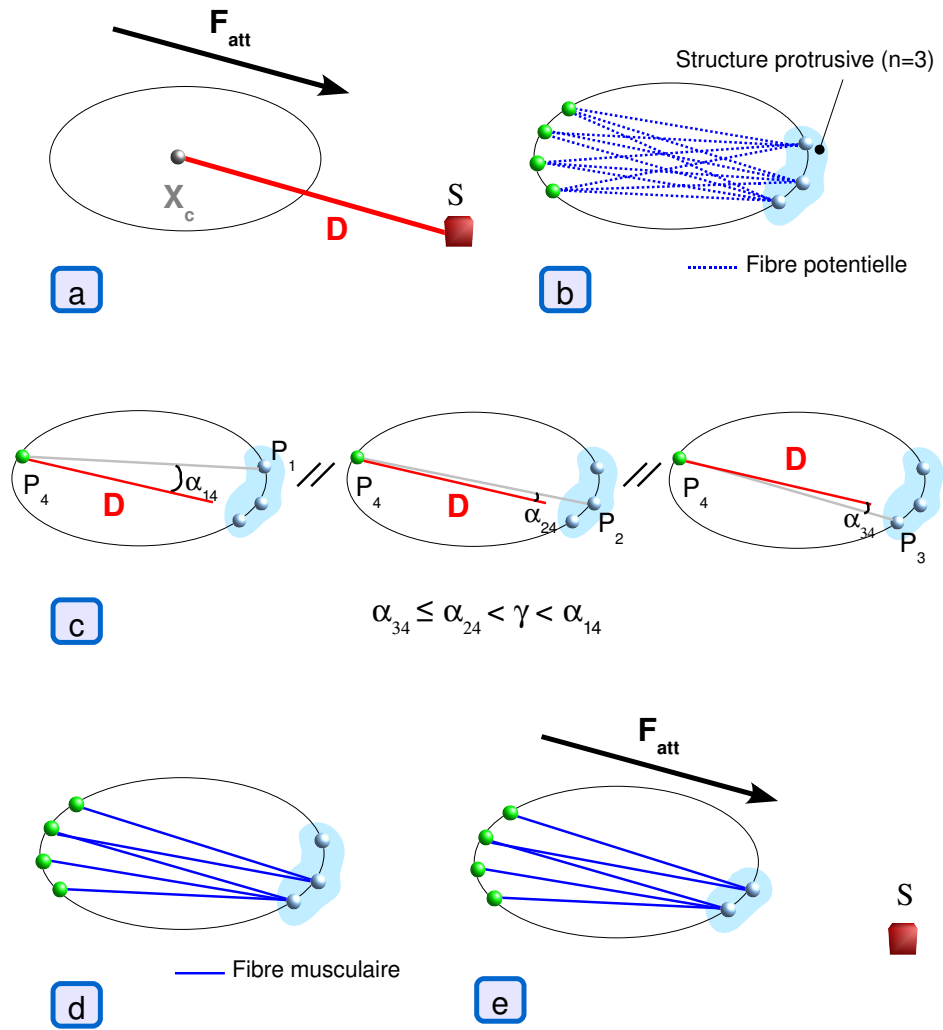


FIG. 4.2 : représentation schématique en 2D d'un objet-cellule. (a) Force d'attraction \mathbf{F}_{att} exercée par la molécule chimioattractante sur l'objet. \mathbf{D} représente le vecteur de direction calculé à partir du centre géométrique \mathbf{X}_c de l'objet et la position \mathbf{S} de la molécule ; (b) fibres potentielles entre les particules de la structure protrusive (en bleu) et les autres particules de l'objet (en vert) ; (c) processus de sélection effectué sur 3 fibres potentielles impliquant la particule P_4 (les vecteurs associés sont représentés en gris). Les fibres P_2P_4 et P_3P_4 sont conservées alors que la fibre P_1P_4 est éliminée (l'angle α_{14} formé par le vecteur $\mathbf{P}_1\mathbf{P}_4$ et \mathbf{D} est supérieur à γ) ; (d) fibres musculaires créées après le processus de sélection ; (e) mise à jour de la structure protrusive : la particule P_1 n'étant le point de départ d'aucune fibre est supprimée de la structure protrusive.

3.4 Aire de contact

Les contacts entre la cellule et le substrat jouent un rôle fondamental dans de nombreux processus biologiques et notamment dans la régulation de la survie, de la croissance et de la mort cellulaire. Des observations expérimentales suggèrent que des cellules épithéliales en culture sont capables de se diviser à la condition qu'elles aient suffisamment de contacts avec le substrat [Ass97]. Il est maintenant largement reconnu qu'il existe un lien étroit entre la survie de nombreux types de cellules et les adhésions avec la matrice extracellulaire [ARS97]. Dans certains cas par exemple, les cellules subissent une sorte de mort programmée (appelée anoikis) lorsqu'elles perdent leurs contacts avec le substrat [SRI00]. Des travaux tendent également à montrer que l'ancrage cellule-substrat influence de façon significative la morphologie d'une population de cellules in vitro [GLD05].

Dans notre approche, l'aire de contact d'un objet-cellule avec le substrat constitue une donnée disponible à tout moment. Le principe repose sur deux étapes : dans un premier temps, toutes les particules de l'objet qui sont en contact avec le substrat sont répertoriées. Dans un deuxième temps, l'aire des facettes auxquelles appartiennent les particules listées sont calculées puis sommées.

Notons \mathcal{S} le substrat et Ω un objet-cellule constitué de n particules et m facettes. Nous considérons ici que \mathcal{S} est représenté par un plan infini de composante nulle en y . Ainsi, l'ensemble \mathcal{C} des particules P_i en contact avec le substrat est donné comme : $\mathcal{C} = \{P_i / y_i < \epsilon, i \in [1 \dots n]\}$; ϵ est un paramètre qui dépend de la résolution du maillage.

Nous construisons ensuite l'ensemble \mathcal{F} comprenant les facettes F_j ($j \in [1 \dots m]$) dont tous les sommets appartiennent à \mathcal{C} .

Finalement, l'aire de contact est donnée comme la somme de l'aire de chaque facette F_j appartenant à l'ensemble \mathcal{F} :

$$\text{aire de contact} = \sum_{\mathcal{F}} \text{aire}(F_j)$$

4 Modèle et métabolisme cellulaire

4.1 Bibliothèque de calculs

Pour que l'intégration de la bibliothèque de calculs réponde au mieux à nos objectifs, nous nous sommes donné les critères de sélection suivant : robustesse, fiabilité, exhaustivité et portabilité. Notre démarche a consisté dans un premier temps à répertorier un certain nombre de bibliothèques puis, dans un deuxième temps, à étudier leur comportement vis-à-vis des critères retenus.

- **Robustesse** : le critère de robustesse est un critère essentiel compte tenu du fait que les données en sortie de la bibliothèque de calculs peuvent constituer des variables du modèle. Or, il est primordial qu'une simulation puisse être reproductible c'est-à-dire que le même jeu de paramètres conduise invariablement au même résultat.
- **Fiabilité** : il s'agit d'un critère général qui englobe deux notions. Il est tout d'abord important qu'une documentation fournie soit disponible de manière à ce que l'intégration de la bibliothèque et son utilisation soient facilitées. Ensuite, on désire disposer d'une bibliothèque pour laquelle des mises à jour régulières sont effectuées.
- **Exhaustivité** : par ce critère on s'assure que la bibliothèque sélectionnée apporte de nombreuses routines pour la résolution de systèmes différentiels ordinaires. Cependant, on souhaite disposer d'une bibliothèque couvrant également d'autres domaines pour, à terme, étendre son implication dans notre approche (notamment compléter la bibliothèque d'algèbre linéaire utilisée jusqu'alors).
- **Portabilité** : le modèle a été développé de manière à satisfaire ce critère. Il paraît donc important d'intégrer une bibliothèque en suivant cette démarche. Ainsi, la bibliothèque sélectionnée devra compiler non seulement sous linux mais également sous d'autres plateformes.
- **Langage/accessibilité** : la bibliothèque doit impérativement être programmée en C/C++ et constituer un logiciel libre ce qui nous assure le droit de l'utiliser, de la modifier et de la redistribuer. Notons que notre critère n'exige pas de licences GNU GPL (*GNU General Public License*) ou GNU LGPL (*GNU Lesser General Public License*) - plus contraignantes, notamment en termes de droits de redistribution -

même si l'utilisation de l'une ou l'autre sera un plus appréciable. Lorsqu'on utilise un logiciel libre et si la base d'utilisateurs est importante, on peut alors espérer rencontrer peu de défauts de programmation.

Nous avons ainsi répertorié différentes bibliothèques de calculs pour lesquelles la caractéristique principale est de fournir des méthodes pour la résolution de systèmes d'EDO. Nous les listons ici en essayant de dégager pour chacune d'entre elles ses performances au regard des critères définis. Notons que notre évaluation se base souvent sur des informations disponibles a priori.

- **Matpack** (<http://www.matpack.de/>) : cette bibliothèque est écrite en C++ et disponible sous la licence GNU GPL à l'exception de la documentation et des articles présents sur le site. Matpack fournit, entre autres, des routines pour la résolution de systèmes différentiels. Elle couvre divers domaines (mathématiques numériques, physique, ...) et met à disposition certains outils (par exemple, la visualisation de données). Néanmoins, peu de routines sont disponibles pour la résolution d'EDO. Cette bibliothèque tourne sur plusieurs plateformes et la dernière version disponible date du mois d'octobre 2006. Enfin, compte tenu de sa renommée, Matpack est supposée robuste.
- **MuPAD** (<http://www.sciface.com/>) : MuPAD est un logiciel de mathématiques formelles créé par l'université de Paderborn (Allemagne) et développé en collaboration avec la société SciFace. Cette bibliothèque possède de nombreux champs d'application et permet notamment la résolution de systèmes d'EDO. Le langage de MuPAD possède une syntaxe de type Pascal et une licence est nécessaire pour son utilisation (une licence provisoire de 30 jours est accordée pour l'évaluer). MuPAD est régulièrement développée et considérée a priori comme étant robuste.
- **GSL** (*GNU Scientific Library*) (<http://www.gnu.org/software/gsl/>) : il s'agit d'un logiciel libre sous la GNU GPL, programmé en langage C. Une large documentation est disponible et les mises à jour sont fréquentes (la dernière date de septembre 2007). Pour résoudre des systèmes d'EDO, de nombreuses méthodes sont disponibles. De plus, conformément à nos attentes, GSL couvre également de nombreux autres sujets (algèbre linéaire, vecteurs et matrices, interpolation, etc). Cette bibliothèque peut tourner sur plusieurs plateformes. Elle présente également l'avantage d'être facile à

compiler et de ne dépendre d'aucun package. Ayant été testée, on peut affirmer que cette bibliothèque répond au critère de robustesse.

- **Geometric Tools** (<http://www.geometrictools.com/>) : cette bibliothèque est couverte par la GNU LGPL. Elle est de plus écrite en C++ et traite de nombreux sujets dont l'analyse numérique. On peut toutefois regretter que cette bibliothèque soit à dominante géométrique. Sa documentation est abondante et la dernière version récente (août 2007). Elle répond également au critère de robustesse.

Le tableau 4.1 résume les performances des bibliothèques susnommées au vu des critères définis.

	Matpack	MuPAD	GSL	Geometric Tools
Robustesse	+++	+++	+++	+++
Fiabilité	+	++	+++	++
Exhaustivité	++	+++	+++	++
Portabilité	++	+++	+++	+++
Langage/accessibilité	+++	+	+++	+++

TAB. 4.1 : performances des bibliothèques de calculs répertoriées en fonction des critères de sélection définis. +++ indique une adéquation maximum et + indique une faible adéquation.

Fort de l'étude réalisée, nous pouvons dire que Matpack se comporte correctement au regard de l'ensemble de nos critères, exception faite de la fiabilité. Cette bibliothèque a en effet été jugée peu fiable dans la mesure où ses mises à jour semblent arrêtées. Quant à Mupad, elle présente la propriété rédhitoire d'être programmée en Pascal ce qui va à l'encontre de l'un de nos principaux critères. En ce qui concerne la bibliothèque Geometric Tools, ses performances sont assez homogènes. C'est ainsi que nous l'avons adoptée dans un premier temps avant de lui préférer GSL en particulier parce que cette dernière propose davantage de routines pour la résolution de systèmes d'EDO et couvre de plus nombreux champs d'application. De plus, cette bibliothèque est mise à jour régulièrement, proprement programmée et facilement compilable ce qui nous préserve, a priori, de difficultés supplémentaires lors de l'intégration. Qui plus est, il s'agit d'un logiciel libre qui adopte

la licence GNU GPL et qui offre une très bonne alternative aux *Numerical Recipes*.

4.2 Couplage bibliothèque de calculs - modèle

4.2.1 Introduction

La biologie cellulaire constitue un domaine complexe dans lequel tout phénomène biologique ne peut être considéré comme le résultat d'un seul mécanisme mais plutôt comme l'interaction de plusieurs d'entre eux. À cet égard, la motilité cellulaire constitue un parfait exemple. En effet, comprendre son fonctionnement nécessite la prise en compte non seulement de mécanismes chimiques mais également de mécanismes physiques : de leur couplage va dépendre le comportement motile des cellules. Dans la section 3 du premier chapitre, nous avons notamment expliqué que la migration cellulaire était initiée par la protrusion de la membrane située à l'avant de la cellule. Ce processus d'extension est la conséquence de forces générées par la polymérisation de l'actine qui elle-même, résulte d'une cascade de signalisation. Quant au détachement de l'arrière de la cellule par exemple, il nécessite la rupture des attachements cellule-substrat ; processus qui implique la contraction de filaments d'actine associés à la myosine.

D'un point de vue mécanique, il est admis que de nombreux mécanismes chimiques influencent le comportement des cellules [AA91] (par exemple, le remodelage du cytosquelette, la phosphorylation). Notamment, dans le cas des déformations des cellules, le réseau de régulation métabolique est à l'origine de forces mécaniques qui vont s'appliquer sur la membrane des cellules [Boa02].

Fort de ces remarques, on désire combiner au sein de notre simulateur cellulaire des mécanismes physiques et chimiques pour rendre compte des déformations et/ou des déplacements des cellules. Plus précisément, on veut coupler un système différentiel avec le modèle (par modèle on entend ici l'ensemble des objets de différentes classes), de manière à établir une relation explicite entre des mécanismes chimiques hébergés par la cellule et la dynamique de ses déplacements et/ou déformations. L'objectif principal est de permettre un transfert d'informations dans deux directions. D'une part, les propriétés des particules et/ou des objets peuvent dépendre de variables dynamiques contrôlées par le système différentiel. D'autre part, les propriétés des particules et/ou des objets du modèle peuvent influencer la dynamique des mécanismes moléculaires encodés dans le système

d'EDO. La suite de ce paragraphe est consacré à la présentation du formalisme qui rend possible la description de ces interactions.

4.2.2 Langage EML et système différentiel

Il existe des applications permettant de décrire une écriture mathématique dont la plus connue et utilisée est certainement MathML. Ce langage de balises a pour principal objectif de traiter des mathématiques sur le web en assurant à la fois un rendu de présentation et de contenu. Notre approche consiste à se positionner à un niveau de complexité moindre tout en reprenant certains fondements de MathML. On se propose ainsi de mettre en place un langage dédié à l'écriture de systèmes différentiels accessible pour des personnes non expertes (contrairement à MathML qui est un langage assez verbeux dont l'utilisation s'avère délicate). On veut donc pouvoir créer facilement des équations à partir d'une syntaxe simple et permettre une identification rapide des données. On désire également faire référence à des variables ou à des équations et créer des liens entre le système décrit et le modèle. Enfin, on souhaite disposer de documents lisibles par l'humain sur la base d'un langage offrant des possibilités d'extension. C'est cette extensibilité qui donnera la possibilité à l'utilisateur de définir des fonctions nouvelles ainsi que d'autres symboles.

Notre formalisme est basé sur un langage XML définissant ce que nous avons appelé l'*Equations Markup Language* (EML). L'extensibilité est une propriété principale du langage XML comme son nom l'indique (*eXtensible Markup Language*); il est ainsi possible de déclarer et d'utiliser de nouvelles données. En même temps, les règles régissant sa grammaire et sa syntaxe lui confèrent une structure de document régulière qui facilite le traitement automatique et la prise en charge de nombreux documents. EML repose sur des règles de syntaxe et de grammaire héritées en tant qu'application XML et utilise un schéma XML qui assure la validité de la structure des documents. On dispose ainsi de documents lisibles par l'humain pouvant être manipulés aisément et qui permettent l'extension des informations traitées.

En parallèle, une bibliothèque *Equations* a été développée en C++, basée sur une ap-

proche orientée objet. De cette manière, il nous est permis de transformer un document EML statique en un ensemble d'objets C++ manipulables par programmation. Cette bibliothèque fait appel à Apache Xerces-C pour générer, manipuler et valider nos documents XML. Elle est notamment compatible avec les compilateurs GCC sous Unix. Dans la suite de cette partie, nous présentons successivement la bibliothèque *Equations* puis le langage EML.

Bibliothèque *Equations*

Dans notre approche, un système différentiel se compose d'une ou plusieurs équations. Une équation est une opération caractérisée par un opérateur qui relie deux opérandes. Ainsi, la bibliothèque *Equations* présente trois classes principales : *OdeSystem*, *Ode* et *Operation*. La figure 4.3 donne l'organisation orientée-objet correspondante.

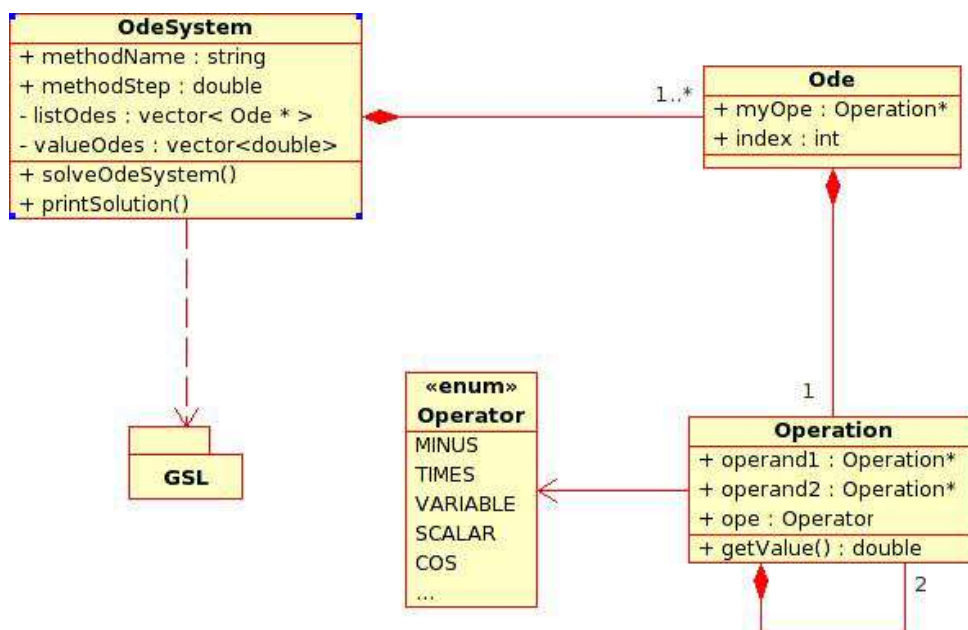


FIG. 4.3 : diagramme de classes UML simplifié d'un système différentiel.

La classe **OdeSystem** est formée par l'ensemble des équations. Elle possède également comme attributs :

- le nom d'un algorithme de résolution parmi ceux proposés par GSL (*methodName*) ;
- le pas de calcul (*methodStep*).

La principale méthode présente dans cette classe assure la résolution des différentes équations. Pour ce faire, elle fait appel à la bibliothèque GSL en précisant : le pas de temps du modèle, le pas de calcul et le nom de l'algorithme de résolution. Les solutions des différentes équations sont alors stockées dans cette classe. Plusieurs autres méthodes sont implémentées dont celle permettant d'afficher les solutions des équations.

La classe **Ode** comprend les différentes propriétés d'une équation. Deux attributs sont notamment présents :

- l'opération qui la définit (*myOpe*) ;
- un indice qui permet de l'identifier de manière unique au sein du système différentiel (*index*).

La classe **Operation** possède plusieurs attributs :

- deux opérations (*operand1* et *operand2*) ;
- un opérateur (*ope*), qui relie *operand1* et *operand2*. Différents opérateurs sont pris en compte dont la liste peut être facilement complétée (*enum Operator*).

Cette classe joue un rôle clef puisqu'elle permet de déterminer la valeur d'une opération en procédant de manière récursive. Il s'agit de calculer les valeurs de *operand1* et *operand2* avant d'appliquer l'opérateur.

Langage EML

Les équations sont décomposées récursivement en éléments imbriqués. Plus généralement, une équation peut être assimilée à un arbre dont la racine est un opérateur et ses deux enfants les opérands. Les noeuds terminaux dans l'arbre représentent des objets mathématiques de base tels que des scalaires ou des variables. Quant aux noeuds internes, ils appartiennent à une sous-expression de l'expression entière. Par exemple, un noeud interne peut représenter l'application d'une fonction sur plusieurs arguments, représentés par des noeuds terminaux (figures 4.4 et 4.5). Les différents éléments EML nécessaires pour traduire un système d'EDO sont présentés ci-dessous.

odeSystem. L'élément *odeSystem* est la racine du document XML. Il comprend un

ou plusieurs sous-éléments *ode*, chacun décrivant une équation. Le dernier sous-élément, *method*, renseigne sur la résolution du système. Il possède deux attributs : (i) le nom de l'algorithme de calcul et (ii) le pas de temps.

ode. L'élément *ode* contient principalement trois sous-éléments. Le premier est l'opérateur à appliquer, les deux autres sous-éléments - *operand1* et *operand2* - étant les opérations. L'élément *ode* possède deux attributs : (i) un indice et (ii) la valeur de la condition initiale.

operator. Il existe deux façons d'utiliser l'élément *operator*. Dans un cas, il permet d'exprimer une fonction qui s'applique à deux opérandes. Par fonction, on désigne les opérations et les fonctions mathématiques de base. Il s'agit ici d'un opérateur binaire suivi par exactement deux sous-éléments. La position des enfants dans l'arbre est alors significative car elle indique, dans l'ordre, les arguments de la fonction (figure 4.5). Dans un autre cas, l'élément *operator* est qualifié d'unaire et n'est alors suivi que par un sous-élément.

operand. Dans le cas basique, l'élément *operand* (1 ou 2) représente un noeud terminal de l'arbre et désigne généralement une variable ou un scalaire. Deux sous-éléments interviennent : le premier donne l'opérateur dont la valeur est précisée à l'aide de l'élément *value* qui le suit. La figure 4.4 illustre ce cas de figure.

Dans un cas plus complexe, l'élément *operand* (1 ou 2) peut représenter une opération à part entière qui donne lieu à une imbrication d'éléments. À ce titre, le premier sous-élément est l'opérateur à appliquer, les autres sous-éléments sont les arguments. Un exemple est donné à la figure 4.5.

4.3 Interactions EML - modèle

Dans notre approche, un système d'EDO est résolu en parallèle de la dynamique des objets modélisés. Un échange d'informations dans deux directions est ainsi permis à chaque pas de temps grâce à la bibliothèque *Equations*. Le principe est alors le suivant : la bibliothèque *Equations* transmet les données du système différentiel à la bibliothèque

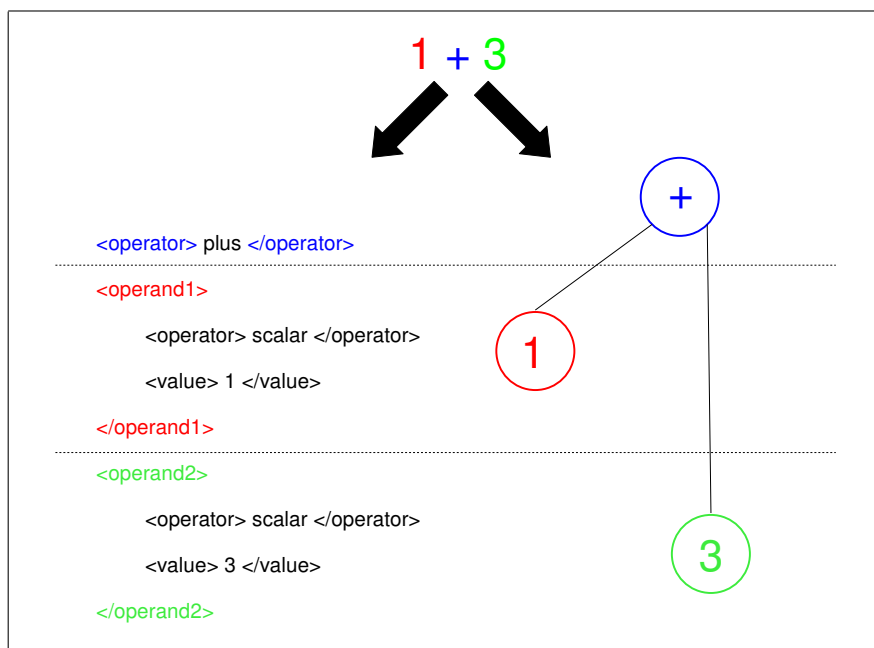


FIG. 4.4 : codage de l'expression $1 + 3$ et représentation arborescente correspondante. Dans cet exemple, les éléments *operand1* et *operand2* sont des noeuds terminaux de l'arbre arithmétique.

de calculs et reçoit en retour les solutions des différentes équations. Ces données sont alors appliquées (modulo une éventuelle opération) aux propriétés du modèle. Toutefois, ce schéma peut être complété en amont d'un transfert d'informations du modèle vers le système différentiel. En effet, il est possible d'utiliser n'importe quelle propriété du modèle comme variable du système différentiel. C'est à la bibliothèque *Equations* qu'il incombe alors de récupérer les propriétés concernées pour les transmettre à la bibliothèque de calculs.

Bibliothèque *Equations*

Le couplage s'exprime à travers un ensemble de **liens** caractérisés par une **opération** et la propriété d'une ou plusieurs **cibles**. Toute particule d'un objet ou l'objet lui-même peut constituer une cible. Il est possible, par exemple, d'utiliser le volume d'un objet ou la force élastique exercée sur une particule. Ainsi, la classe *Operation* est complétée et quatre classes supplémentaires sont implémentées : *OdeToModel*, *ModelToOde*, *Link* et *Target*. Le diagramme UML correspondant est donné à la figure 4.6.

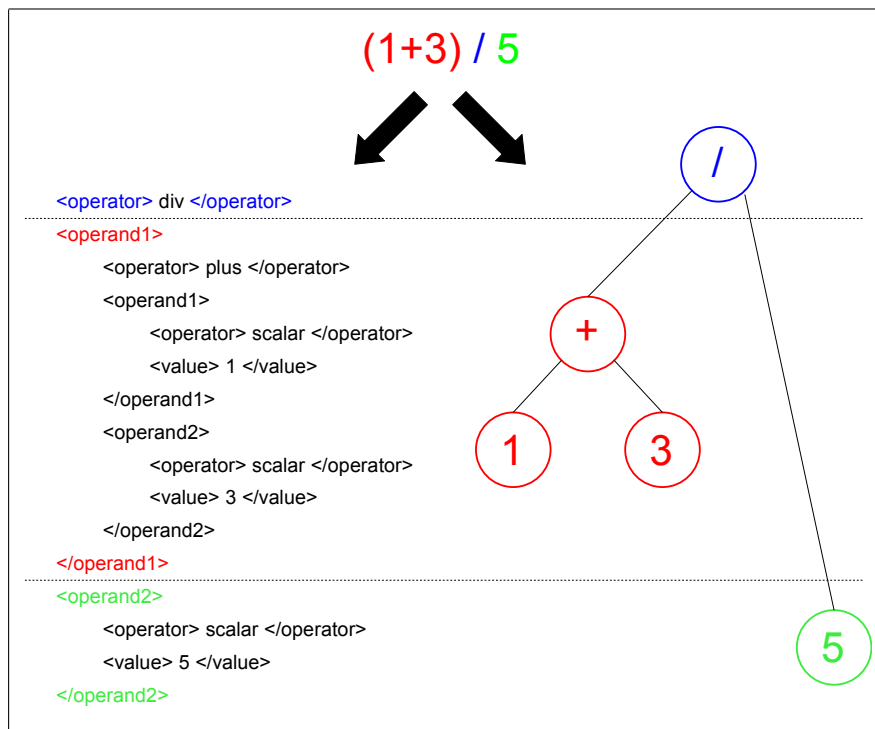


FIG. 4.5 : traduction de l'expression $(1 + 3)/5$ avec le langage EML et représentation arborescente correspondante. Ici, l'élément *operand1* (en rouge) traduit une sous-expression de l'expression entière. Notons que la représentation d'une expression nécessite d'analyser la priorité des opérateurs.

La classe **Link** se compose de trois attributs permettant de traduire le couplage :

- une opération (*myOpe*) permettant éventuellement d'ajouter un transfert de données entre le système et le modèle ;
- une cible (*myTarget*), c'est-à-dire la propriété du modèle visée par l'opération ;
- un opérateur (*opeLink*) définissant une relation (d'un point de vue mathématique) entre l'opération et une équation donnée dans le cas d'un transfert d'informations du modèle vers le système.

Notons également la présence de deux autres attributs qui renseignent sur le type de transfert d'informations.

La classe **Operation** précédemment définie est complétée afin de rendre compte d'un transfert d'informations du modèle vers le système différentiel.

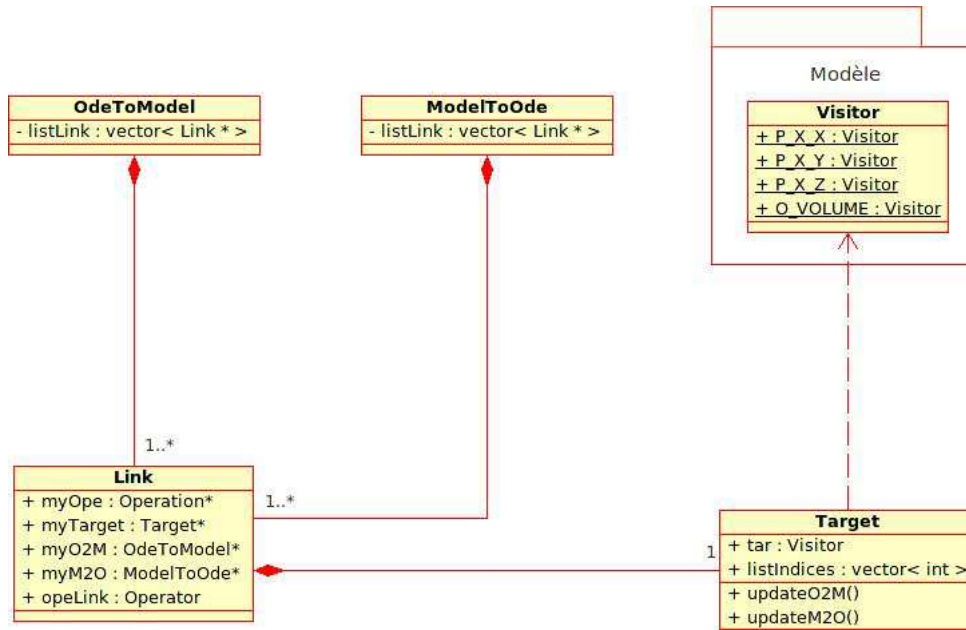


FIG. 4.6 : diagramme de classes UML simplifié de l'échange de données entre un système différentiel et le modèle.

La classe **Target** occupe une place importante car elle est responsable de l'échange de données avec le modèle. À cet égard, deux attributs sont présents :

- une cible (*tar*). La classe Visitor (qui appartient au modèle et n'est pas le résultat de ce travail de thèse) permet de "visiter" les différentes entités du modèle (objets et particules notamment) et autorise l'accès à leurs propriétés. Par exemple, le visiteur $P_X_Y[4]$ dénote la composante y de la position de la particule d'indice 4. Les visiteurs peuvent être aisément complétés suivant les besoins ;
- l'indice des cibles impliquées (*listIndices*).

Cette classe dirige l'ensemble des transferts par l'intermédiaire de deux méthodes permettant :

- d'attribuer la valeur d'une opération à une cible donnée, dans le cas d'un transfert du système d'équations vers le modèle (*updateO2M()*) ;
- de préciser la valeur d'une cible et le nom de l'opérateur, dans la cas d'un transfert du modèle vers le système différentiel (*updateM2O()*).

Les classes **OdeToModel** et **ModelToOde** se composent principalement d'un en-

semble de liens qui rendent compte respectivement d'un échange de données du système différentiel vers le modèle et du modèle vers le système.

Langage EML

Pour exprimer le couplage entre le modèle et la bibliothèque de calculs, différents éléments viennent compléter le langage EML précédemment défini. Nous les détaillons ci-dessous.

odeToModel et **modelToOde**. Les éléments *odeToModel* et *modelToOde* sont composés d'un ou plusieurs sous-éléments *link*.

target. L'élément *target* se compose de deux attributs : (i) l'indice/le nom de la particule ou de l'objet considéré et (ii) la propriété visée (le nom d'un visiteur).

link. Il convient de considérer deux cas de figure quant à l'utilisation de l'élément *link*. Dans le premier cas, il apparaît comme sous-élément de *odeToModel* et traduit donc la volonté d'échanger des données du système différentiel vers le modèle. Les premiers sous-éléments qui le composent expriment alors l'opération à appliquer, le dernier sous-élément étant la cible. Dans l'opération considérée, un opérateur (nommé *ode*) permet d'impliquer une équation dont l'indice est précisé par l'élément *odeIndex*.

Dans le deuxième cas de figure, l'élément *link* est sous-élément de *modelToOde* et intervient donc dans un objectif de transfert d'informations du modèle vers le système d'équations. Ici, il possède un attribut qui permet de préciser la relation entre une équation donnée (précisée par l'élément *odeIndex*) et l'opération décrite. Cette opération - qui constitue une sous-expression de l'équation entière - fait intervenir une entité du modèle, précisée par l'élément *target*.

Finalement, le diagramme de classes simplifié des différentes classes implémentées est présentée à la figure 4.7.

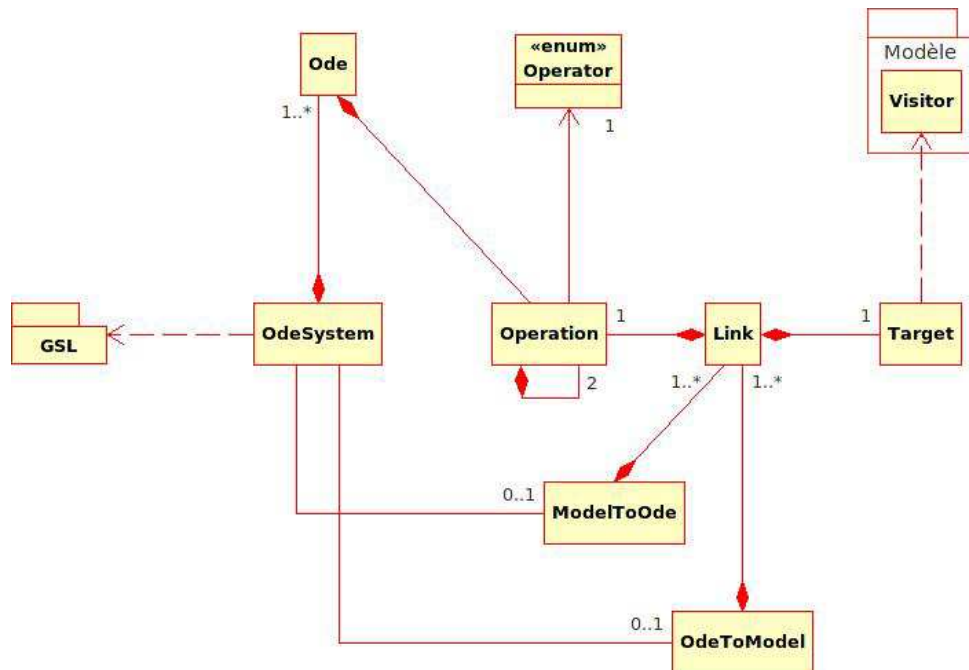
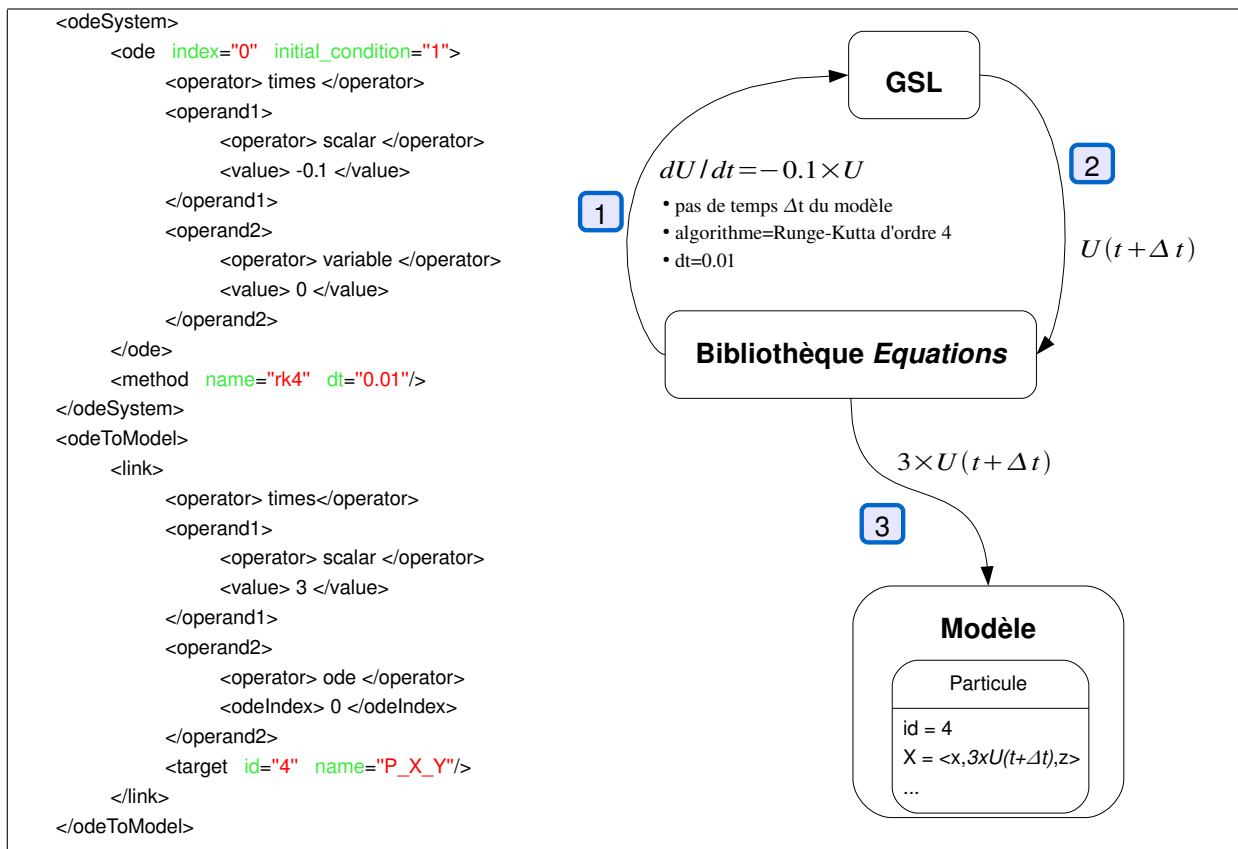


FIG. 4.7 : diagramme de classes UML simplifié du couplage modèle-bibliothèque de calculs.

4.4 Exemples

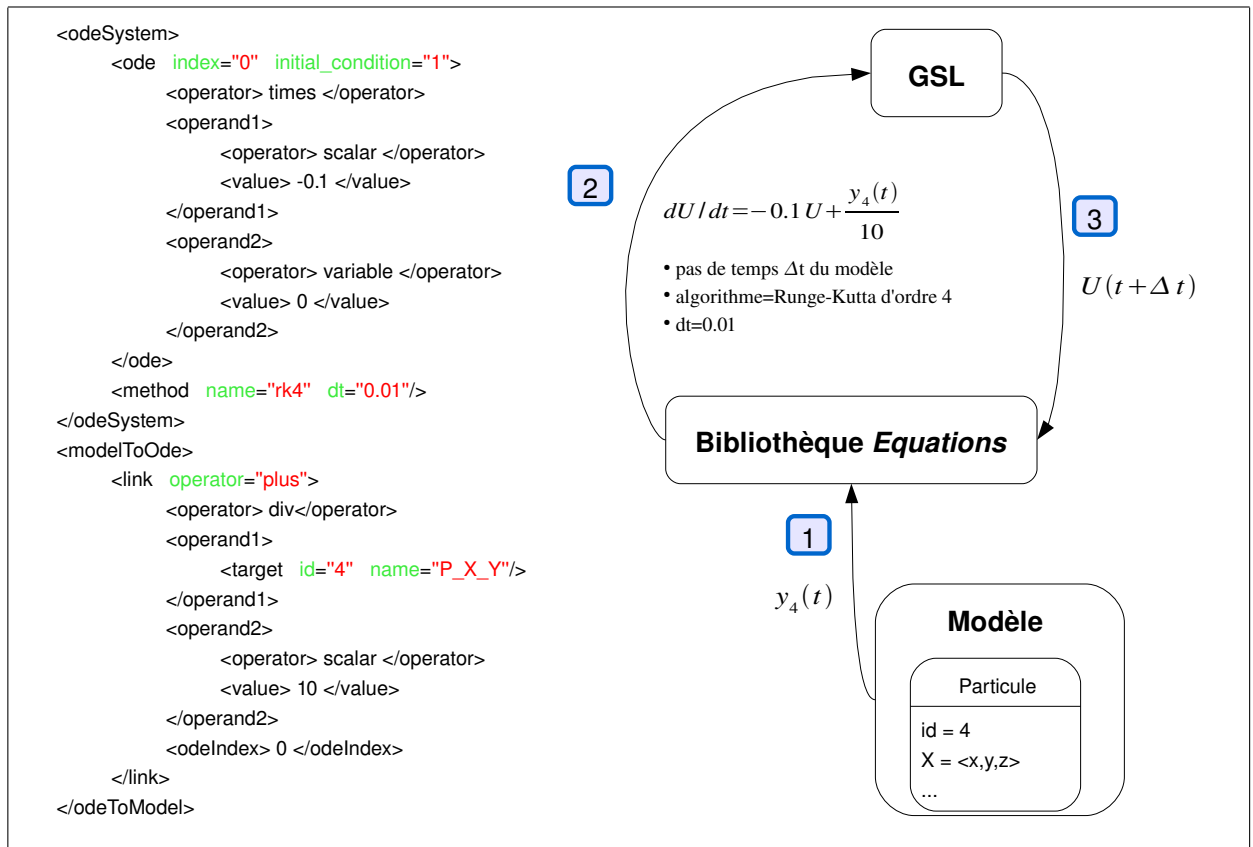
À travers deux exemples, on se propose ici d'illustrer les principes mis en évidence. Considérons tout d'abord un transfert d'informations du système différentiel vers le modèle. Dans ce cas de figure, trois évènements ont lieu successivement :

1. la bibliothèque *Equations* transmet à GSL le système différentiel, le pas de temps Δt du modèle et les paramètres de résolution que sont le nom de l'algorithme et le pas de calcul dt . Il est important de noter que le pas de calcul des EDO (interne à GSL) est indépendant du pas du modèle (il est généralement plus petit pour éviter les problèmes de divergence). Ainsi, le système est avancé du temps t au temps $t + dt$ et ce, jusqu'à atteindre le temps $t + \Delta t$;
2. la bibliothèque GSL calcule et retourne la nouvelle valeur de la variable : $U(t + \Delta t)$;
3. cette valeur est finalement impliquée dans une opération dont le résultat est appliqué à la coordonnée y de la particule d'indice 4 (ici avec un facteur 3).



Considérons maintenant un transfert d'informations du modèle vers le système d'équations. Le déroulement est le suivant :

1. la bibliothèque *Equations* va récupérer la valeur de la coordonnée y de la particule numéro 4 du modèle, laquelle est impliquée dans une opération venant compléter l'équation d'indice 0 (ici une division par 10) ;
2. le système résultant est transmis à GSL ainsi que le nom de l'algorithme de résolution, le pas de calcul et le pas de temps du modèle ;
3. la solution du système est déterminée et transmise à la bibliothèque *Equations*.



Notons que l'on peut aisément envisager de combiner un échange de données dans les deux directions : du modèle vers le système et inversement (voir ci-après).

5 Expérimentations

5.1 Introduction

Dans cette section, notre objectif est de valider le couplage mis en oeuvre dans ce chapitre. Dans un premier temps, nous testons le transfert d'informations d'un système différentiel donné vers le modèle grâce à deux expériences, présentées dans le paragraphe 5.2. Dans un deuxième temps, nous montrons qu'un système d'EDO peut être influencé par le modèle à l'aide de l'expérience détaillée au paragraphe 5.3.

Pour cette phase expérimentale, nous disposons d'un objet très simple composé de 6 particules et 8 facettes triangulaires, sur lequel aucune force n'est appliquée et dont le volume n'est pas contraint (figure 4.8). Les particules sont maintenues fixées à l'exception

du point supérieur P . Lors des simulations, nous agissons sur ce point par l'intermédiaire de variables - solutions d'un système différentiel - pour solliciter l'objet en déplacement selon l'axe y .

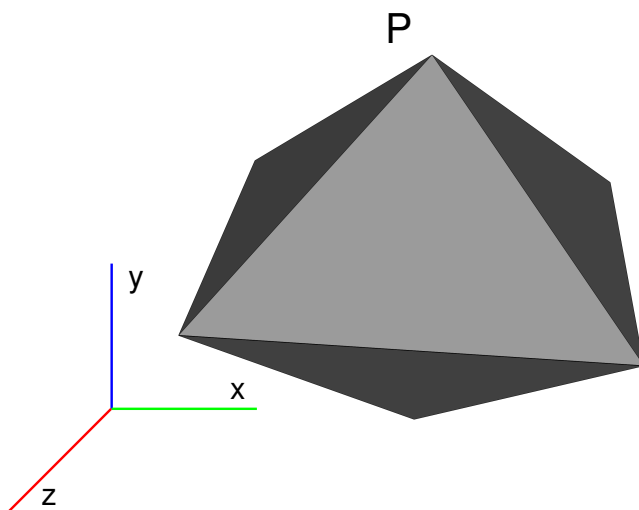


FIG. 4.8 : objet (octaèdre) utilisé dans la phase expérimentale. Le point supérieur P est soumis à différents déplacements dans le plan XY , obtenus comme solutions de systèmes différentiels.

5.2 Système d'EDO \Rightarrow Modèle

Présentation de la première expérience

Dans un premier temps, on se propose d'utiliser un oscillateur obéissant au système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = -wV \\ \frac{dV}{dt} = wU \\ U(0) = 0, V(0) = 1 \end{cases} \quad (4.1)$$

où w est un paramètre réel contrôlant la période. L'amplitude est déterminée par la valeur des conditions initiales. La variation de la variable U selon (4.1) est représentée par la sinusoïde donnée à la figure 4.9 (pour $w = 0.618$).

Il s'agit ici d'appliquer au sommet de l'objet un déplacement dans l'axe y dicté par

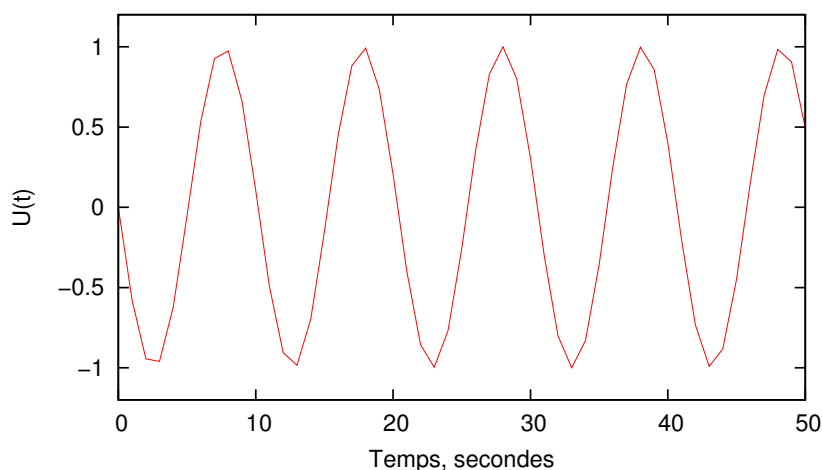


FIG. 4.9 : oscillation donnée par la variable U du système différentiel (4.1), résolu par la bibliothèque GSL à l'aide de la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4.

la variable U du système (4.1). Autrement dit, à chaque pas de temps, la position de la particule supérieure de l'objet dépend de la solution du système.

Formalisme EML

Le système différentiel (4.1) est retranscrit à l'aide d'un document EML. Chaque équation est ainsi représentée par un élément *ode* qui contient son indice et la valeur de sa condition initiale. Le système est résolu par la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 avec un pas de temps égal à 10^{-2} .

Le document EML possède également un élément *odeToModel* pour traduire la contrainte de position exercée sur le point P . Un élément *link* permet ainsi de décrire l'opération à appliquer dont la cible est précisée par l'élément *target*. Cette opération consiste à ajouter à la valeur de la coordonnée y initiale de P la solution de la première équation.

Résultats

Conformément à nos attentes, le point supérieur de l'octaèdre est animé d'un mouvement oscillatoire autour de sa position de repos, d'amplitude et de période constante similaire à celui de la variable U du système (4.1) (figure 4.10).

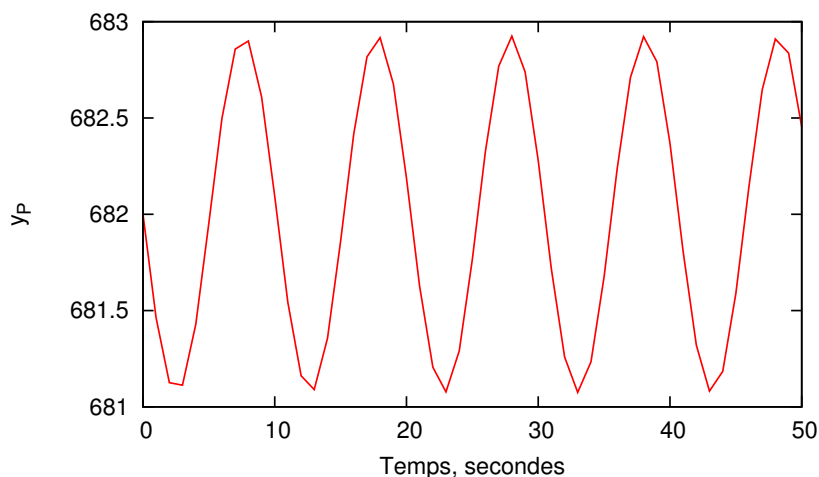


FIG. 4.10 : comportement oscillatoire du point supérieur de l'objet au cours de la première expérience en accord avec la solution du système différentiel (4.1).

Présentation de la deuxième expérience

Dans un deuxième temps, une expérience supplémentaire vient compléter notre démarche de validation. Le système différentiel suivant est alors utilisé :

$$\begin{cases} \frac{dW}{dt} = -0.1W \\ W(0) = 1 \end{cases} \quad (4.2)$$

Ce système admet une solution unique de la forme $W(t) = k \exp^{-0.1t}$, où k est un réel déterminé par la condition initiale. On a donc ici $W(t) = \exp^{-0.1t}$, ce qui se traduit par la courbe présentée à la figure 4.11.

Pour cette expérience, on désire appliquer au point supérieur de l'octaèdre un déplacement selon l'axe y proportionnel à la solution du système différentiel (4.2).

Formalisme EML

Le document EML utilisé pour cette expérience se décompose comme précédemment en deux parties. Dans l'élément `odeSystem` un élément `ode` décrit l'équation, précisant indice et condition initiale. La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 est de nouveau utilisée avec un pas de calcul de 10^{-2} .

Dans un deuxième temps, l'élément `odeToModel` intervient pour signifier un transfert d'informations du système 4.2 vers le modèle. L'élément `link` précise alors l'opération à appliquer sur la coordonnée y de la particule supérieure de l'objet (la cible donnée par

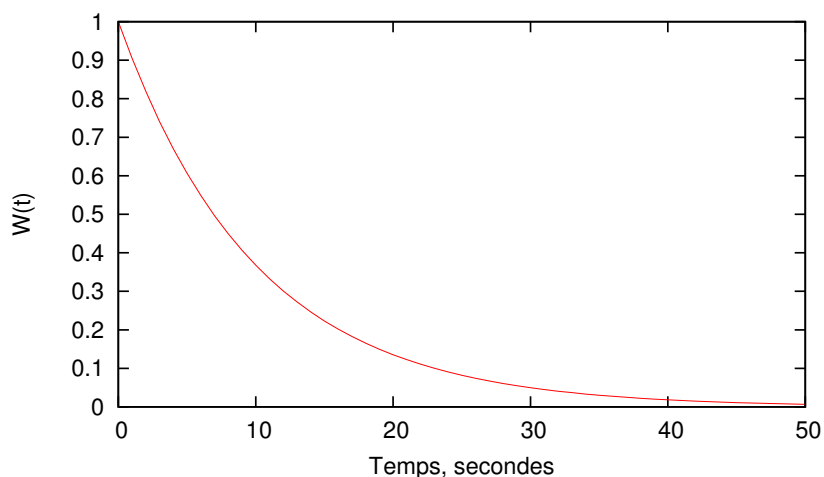


FIG. 4.11 : décroissance exponentielle dictée par l'équation (4.2) (bibliothèque GSL, Runge-Kutta d'ordre 4).

l'élément *target*). Il s'agit ici de multiplier la valeur de la coordonnée y initiale de P par la solution de l'équation.

Résultats

L'évolution de la position du point supérieur de l'octaèdre au cours de la simulation est donnée par la figure 4.12. On observe ainsi une décroissance exponentielle de la position du point P en conformité avec la solution $W(t)$.

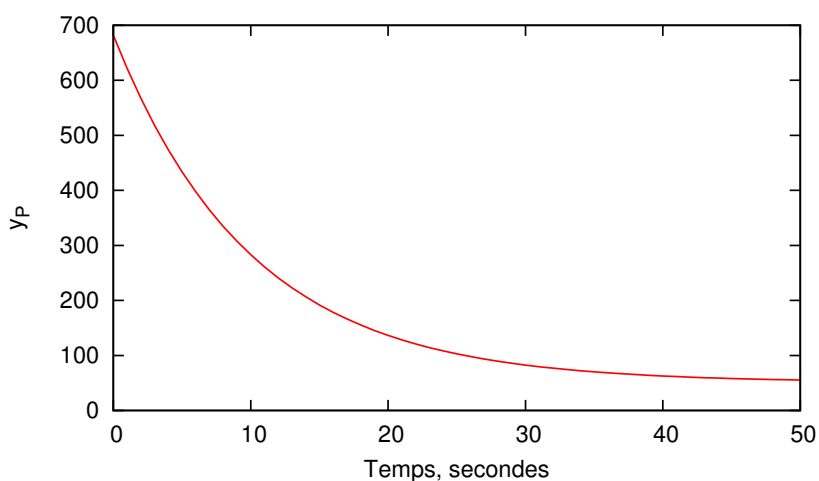


FIG. 4.12 : décroissance exponentielle de la position du point P au cours de la deuxième expérience en accord avec la solution $W(t)$ du système (4.2).

Conclusion

À l'issue de ces deux tests, on peut donc valider le couplage entre le modèle et la bibliothèque de calculs. À chaque pas de temps, un transfert d'informations du système différentiel vers le modèle est ainsi possible.

5.3 Modèle \Rightarrow Système d'EDO

Présentation

La dernière phase de notre démarche de validation consiste à tester l'échange de données du modèle vers un système différentiel. Pour ce faire, on cherche à déterminer une équation dont la solution se traduirait graphiquement par une décroissance exponentielle suivie d'un régime stationnaire. On se propose ainsi de modifier l'équation précédente de la manière suivante : $\dot{W} + 0.1Wf(t) = 0$, où $f(t)$ est une fonction décroissante telle que $\lim_{t \rightarrow +\infty} f(t) = 0$.

En appliquant le résultat de cette équation à la coordonnée y du point P , on s'attend à une décroissance de sa position et donc, à une diminution du volume $V(t)$ de l'objet (qui est une donnée calculée par le modèle). En pondérant ce volume courant par le volume initial $V(0)$, on obtient ainsi une fonction répondant à nos critères : $f(t) = V(t)/V(0) - \alpha$, avec α un réel contrôlant l'apparition du régime stationnaire.

Finalement, le système (4.2) est modifié comme suit :

$$\begin{cases} \frac{dW}{dt} = -0.1W\left(\frac{V(t)}{V(0)} - 0.75\right) \\ W(0) = 1 \end{cases} \quad (4.3)$$

On possède ainsi une équation dont une des variables provient du modèle. Finalement, la solution est appliquée à la coordonnée y du point supérieur de l'objet. On s'attend alors à observer un déplacement de P jusqu'à ce que le volume courant de l'objet tende vers une valeur égale à $\alpha = 75\%$ du volume initial.

Formalisme EML

De manière à retranscrire l'équation (4.3) à l'aide du langage EML, il convient de la décomposer en deux sous-expressions. La première, $-0.1W$, fait intervenir l'élément

odeSystem. La deuxième sous-expression correspond quant à elle à la fonction $f(t)$ et est exprimée dans un élément *link* de *modelToOde*. Cet élément *link* contient un opérateur qui exprime le lien unissant les deux sous-expressions (l'opérateur de multiplication). La construction du document EML utilisé dans le cadre de cette simulation est expliquée en annexe 1.

Au final, le document EML rédigé pour cette dernière phase de validation contient tous les éléments impliqués dans le couplage :

- un élément *odeSystem* décrivant l'équation : $dW/dt = -0.1W$;
- un élément *modelToOde* précisant l'équation complète : $dW/dt = -0.1W \times f(t)$, avec $f(t)$ calculée à partir de la donnée $V(t)$ provenant du modèle ;
- un élément *odeToModel* spécifiant que la coordonnée y du point P est la cible de l'équation.

La figure 4.13 illustre la succession des événements impliqués dans cette expérience.

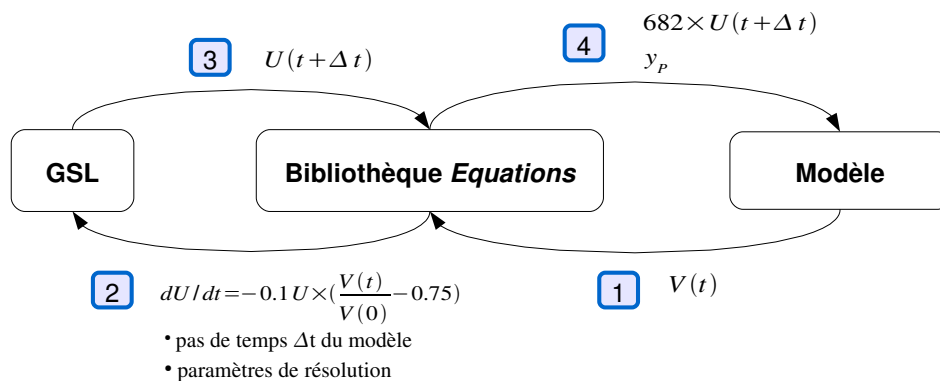


FIG. 4.13 : transfert d'informations réciproque entre la bibliothèque de calculs et le modèle. (1) La bibliothèque *Equations* récupère la valeur du volume de l'objet ; (2) le système est mis à jour et transmis à GSL ainsi que le pas de temps du modèle et les paramètres de résolution ; (3) la solution du système est renvoyée à la bibliothèque *Equations* ; (4) la variable U est utilisée dans une opération dont le résultat est appliqué à la coordonnée y du point P .

Résultats

Le graphique 4.14 montre la coordonnée y du point supérieur de l'octaèdre (à gauche) et l'évolution du volume de l'objet au cours du temps (à droite). On obtient bien une dé-

croissance exponentielle du sommet de l'objet avant d'atteindre un régime stationnaire en conformité avec le comportement du volume de l'objet, traduisant notamment un transfert d'informations valide du modèle vers la bibliothèque de calculs.

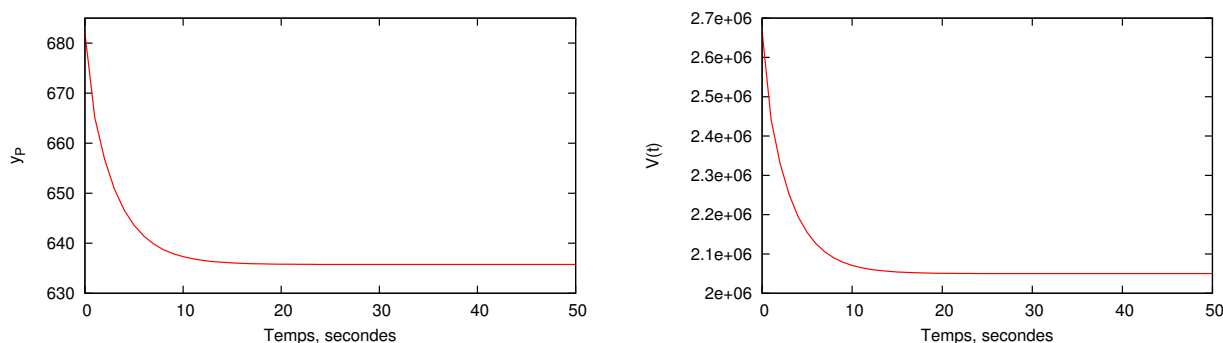


FIG. 4.14 : évolution du point P (à gauche) et du volume de l'objet (à droite) traduisant un transfert d'informations réciproque entre le modèle et le système 4.3.

Conclusion

Ces expériences démontrent que le couplage entre le modèle et la bibliothèque de calculs est opérationnel et prouve de ce fait qu'il est possible d'échanger de l'information entre ces deux entités à chaque pas de temps, de manière bi-directionnelle. Ainsi, les propriétés d'objets et/ou de particules du modèle peuvent dépendre de variables dynamiques contrôlées par un système différentiel. De façon concomitante, des données du modèle peuvent également influencer la dynamique des mécanismes encodés dans le système.

6 Conclusion

Afin de tenir compte du métabolisme cellulaire, nous avons étendu l'approche présentée dans [PMT03] selon deux axes principaux. Dans un premier temps, un nouveau type d'objet est venu compléter le modèle afin de formaliser la notion d'objet cellulaire (section 3). Il est considéré comme un objet musculaire (et donc élastique) possédant certaines propriétés particulières : mouvement brownien, sensibilité à un gradient chimio-tactique, structure protrusive, etc. De cette manière, une cellule constitue une entité bien définie dans notre approche. Dans un deuxième temps, une bibliothèque de calculs a été

introduite (paragraphe 4.1) et un langage dédié à l'écriture de systèmes différentiels a été défini (paragraphe 4.2). Enfin, un couplage a été réalisé entre GSL et le modèle (paragraphe 4.3). La simulation d'équations différentielles ordinaires est synchronisée avec celle du mouvement des objets modélisés ce qui permet, à chaque pas de temps, d'intégrer les interactions entre les processus physico-chimiques hébergés par les objets et la dynamique de leur déplacement. Des aspects biochimiques peuvent ainsi être couplés à la déformation des objets. Le chapitre 6 montre ce qu'il est possible d'obtenir avec de tels couplages.

Dans le chapitre suivant, nous nous attarderons sur une des propriétés principales de notre simulateur cellulaire : la gestion des interactions cellule-cellule.

Chapitre 5

Contacts collants

Sommaire

1	Introduction	134
2	État de l'art	135
3	Détection de collisions	139
3.1	Détection grossière	139
3.2	Détermination des contacts	139
4	Réponse aux collisions	140
4.1	Clones et adhésif virtuel	142
4.2	Dynamique de la population de l'adhésif virtuel	143
4.3	Algorithme général	145
4.4	Forces en présence	147
5	Expérimentations	147
5.1	Pile de sphères	149
5.2	Objets non sphériques en contact	149
5.3	Ballon roulant	150
5.4	Contacts entre cellules	151
6	Conclusion	152

1 Introduction

Dans le cadre de simulateurs cellulaires et chirurgicaux, les contacts doivent être gérés de manière efficace. Cependant, une catégorie est rarement considérée : les contacts collants. Cela s'explique par la complexité du phénomène d'une part et d'autre part, parce qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de modèle simple en physique pour les décrire. Les organes déformables, les tissus ou les cellules sont généralement entourés par une membrane ou une capsule ayant des propriétés adhésives qui modifient considérablement les interactions de contact. Dans de tels cas, un contact apparaît généralement pour un temps assez long et des forces entre les corps en collision doivent être échangées. De plus, pour modéliser des propriétés adhésives une sorte de cohésion entre les corps en contact doit être considérée, laquelle doit être maintenue aussi longtemps que le permettent le mouvement et la déformation des corps ainsi que les propriétés adhésives intrinsèques de leur membrane. Il est également important de pouvoir contrôler leur caractère adhésif de manière à pouvoir modéliser différents types cellulaires.

Au cours de cette thèse, nous avons travaillé sur une solution alternative pour la modélisation d'objets déformables collants. L'idée apportée repose sur une approche phénoménologique. Elle consiste à créer un objet virtuel adhésif à l'endroit où les corps sont en collision, dans le but de simuler un contact collant. Dans notre approche, une zone adhérente est une zone où les corps déformables sont temporairement collés ensemble c'est-à-dire restent en contact sans interpénétration tout en échangeant des forces. Notre objectif n'est pas de rendre compte des interactions au niveau biochimique mais plutôt de modéliser des surfaces adhérentes et glissantes de manière à simuler de façon réaliste des contacts collants et permettre un échange de forces dans des temps de calcul raisonnables.

Ce chapitre s'organise de la manière suivante. Dans la section 2, nous dresserons un état de l'art des principales approches existantes pour gérer les collisions entre objets déformables. Nous présenterons ensuite la méthode mise en oeuvre dans cette thèse. Ainsi, la section 3 expliquera de quelle manière la détection des collisions est réalisée. La technique employée pour obtenir un état adhérent sera ensuite détaillée (section 4). Nous présenterons finalement les simulations réalisées pour valider notre approche (section 5).

À noter que ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans une conférence internationale [CMP07].

2 État de l'art

La gestion des contacts pour les corps rigides et déformables a été largement étudiée dans la communauté de l'informatique graphique. Dans nos travaux, nous nous sommes intéressés uniquement à apporter une réponse aux collisions entre objets déformables. Pour une discussion plus approfondie, on pourra se référer à l'état de l'art réalisé par Teschner et al. [TKH*05] relatif à la détection de collisions entre objets déformables.

On dénombre principalement deux approches en ce qui concerne la réponse aux collisions : les méthodes de pénalité et les méthodes à base de contraintes. La méthode fondée sur les pénalités est probablement la plus utilisée du fait de sa simplicité d'implémentation. Dans cette approche, une force est exercée sur un point en collision dont la valeur est proportionnelle à sa profondeur de pénétration. Terzopoulos et al. [TPBF87] ont été parmi les premiers à utiliser cette approche. Par la suite, Cani s'est servie de surfaces implicites isopotentielles pour modéliser des solides déformables [Can93]. Grâce à ce formalisme implicite, des surfaces de contact exactes sont générées entre les objets. Dans [ST05], Spillmann et Teschner s'intéressent également aux surfaces de contact. Ils calculent une représentation explicite de la surface de contact entre objets flexibles et surfaces triangulées. Cette surface de contact dépend uniquement des forces internes ; aucun paramètre défini par l'utilisateur n'est nécessaire. Après la réponse aux collisions, les sommets en collision sont déplacés sur les surfaces en contact donnant lieu à une configuration sans collision. Spillmann et Teschner apportent ainsi une solution aux problèmes de discontinuité dus aux pas de temps discrets et aux maillages peu précis.

Cette approche fondée sur les surfaces de contact apparaît également dans les travaux de Keiser et al. [KMH*04] mais combinée à une méthode à base de pénalités. Une surface de contact virtuelle est tout d'abord calculée pour les objets déformables en collision. La position des points en collision sur la surface de contact est ensuite déterminée par l'application de forces de pénalité (figure 5.1).

Dans [HTK*04], Heidelberger et al. présentent une méthode pour déterminer la profon-

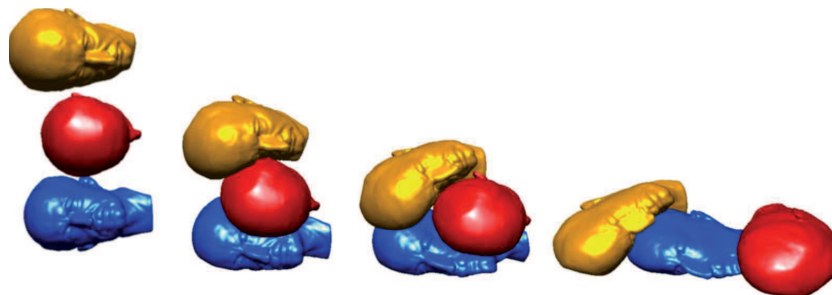


FIG. 5.1 : objets plastiques formant une pile avant de s'écrouler [KMH*04].

deur de pénétration lors de la réponse à des collisions. Dans ces travaux, la profondeur et la direction de pénétration sont tout d'abord calculées pour les points en collision proches de la surface de contact. L'information est ensuite propagée aux points dont les pénétrations sont plus importantes. Cette approche apporte ainsi une solution aux problèmes de discontinuité liés à la discrétisation des surfaces des objets ainsi qu'aux artefacts se produisant lors de larges pénétrations (dans ce cas, les directions et profondeurs de pénétration calculées sont généralement fausses).

Récemment, Barbic et al. [BJ07] ont présenté un modèle pouvant rendre compte du rendu haptique de contacts répartis entre un objet rigide et un objet déformable réduit basé sur la méthode des éléments finis (tous les deux avec une géométrie non triviale). Pour ce faire, ils utilisent un champ de distance rigide et un objet déformable décrit par une collection de points (*pointshell*) modélisant sa surface (figure 5.2). Une approche basée sur les pénalités est utilisée pour gérer les contacts : les forces de pénalité sont déterminées en confrontant les points du *pointshell* avec le champ de distance signée de l'autre objet. L'approche pour l'évaluation en temps réel des forces de contact est basée sur plusieurs optimisations telle que la cohérence temporelle.

Une autre approche pour gérer les collisions consiste à utiliser des contraintes. L'idée principale consiste à définir un système de contraintes de manière à prévenir les objets de toute interpénétration. Le problème à résoudre est alors un Problème de Complémentarité Linéaire (LCP pour *Linear Complementary Problem*) dans lequel les inconnues sont liées à la fois par une relation de complémentarité et une équation linéaire. Sa résolution permet d'obtenir les forces de contacts. Duriez et al. [DAK04, Dur04, DDKA06] utilisent un modèle de Signorini pour gérer les contacts entre deux objets déformables discrétisés

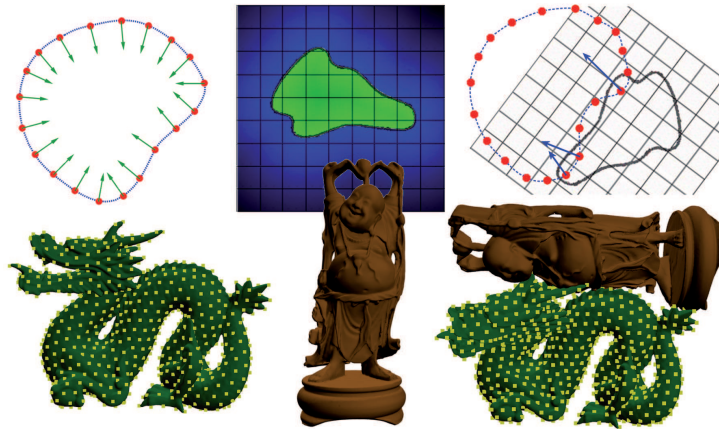


FIG. 5.2 : modèle point-contact proposé dans [BJ07] : (à gauche) *pointshell* déformable réduit ; (au milieu) le champ de distance ; (à droite) contact déformable et forces de contact.

par la méthode des éléments finis. Cette loi exprime l'impénétrabilité des corps, l'absence d'efforts normaux de traction à l'intérieur de la zone potentielle de contact et une condition de complémentarité. Dans ces travaux, les forces de contacts sont tout d'abord calculées grâce à la résolution d'un LCP puis intégrées pour déterminer les mouvements contraints des objets. Dans [DDCB01], Debonne et al. se basent sur une méthode aux éléments finis implicite pour adapter localement le pas de temps de la simulation selon la déformation locale. Lorsqu'une collision est détectée, l'approche utilise des contraintes de non pénétration pour déplacer les points de surface en collision. Les noeuds du maillage liés à un point de surface en collision sont également déplacés.

Dans [PPG04], Pauly et al. combinent les avantages des modèles rigides pour la simulation dynamique et les avantages des modèles déformables pour résoudre les contacts et produire des déformations visibles. Ils mettent en place un LCP qui définit la surface de contact entre deux objets et déterminent les forces qui agissent sur cette surface. À partir de ces forces, les auteurs calculent les déplacements correspondants et le mouvement de torsion global qui s'applique sur les corps quasi-rigides. De plus, la préservation du volume est assurée quelque soit la pression agissant sur la surface.

Récemment, dans [SBT07], Spillmann et al. combinent l'approche à base de contraintes et la méthode de pénalité (figure 5.3). Ils calculent les positions des points en collision ainsi que la surface de contact en considérant la contrainte au niveau de chaque point. La force de contact ensuite calculée permet de déplacer immédiatement le point de manière à

ce qu'il ne soit plus en collision. Dans ces travaux, le système d'équations est découplé et peut être résolu analytiquement. De plus, cette méthode ne nécessite pas la définition de constantes de réponse (comme il est généralement le cas dans les méthodes de pénalité).

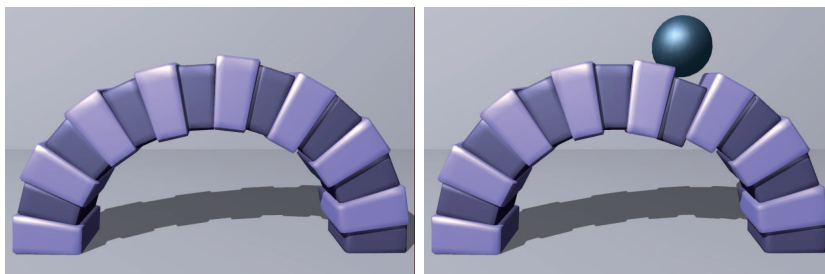


FIG. 5.3 : simulation d'une arche dont l'équilibre est perturbé par la chute d'un objet [SBT07].

Dans [GBT07], Gissler et al. proposent de remplacer chaque masse d'objets élastoplastiques par un ensemble de contraintes comprenant des portions de masse dont le nombre dépend du nombre de primitives adjacentes. Cette méthode est combinée à un modèle éléments finis pour le calcul de forces. Lorsque des collisions sont détectées, des contraintes géométriques sont alors ajoutées à un ensemble de contraintes ce qui permet la simulation de contacts collants (figure 5.4).

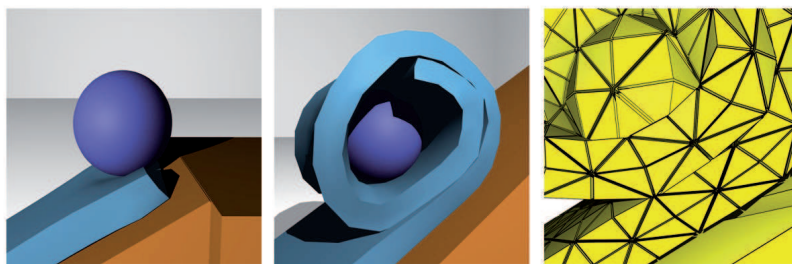


FIG. 5.4 : deux objets déformables collés l'un à l'autre [GBT07].

Une solution classique au problème des contacts collants consiste à utiliser la loi de Coulomb. Mirtich se sert d'une telle approche pour modéliser les contacts adhérents et glissants entre corps rigides [MC95, Mir96].

Dans [CBP05], Clavet et al. présentent une méthode basée sur les impulsions pour rendre des particules collantes. Dans la formulation des impulsions un terme d'attraction est ajouté pour tenir compte des particules proches d'un objet.

Une autre solution consiste à ajouter des liens élastiques, par exemple des ressorts, entre

les noeuds en collision. Ces ressorts sont par la suite supprimés dès que les surfaces des objets en collision s'éloignent suffisamment les unes des autres. Ce principe est notamment mis en oeuvre dans [PMT03] (voir chapitre 4, section 2).

Nous proposons ici une approche originale pour la simulation de contacts collants entre objets déformables qui apporte une alternative aux solutions présentées. La suite de ce chapitre est consacrée à sa description.

3 Détection de collisions

Nous supposons que les surfaces des objets sont représentées par des maillages triangulaires. Notre algorithme de détection procède en deux étapes : tout d'abord, une détection grossière permet de sélectionner n_c paires d'objets potentiellement en contact (paragraphe 3.1). Ensuite, les particules de ces objets en collision sont identifiées (paragraphe 3.2). Ces particules sont appelées *particules en contact*.

3.1 Détection grossière

Dans notre travail, nous utilisons des objets dont la forme est relativement simple (généralement sphérique). De ce fait, nous avons choisi d'approximer leur forme grâce à des sphères ce qui de plus, nous assure de faibles coûts de calculs. Ainsi, pour chaque objet de la scène composé de n particules \mathbf{P}_i , une sphère englobante est calculée dont le centre géométrique est \mathbf{X}_c et le rayon $r = \max(\mathbf{X}_c \mathbf{P}_i)$. Deux objets Ω_1 et Ω_2 sont potentiellement en contact dès lors que $|\mathbf{X}_{c1} - \mathbf{X}_{c2}| < r_1 + r_2$.

3.2 Détermination des contacts

La seconde étape de l'algorithme permet d'identifier toutes les particules en collision à partir des n_c paires d'objets sélectionnées lors de l'étape décrite en 3.1. Considérons deux objets Ω_1 et Ω_2 potentiellement en contact, constitués respectivement de n_1 particules \mathbf{P}_i et n_2 particules \mathbf{P}_j . Deux étapes sont alors mises en oeuvre : la détection de proximité et la détection des interpénétrations.

Détection de proximité

Cette première étape permet d'alléger la détection des intersections (plus coûteuse en temps de calcul) et de déterminer un premier ensemble de *particules en contact*. La détection précédente est ici affinée grâce à la sélection des couples de particules $(\mathbf{P}_i, \mathbf{P}_j)$ dont la distance est inférieure à un seuil donné κ_{adh} qui est lié à la géométrie des objets modélisés. Sa valeur est fonction de la plus petite distance entre deux particules. Ainsi, toutes les particules \mathbf{P}_i et \mathbf{P}_j vérifiant $|\mathbf{P}_i \mathbf{P}_j| < \kappa_{adh}$ sont considérées comme étant des *particules en contact* (figure 5.5).

Détection des interpénétrations

L'étape précédente n'est pas suffisante pour définir la liste des *particules en contact* nécessaire à la résolution des collisions puisque la dynamique du système peut donner lieu à des interpénétrations (figure 5.5). Pour déterminer les *particules en contact* supplémentaires, une deuxième étape est donc obligatoire au cours de laquelle les intersections sont vérifiées. Dans ce but, toutes les particules de Ω_1 (de façon analogue pour Ω_2) qui se trouvent à l'intérieur de Ω_2 sont recherchées. Les distances entre les particules \mathbf{P}_i et les triangles T_k du maillage de Ω_2 sont ainsi calculées. Soit \mathbf{x}_k le projeté de \mathbf{P}_i sur T_k , la distance est donnée par la relation suivante : $d(\mathbf{P}_i, T_k) = (\mathbf{P}_i - \mathbf{x}_k) \cdot \mathbf{n}_k$ où \mathbf{n}_k est la normale au triangle T_k pointant vers l'extérieur. Une fois trouvé le triangle T_k le plus proche de \mathbf{P}_i , la méthode vérifie que le projeté de \mathbf{P}_i se trouve à l'intérieur de T_k en utilisant la projection sur le plan qui maximise l'aire du triangle.

Finalement, si \mathbf{P}_i est à l'intérieur de Ω_2 et que T_k est le plus proche triangle valide alors \mathbf{P}_i est placé en \mathbf{x}_k . En conséquence, \mathbf{P}_i et les sommets de T_k sont considérés comme étant des *particules en contact*. Leur vitesse est alors mise à zéro pour rendre compte de la dissipation d'énergie lors de contacts entre objets mous et collants.

À la fin de cette seconde étape, l'ensemble des *particules en contact* est identifié.

4 Réponse aux collisions

Notre méthode est basée sur la création d'un objet virtuel adhésif à l'endroit où les corps sont en contact. Nous considérons l'adhérence comme un état quasi statique dans

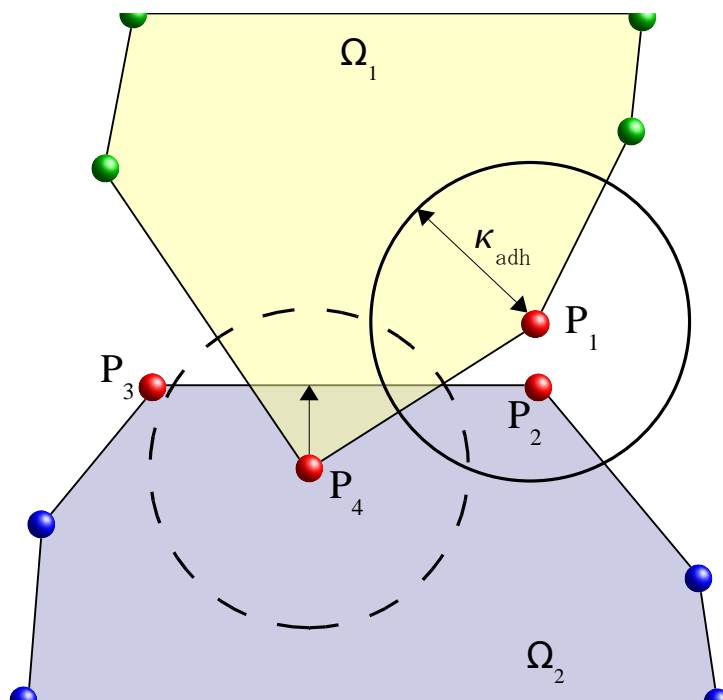


FIG. 5.5 : détermination des contacts entre deux objets Ω_1 et Ω_2 en collision (ici en 2D). La distance séparant les particules \mathbf{P}_1 et \mathbf{P}_2 est plus petite que κ_{adh} (détection de proximité), mais \mathbf{P}_4 n'est pas détectée. En revanche, \mathbf{P}_4 est repérée à l'intérieur de Ω_2 (détection des interpénétrations), $(\mathbf{P}_3, \mathbf{P}_2)$ étant l'arête intersectée. L'ensemble des *particules en contact* est donc constitué de $\mathbf{P}_1, \mathbf{P}_2, \mathbf{P}_3$ et \mathbf{P}_4 (en rouge).

lequel à un instant donné de la simulation, les *particules en contact* sont temporairement "collées" ensemble et agissent comme un corps rigide lié aux objets élastiques en contact (voir chapitre 3, paragraphe 3.2.3); cet objet rigide est appelé l'adhésif virtuel. De cette manière, aucune interpénétration ne peut avoir lieu dans la zone considérée. Cependant, contrairement à [Pro97b] ou [BFA02] où le concept de "zone d'impact" entraîne des contacts non glissants, notre méthode permet de simuler des contacts glissants ou collants. De plus, grâce au lien entre les objets, un échange de forces a lieu. En effet, les forces élastiques générées par les objets déformables sont transmises à l'adhésif virtuel. En retour, le moment et les forces résultants sont appliqués aux *particules en contact*.

Cette section est organisée de la façon suivante : le premier paragraphe présente la méthode mise en place pour simuler un état adhérent (paragraphe 4.1). La dynamique de la population de l'adhésif virtuel est ensuite expliquée (paragraphe 4.2) puis l'algorithme de la méthode est détaillé (paragraphe 4.3). Le dernier paragraphe, quant à lui, s'attarde

sur l'utilisation des forces dans notre approche (paragraphe 4.4).

4.1 Clones et adhésif virtuel

Pour chaque paire d'objets en collision, une ou plusieurs *particules en contact* sont détectées. Pour chacune d'entre elles, une particule clone est créée (voir ci-dessous). Les particules clones sont ensuite regroupées ensemble. Le corps résultant, appelé adhésif virtuel, est considéré comme un objet rigide dont le mouvement permet d'apporter une réponse à la collision.

Les trois paragraphes suivants expliquent dans le détail les trois concepts sur lesquels reposent notre approche, laquelle est illustrée à la figure 5.7.

Clone

Chaque *particule en contact* est clonée. La particule clone a la même position que la *particule en contact*. De plus, les deux particules sont liées comme cela a été défini au paragraphe 3.3.2 du chapitre 3. Ainsi, une *particule en contact* est contrainte à garder la même position que son clone quelque soient les forces qui s'exercent sur elle (figures 5.7(a) et 5.7(b)).

Adhésif virtuel

Les particules clones sont regroupées au sein d'un adhésif virtuel qui permet la simulation d'un état collant entre les objets en collision (figure 5.7(b)). De manière à "geler" les distances entre les particules clones, quelque soit leur origine, l'adhésif virtuel est modélisé comme un objet rigide. De ce fait, les contacts entre les objets sont maintenus sans pénétration : en effet, les distances entre particules d'un même objet rigide sont invariantes (voir chapitre 3, paragraphe 3.2.3).

Mouvement rigide

Le mouvement de l'adhésif virtuel dépend uniquement des forces agissant de part et d'autre de la collision. Pendant la simulation, les forces exercées sur les *particules en contact* sont transmises directement à leur clone. Ces forces sont utilisées pour mettre à jour la force totale et le moment appliqués à l'adhésif virtuel, lesquels à leur tour

sont impliqués dans le mouvement de l'objet rigide (voir paragraphe 3.2.3 du chapitre 3 et figures 5.7(c), 5.7(d) et 5.7(e)). Les objets en collision sont temporairement figés au niveau de l'adhésif virtuel et toute interpénétration est alors rendue impossible (figure 5.7(f)).

4.2 Dynamique de la population de l'adhésif virtuel

Comme mentionné précédemment, les interactions entre les objets déformables peuvent donner lieu à un changement dans l'ensemble des *particules en contact* impliquées. Par exemple, deux objets entrés en collision peuvent s'éloigner l'un de l'autre, diminuant ainsi le nombre de *particules en contact*. En revanche, si les objets s'agglutinent de plus en plus, le nombre de *particules en contact* va augmenter. Ce paragraphe est dédié à la description de la méthode permettant ces changements.

Création/Agrandissement

Le clone de chaque *particule en contact* doit être attribué à un et un seul adhésif virtuel. Trois cas de figure peuvent se présenter. Dans le premier cas, les nouvelles *particules en contact* identifiées sont isolées. Un nouvel adhésif virtuel est alors défini à partir de leur clone (figures 5.6(a) et 5.6(b)). Dans le second cas, la nouvelle *particule en contact* déterminée a au-moins une particule voisine clonée. Son clone est donc ajouté à l'adhésif virtuel correspondant (figure 5.6(c)). Dans le troisième cas, la nouvelle *particule en contact* considérée a au-moins deux particules voisines dont les clones appartiennent à au-moins deux adhésifs virtuels différents. Cela signifie que ces adhésifs virtuels ont grossi jusqu'à devenir adjacents ; ils sont alors fusionnés. Finalement, la particule clone correspondante est ajoutée à ce nouvel adhésif virtuel agrandi (figure 5.6(d)).

Mise à jour

À chaque pas de temps, la position hypothétique $\hat{\mathbf{P}}$ de chaque *particule en contact* est calculée : il s'agit de la position qui résulterait de l'intégration des forces élastiques internes si la particule était libre. Cette position est ensuite comparée à la position des particules composant l'adhésif virtuel dont fait partie le clone de la *particule en contact*

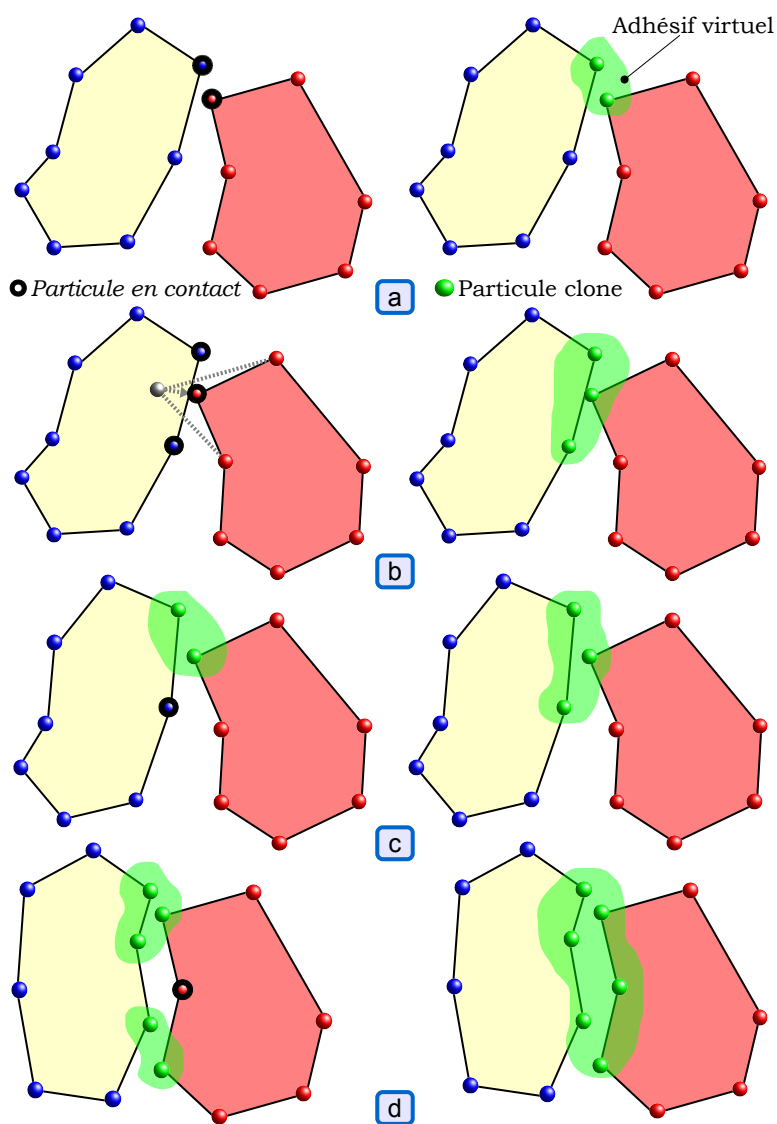


FIG. 5.6 : processus de création/agrandissement des adhésifs virtuels. Trois cas de figure peuvent se produire : création d'un nouvel adhésif virtuel suite à l'identification d'une paire de *particules en contact* (a) ou la détection d'une interpénétration (b) ; agrandissement d'un adhésif virtuel déjà existant (c) ; fusion entre deux adhésifs virtuels et agrandissement de l'objet résultant (d).

considérée. S'il existe alors une particule clone \mathbf{P}_i vérifiant $|\hat{\mathbf{P}}\mathbf{P}_i| \geq \kappa_{adh}$, la *particule en contact* devient à nouveau libre de se déplacer, son clone étant supprimé. Notons que c'est ce principe de mise à jour qui permet à des objets en contact de ne pas rester figés dans une configuration donnée mais d'évoluer vers une situation différente, en permettant ainsi les glissements.

Lorsqu'un adhésif virtuel est composé de moins de deux particules, il n'a plus lieu d'être et est donc détruit (il n'y a alors plus de collision).

Contrôle de l'adhérence

Le paramètre κ_{adh} est impliqué à la fois dans la détection des collisions (paragraphe 3.2) mais également dans la dynamique de l'adhésif virtuel. Il permet de contrôler le caractère adhésif des objets déformables modélisés :

- si κ_{adh} est petit l'adhérence est faible : seule une petite différence de position est alors nécessaire pour libérer une particule de l'adhésif virtuel ;
- si κ_{adh} est élevé il faudra une force élastique importante pour décoller les objets en contact.

Ainsi, chaque adhésif virtuel peut recruter ou perdre des particules selon le mouvement relatif des différents objets en contact, ce mécanisme étant contrôlé par κ_{adh} .

4.3 Algorithme général

La méthode utilisée repose sur cinq étapes successives (Algorithme 4 et figure 5.7) :

- **L'étape 1** identifie un ensemble de *particules en contact* à partir de chaque paire d'objets en collision sélectionnés (section 3 et figure 5.7(a)).
- **L'étape 2** clone chaque *particule en contact* (paragraphe 4.1). À partir de ces particules clones, des adhésifs virtuels sont créés ou agrandis (paragraphe 4.2, figures 5.6 et 5.7(b)).
- **L'étape 3** calcule les forces internes appliquées sur chaque particule des objets. Les forces élastiques sont transmises des *particules en contact* vers leur clone (figure 5.7(c)). La position et l'orientation de l'adhésif virtuel sont alors déterminées en utilisant ces forces transmises dans la résolution du mouvement de l'objet rigide

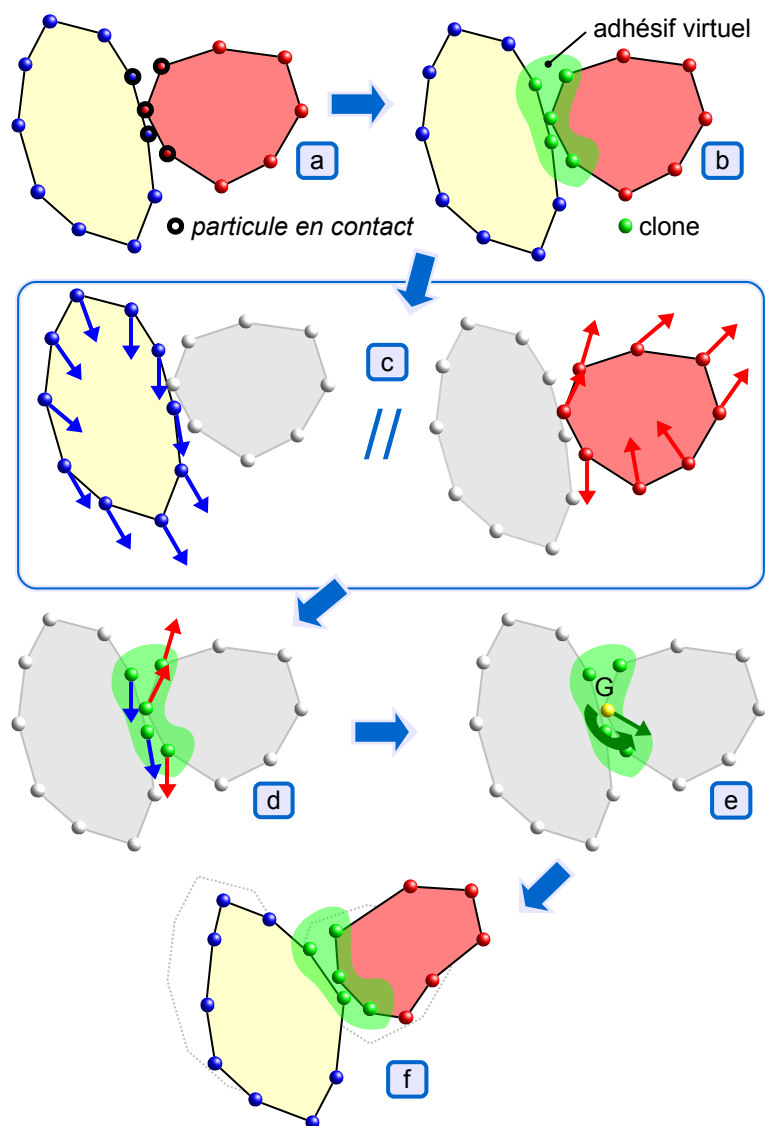


FIG. 5.7 : simulation de deux objets déformables en collision : (a) *particules en contact* ; (b) *adhésif virtuel*, les particules adhésives virtuelles (en vert) sont les clones des cinq *particules en contact* ; (c) calcul séparé des forces élastiques internes ; (d) les forces élastiques transmises des *particules en contact* vers leur clone sont utilisées pour déterminer le mouvement rigide de l'adhésif virtuel ; (e) force et moment résultant appliqués sur l'adhésif virtuel ; (f) mouvements dus aux forces des objets déformables et de l'adhésif virtuel. Les *particules en contact* sont contraintes à garder la même position que leur clone.

- (chapitre 3 paragraphe 3.2.3 et figures 5.7(d) et 5.7(e)).
- **L'étape 4** met à jour la population des adhésifs virtuels (paragraphe 4.2).
 - **L'étape 5** calcule le mouvement des objets déformables en prenant en considération le déplacement contraint des *particules en contact* (chapitre 3 paragraphe 3.3.2 et figure 5.7(f)).

4.4 Forces en présence

La méthode présentée dans ce chapitre a la particularité d'utiliser les forces en présence pour gérer les collisions contrairement à d'autres approches qui introduisent des forces ou des ressorts supplémentaires dans le système [Mir96, PMT03, CBP05]. Résumons les différentes étapes :

1. les forces élastiques internes exercées sur les *particules en contact* sont directement transmises à leur clone.
2. Ces forces sont ensuite utilisées par l'adhésif virtuel pour calculer sa nouvelle position et sa nouvelle orientation.
3. La réponse à la collision pour toutes les *particules en contact* est finalement donnée par la nouvelle position de leur clone.

Par conséquent, les collisions sont résolues sans introduire de forces supplémentaires dans le système c'est-à-dire simplement en utilisant les forces internes présentes de part et d'autre des contacts.

5 Expérimentations

Dans cette section, nous présentons différentes simulations qui viennent valider la méthode détaillée au cours de ce chapitre. Dans un premier temps, nous avons cherché à vérifier que la gestion des collisions se fait de manière efficace et correcte. Ainsi, deux expériences ont été menées, présentées aux paragraphes 5.1 et 5.2. Nous exposons ensuite l'expérience réalisée pour étudier la dynamique des adhésifs virtuels (paragraphe 5.3). Enfin, nous présentons les simulations effectuées pour tester l'influence du paramètre κ_{adh} sur le comportement d'objets déformables en contact (paragraphe 5.4).

Algorithme 4 : modélisation de contacts collants entre objets déformables.

```

detecterCollision()

// clonage/destruction des clones
dynamiqueAdhésifsVirtuels()

pour chaque objet du modèle faire
|
|   pour chaque particule de l'objet faire
|   |
|   |   calculerForces()
|   |   si (clonée) alors
|   |   |   transmettreForces()
|   |   fin
|   fin
|
fin

pour chaque adhésif virtuel faire
|   calculerMouvement()
|   pour chaque particule de l'adhésif virtuel faire
|   |    $\hat{\mathbf{P}} \leftarrow \text{positionHypothétique}()$ 
|   |    $i \leftarrow 0$ 
|   |   tant que ( $i < \text{nbParticules}$  et  $|\hat{\mathbf{P}}\mathbf{P}_i| < \kappa_{adh}$ ) faire
|   |   |   si ( $|\hat{\mathbf{P}}\mathbf{P}_i| \geq \kappa_{adh}$ ) alors
|   |   |   |   supprimerClone()
|   |   |   |   libérerParticule()
|   |   |   fin
|   |   |    $i++$ 
|   |   fin
|   fin
|
fin

pour chaque objet du modèle faire
|   pour chaque particule de l'objet faire
|   |   si (clonée) alors
|   |   |   contraindrePosition()
|   |   sinon
|   |   |   calculerMouvement()
|   |   fin
|   fin
|
fin

```

5.1 Pile de sphères

Dans cette expérience, six sphères identiques sont disposées les unes au dessus des autres de manière parfaitement alignée. Sous l'influence de la gravité, elles tombent sur un plan déformable et finissent par s'entasser. Nous regardons ici avec quelle efficacité sont résolus les contacts au cours de la simulation.

Les sphères sont représentées par des objets élastiques de volume constant soumis à un champ de force externe modélisant la force gravitationnelle. Les mêmes paramètres sont utilisés pour chaque objet, notamment le même paramètre d'élasticité. Quant au plan, il est modélisé par un objet élastique maintenu fixé à ses extrémités et sur lequel aucune force ne s'exerce. La scène consiste en 693 particules et 1280 facettes.

Lors de la simulation, les premiers contacts ont lieu entre la sphère inférieure et le plan. Cette collision arrête le mouvement de l'objet et entraîne l'implication des autres sphères dans une série de contacts. À l'issue de l'expérience, les sphères déformées forment une pile qui se trouve enfoncée dans le plan. On peut voir que ce dernier s'est légèrement creusé sous le "poids" des objets empilés. Cette expérience démontre que notre méthode permet une résolution efficace des contacts : il n'y a pas d'interpénétrations entre les objets. La figure 5.8 illustre deux configurations obtenues.

5.2 Objets non sphériques en contact

Dans cette deuxième expérience, quatre "lapins" sont attirés au centre de la scène de manière à créer une situation de collision. Cette simulation vient compléter la précédente afin de confronter notre gestion des contacts à des objets plus complexes.

Chaque lapin est modélisé de façon identique par un objet élastique composé de 142 particules et 260 facettes dont le volume est incompressible. Les quatre objets sont soumis à un champ de force externe qui leur impose un déplacement vers un point commun situé au centre de la scène.

Au cours de la simulation, les quatre objets se déplacent progressivement et finissent

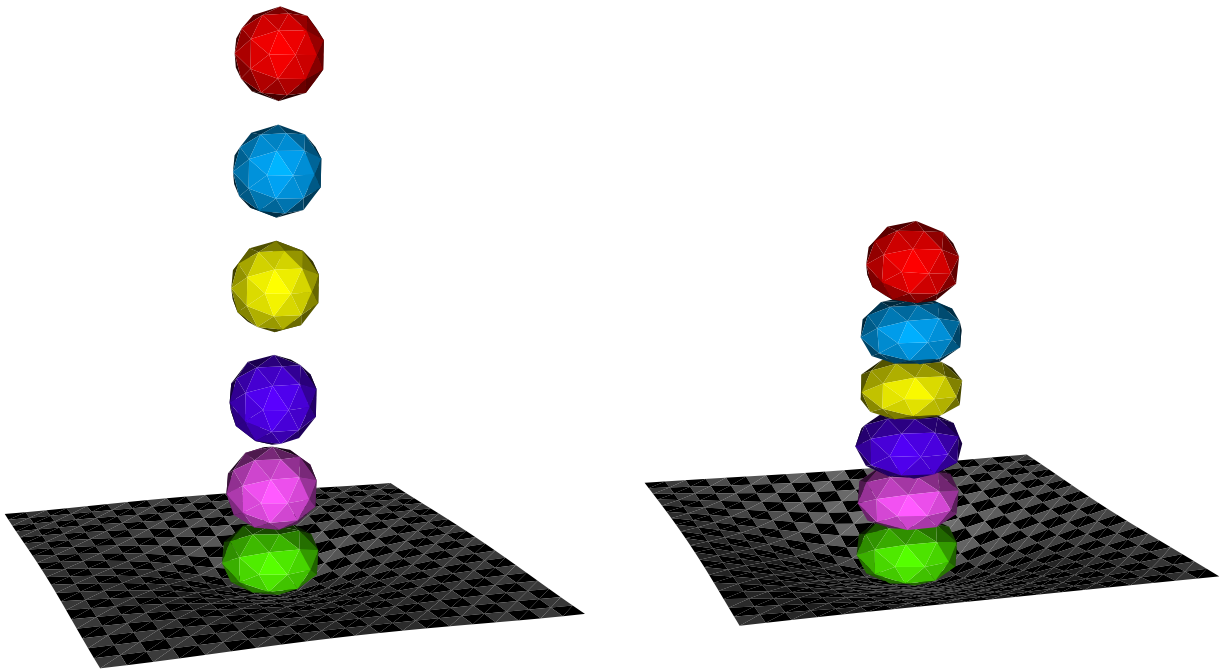


FIG. 5.8 : des sphères déformables incompressibles soumises à la gravité tombent sur un plan élastique, à $t = 275s$ et $t = 900s$.

par entrer en collision. Comme précédemment, les résultats obtenus montrent que les contacts sont correctement résolus (figure 5.9). Nous pouvons donc en conclure que notre méthode peut également s'appliquer à des objets non sphériques. Néanmoins, on note au cours de la simulation des problèmes d'interpénétration entre les oreilles et le corps d'un même "lapin". Il semble donc nécessaire pour gérer correctement ce genre de configuration de prendre en compte les auto-collisions.

5.3 Ballon roulant

Dans cette expérience, un ballon est disposé à une extrémité d'un plan déformable et soumis à un déplacement imposé vers l'extrémité opposée. Au cours de ce déplacement, des collisions vont avoir lieu avec le plan. Nous étudions ici la dynamique de la population des adhésifs virtuels.

Le ballon est un objet élastique sphérique composé de 162 particules et 320 facettes dont le volume est maintenu constant. Il est soumis à un champ de force lui imposant de parcourir le plan dans sa longueur. Quant à ce dernier, il est modélisé comme un objet

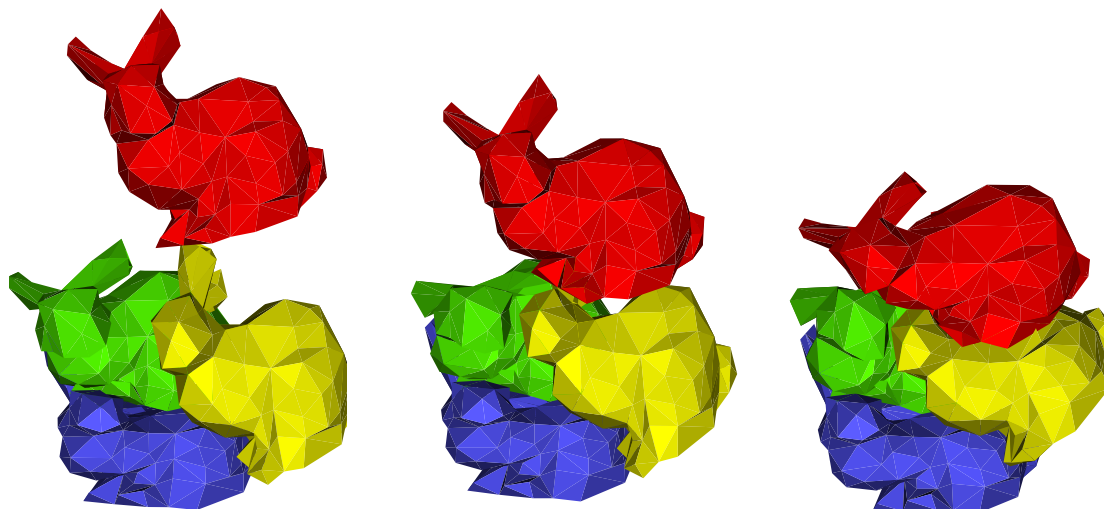


FIG. 5.9 : collision entre quatre "lapins", à $t = 250s$, $t = 350s$ et $t = 500s$.

élastique constitué de 55 particules et 48 facettes. Sur cet objet, aucune force n'est appliquée et les particules situées à son pourtour sont maintenues fixées.

Les résultats obtenus montrent que le ballon reproduit un mouvement de roulement au cours de son déplacement. Cependant, ce mouvement reste imparfait à cause des contacts avec le plan. On note également des déformations du plan en raison de l'adhérence avec le ballon. Cette expérience montre donc que les objets en contact sont temporairement collés tout en échangeant des forces et ne restent pas dans une configuration figée. Elle illustre également la possibilité de simuler des contacts roulants/glissants entre objets déformables. Cinq moments de la séquence dynamique sont montrés à la figure 5.10.

5.4 Contacts entre cellules

Dans ce dernier paragraphe, nous décrivons les simulations réalisées sur deux cellules entrant en collision et dont l'adhérence varie. Nous étudions ici l'influence du paramètre κ_{adh} sur le comportement des cellules en contact.

Nous disposons ici de deux objets cellulaires indéformables représentés sous forme d'icosaèdre (12 particules et 20 facettes). L'objet-cellule A est défini comme étant l'at-

tracteur (voir chapitre 4, paragraphe 3.2) de l'objet-cellule B et inversement. Le mouvement imposé qui en résulte va donner lieu à une collision à mi-parcours ; les variables dynamiques, la géométrie et les paramètres d'élasticité sont identiques dans les deux cas.

La figure 5.11 illustre les résultats obtenus. En haut, les deux objets cellulaires sont très adhésifs (κ_{adh} est grand) tandis que les objets représentés en bas sont peu collants (κ_{adh} est petit). Lors de la collision, les objets se déforment et glissent l'un sur l'autre pendant un laps de temps différent dans les deux cas. On peut notamment remarquer dans la dernière image que les deux objets très adhésifs sont encore en contact (en haut à droite) au contraire des deux autres (en bas à droite). La figure 5.12 illustre la dynamique des *particules en contact*. Cette expérience permet d'apprécier la possibilité de modélisation de différents états adhérents grâce à l'utilisation du paramètre κ_{adh} .

6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons détaillé la méthode développée au cours de cette thèse pour gérer des collisions entre objets déformables. L'idée principale mise en oeuvre consiste à créer un adhésif virtuel à l'endroit où les corps sont en contact. Cet objet est composé des clones des particules localement en collision. Ces particules clones sont utilisées pour accumuler des forces agissant sur l'adhésif virtuel, lequel se comporte comme un objet rigide. Le mouvement résultant détermine la réponse à la collision (les particules collent à leur clone).

Notre méthode permet de simuler plusieurs types de contact (glissant et collant) et différents états adhérents (selon la valeur de κ_{adh} utilisée) ce qui la rend intéressante aussi bien pour des applications biologiques que pour des simulateurs chirurgicaux. Elle a le mérite d'être simple (tout repose sur le paramètre κ_{adh}) et ne requiert pas l'introduction de forces supplémentaires. Enfin, les contacts sont résolus efficacement et correctement quelque soit la forme des objets considérés bien que l'étape de détection ne soit bien adaptée que pour des interactions entre formes sphériques.

En théorie, les forces impliquées dans la réponse aux collisions dépendent de la résolution du maillage des objets. Dans notre approche nous avons considéré un échantillonnage

suffisamment régulier pour se prémunir d'une accumulation d'erreurs au cours du temps. En revanche, si cette hypothèse n'était pas respectée, il serait nécessaire de considérer les problèmes de densité comme dans [CBP05] ou [MKN*04].

On peut noter que notre approche est perfectible sur différents points, constituant autant de perspectives de travail. Les améliorations envisageables seront abordées dans la conclusion générale.

Dans le chapitre qui suit, nous présenterons les différentes simulations réalisées dans le domaine de la biologie cellulaire venant illustrer le potentiel des travaux entrepris au cours de cette thèse.

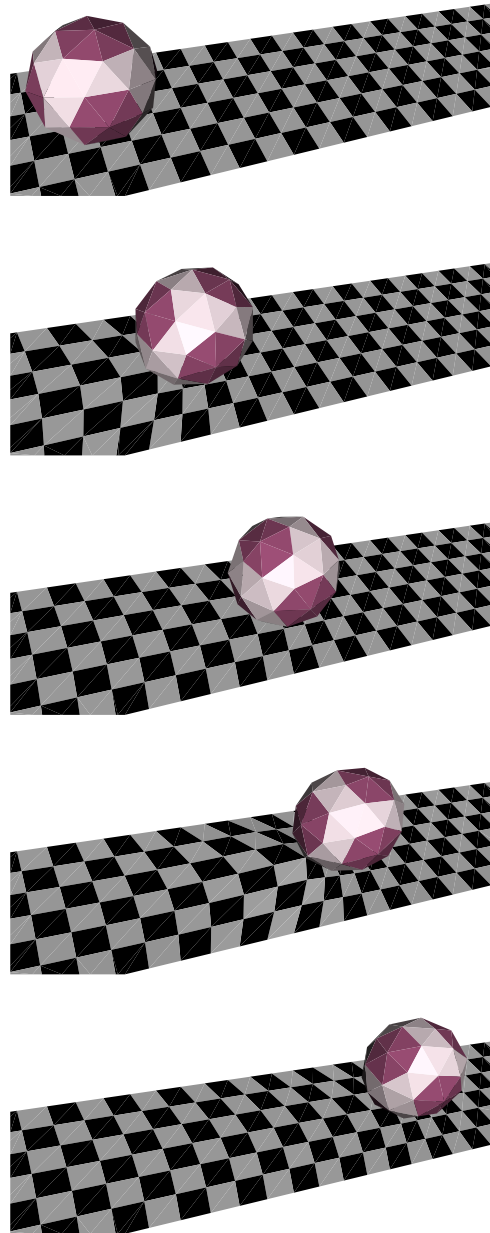


FIG. 5.10 : un ballon élastique roulant sur un plan déformable, de haut en bas : $t = 0s$, $t = 40s$, $t = 120s$ et $t = 160s$. La déformation observée du plan résulte de contacts collants/glissants avec le ballon.

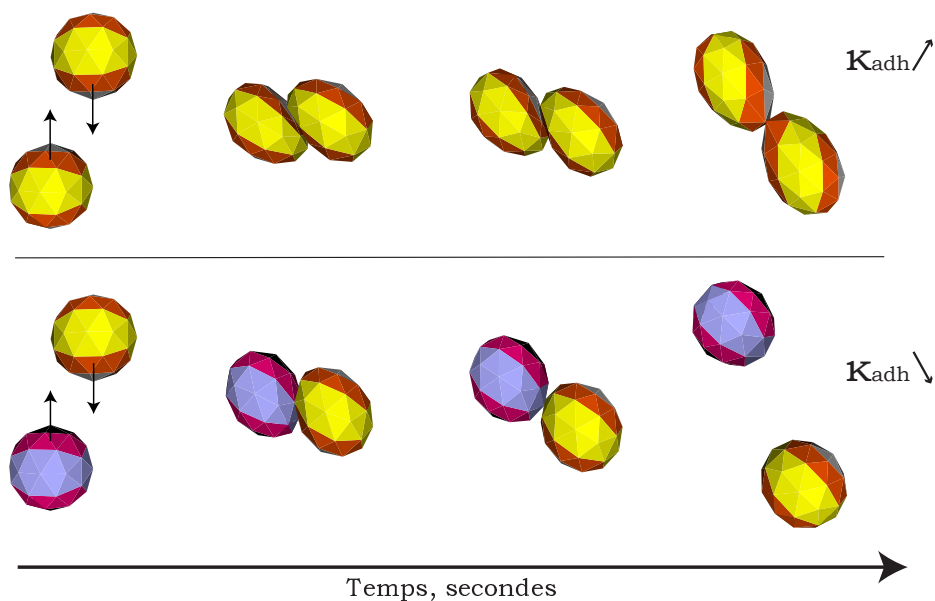


FIG. 5.11 : collision entre deux objets très adhésifs (en haut, κ_{adh} grand) et deux objets moins adhésifs (en bas, κ_{adh} petit). Pour chaque série, l'objet-cellule du haut est attiré par l'objet-cellule du bas et inversement, ce qui conduit à une collision pendant la simulation. La figure donne un aperçu des différences de configuration résultant de deux valeurs de κ_{adh} à quatre moments de la simulation. De gauche à droite : $t = 0s$, $t = 40s$, $t = 50s$ et $t = 80s$.

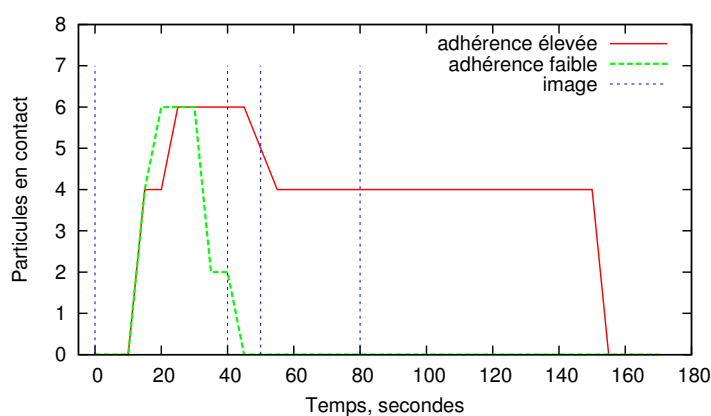


FIG. 5.12 : nombre de *particules en contact* en fonction du temps. Les barres correspondent aux quatres étapes illustrées dans la figure 5.11.

Chapitre 6

Applications en biologie cellulaire

Sommaire

1	Introduction	157
2	Réaction-diffusion	158
2.1	Introduction	158
2.2	Chimiotaxie	160
2.3	Haptotaxie	165
3	Adhésion et motilité cellulaire	169
3.1	Cellule	170
3.2	Statut du cytosquelette et onde	170
3.3	Dynamique cellulaire	172
3.4	Résultats	172
4	Interactions de contact	176
4.1	Agrégation de cellules	176
4.2	Diffusion et tri cellulaire	177
5	Conclusion	180

1 Introduction

Ce dernier chapitre est dédié aux différentes applications réalisées au cours de cette thèse dans le domaine de la biologie cellulaire. Dans un premier temps, nous nous sommes

intéressés aux processus de réaction-diffusion parce qu'ils sont prépondérants en biologie ; en particulier nous avons focalisé notre attention sur la chimiotaxie et l'haptotaxie, deux mécanismes intervenant au cours de nombreux processus importants en biologie cellulaire comme le développement ou la différenciation. Les résultats obtenus seront présentés dans la section 2. Par la suite, nous nous sommes appliqués à rendre compte de la dynamique interne de la cellule responsable de son déplacement. Notre approche, basée sur de récents résultats expérimentaux, sera détaillée dans la section 3. Finalement, la question de savoir comment les cellules se déplacent sur un substrat mou ou interagissent avec d'autres cellules a servi d'application à la méthode présentée au chapitre précédent. En adoptant un point de vue réductionniste, notre approche apporte des éléments de réponse quant aux mécanismes cellulaires globaux qui permettent aux cellules de se déformer, de glisser ou bien encore de coller lorsqu'elles interagissent avec d'autres entités déformables. Ainsi, dans la section 4 seront présentées des simulations faisant intervenir des interactions de contact entre cellules.

2 Réaction-diffusion

2.1 Introduction

Les chimiotaxie et l'haptotaxie constituent deux processus prépondérants en biologie cellulaire car ils interviennent dans de nombreux phénomènes. Par exemple, certaines cellules du système immunitaire peuvent migrer massivement à une vitesse de plus de 1 mm/h vers le lieu d'une infection pour combattre l'agent pathogène. Dans un autre registre, au cours du développement embryonnaire, certaines cellules précurseurs migrent dans l'embryon pour former de nouvelles structures. Parfois, seule une partie de la cellule se déplace, c'est le cas des prolongements des neurones, capables de migrer à plusieurs centimètres de leur corps cellulaire afin de faire des synapses sur des cellules des muscles ou d'autres neurones. Le dérèglement de ces capacités de déplacement a, pour sa part, des conséquences dramatiques. Ainsi, dans le cas du cancer, l'augmentation de la mobilité des cellules malignes leur permet de s'échapper du centre de la tumeur initiale pour former des métastases et envahir l'organisme.

Ici notre objectif est d'utiliser notre méthode de modélisation pour étudier ces processus.

Plus précisément, on désire rendre compte :

- de la diffusion de molécules chimioattractantes ;
- du déplacement de cellules selon un gradient de concentration ;
- des interactions entre des cellules et la matrice extracellulaire via des protéines comme la fibronectine ;
- de la période réfractaire dans le déplacement des cellules ;
- de la désensibilisation des récepteurs.

D'un point de vue mathématique, les processus de réaction-diffusion peuvent se formuler de la manière suivante. On désigne par $C(M, t)$ la concentration d'une molécule ou la densité de cellules au point M et au temps t . $C(M, t)$ va changer au cours du temps si les molécules diffusent ou si les cellules se déplacent. Dans le premier cas, il s'agit de mouvement brownien résultant de la moyenne de chocs thermiques entre molécules. Dans le second cas, on a affaire à un déplacement aléatoire isotrope non stimulé par un signal. L'évolution de $C(M, t)$ est alors donné par l'équation différentielle :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left\{ \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right\} \quad (6.1)$$

où x , y et z désignent les trois coordonnées spatiales ; D est le coefficient de diffusion (en général constant). Cette équation décrit précisément l'homogénéisation d'une solution de molécules dans l'eau ou bien la répartition homogène de cellules dans l'espace physique qui leur est attribué.

Si la molécule U est produite par des cellules au point M et au temps t avec un taux $\tau(M, t)$ et est dégradée proportionnellement à sa concentration, alors l'équation 6.1 devient :

$$\frac{\partial U}{\partial t} = D \left\{ \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 U}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 U}{\partial z^2} \right\} + \tau(M, t) - \lambda U \quad (6.2)$$

où λ est le taux de dégradation de la molécule.

Dans notre travail, ce modèle général permet de rendre compte de la dispersion du signal chimiotactique. Dans le cas de cellules, on a fondamentalement les mêmes équations mais l'interprétation des termes est différente. Si $U(M, t)$ désigne la concentration de signal chimiotactique auquel est sensible une population de cellules de densité $C(M, t)$, alors l'évolution de cette densité sera donnée par :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D_1 \left\{ \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right\} - D_2 \left\{ \frac{\partial}{\partial x} \left(C \frac{\partial U}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(C \frac{\partial U}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(C \frac{\partial U}{\partial z} \right) \right\} \quad (6.3)$$

Ici D_1 désigne le coefficient de mouvement aléatoire non dirigé ; D_2 représente le coefficient de déplacement chimiotactique. On peut voir que ce dernier terme est proportionnel au gradient de la distribution de la molécule U .

Les simulations proposées dans cette section reposent sur les considérations suivantes :

- comme nous modélisons des cellules individuelles seules les équations de type 6.3 sont utilisées ;
- la chimiotaxie et l'haptotaxie sont modélisés via les mêmes termes mathématiques puisqu'ils sont induits par des mécanismes semblables ;
- les processus de réaction-diffusion sont discrétisés.

2.2 Chimiotaxie

Pour déterminer les équations de type 6.3, nous nous sommes inspirés de l'agrégation des amibes *Dictyostelium discoideum* par chimiotaxie [MG87, LHD02], un processus bien caractérisé tant au niveau biologique qu'au niveau des mécanismes moléculaires (voir chapitre 1, paragraphe 3.5). Notre objectif ici est de mettre en évidence le mouvement dirigé de cellules à partir du gradient d'un signal chimique qui diffuse dans le milieu.

Le tableau 6.1 présente les différents aspects biologiques considérés et la façon dont ils sont traités dans notre approche.

2.2.1 Cellule et substrat

Nous considérons un espace physique dans lequel des cellules peuvent se déplacer en fonction de gradients de molécules (signaux, morphogènes), de la tension de la matrice extracellulaire et/ou de forces aléatoires.

Pour représenter le substrat en deux dimensions, on dispose d'un objet composé de 100 particules - disposées en forme de grille régulière 10×10 dans le plan XY - sur lequel aucune force n'est appliquée. Quant aux cellules, elles sont modélisées comme des objets

Chimiotaxie	Approche proposée
Cellule (paragraphe 2.2.1)	Objet cellulaire en forme d'icosaèdre animé d'un mouvement brownien
Substrat (paragraphe 2.2.1)	Objet en 2D représenté comme une grille régulière de 10×10
Diffusion d'un signal chimique U (paragraphe 2.2.2)	Une variable U donnée par une équation de réaction-diffusion est attribuée à chaque point de la grille
Déplacement de la cellule selon le gradient de U (paragraphe 2.2.3)	Une force est exercée sur chaque particule de l'icosaèdre en fonction des valeurs locales de U
Période réfractaire dans le déplacement de la cellule (paragraphe 2.2.4)	Une force dépendante d'un système différentiel est exercée sur chaque particule de l'icosaèdre
Désensibilisation des récepteurs (paragraphe 2.2.5)	Une force dépendante d'un système différentiel est exercée sur chaque particule de l'icosaèdre

TAB. 6.1 : modélisation de la chimiotaxie. Ce tableau met en évidence le parallèle entre les aspects biologiques abordés et l'approche proposée.

cellulaires - en forme d'icosaèdre (12 particules) - animés d'un mouvement brownien leur permettant d'explorer leur environnement.

2.2.2 Diffusion

Chaque point de la grille, repéré par ses coordonnées entières (i, j) , est le siège d'un processus de réaction-diffusion discrétisé décrit par :

$$\begin{cases} \frac{dU_{i,j}}{dt} = D_U(U_{i+1,j} + U_{i-1,j} + U_{i,j+1} + U_{i,j-1} - 4U_{i,j}) - \lambda_U U_{i,j} + \delta_{U_{i,j}} \\ \delta_{U_{i,j}} = \begin{cases} p_1 X^2(t) - p_2 U_{i,j} & \text{si } i = i_0, j = j_0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \end{cases} \quad (6.4)$$

où D_U et λ_U sont respectivement, le coefficient de diffusion et le taux de dégradation discrétisés de la molécule U ; δ est un terme de source localisé au point (i_0, j_0) ; p_1 et p_2 sont deux paramètres qui contrôlent la dynamique d'apparition de la molécule U en

(i_0, j_0) . Quant à la variable X , elle détermine les oscillations du pic de concentration :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = 0.618Y \\ \frac{dY}{dt} = -0.618X \\ X(0) = 1, Y(0) = 0 \end{cases} \quad (6.5)$$

Un document EML est créé pour décrire les équations de réaction-diffusion et celles relatives au système 6.5. On dispose ainsi d'un système différentiel composé de 102 équations que GSL est chargée de résoudre à chaque pas de temps. Ce document est complété par un élément *odeToModel* pour contrôler l'altitude des points de la grille. Plus précisément, il s'agit d'attribuer à la coordonnée z de chaque noeud la valeur de concentration. De ce fait, on peut visualiser la quantité U par le déplacement vertical de l'objet qui représente l'espace à deux dimensions (figure 6.1).

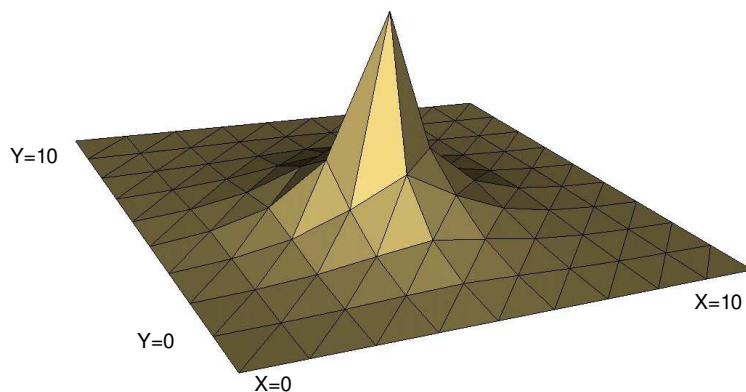


FIG. 6.1 : profil du chimioattractant U pour $i_0 = j_0 = 5$.

2.2.3 Gradient de concentration

On considère que toute particule de l'icosaèdre est entourée par quatre points de la grille (figure 6.2). Fort de ce principe, le gradient de U est approximé par l'expression suivante :

$$G_U = \begin{pmatrix} \frac{U_{i+1,j} + U_{i+1,j+1}}{2} - \frac{U_{i,j} + U_{i,j+1}}{2} \\ \frac{U_{i+1,j+1} + U_{i,j+1}}{2} - \frac{U_{i,j} + U_{i+1,j}}{2} \\ 0 \end{pmatrix}$$

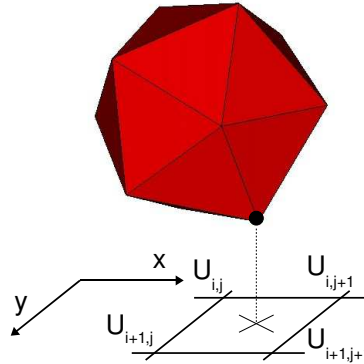


FIG. 6.2 : le calcul du gradient de U est fondé sur les quatre points de la grille entourant chaque particule de l'icosaèdre.

Ce gradient est à l'origine d'une force externe additionnelle appliquée sur chaque particule de l'objet-cellule qui permet à celui-ci de se diriger vers l'endroit de la grille où la concentration de U est maximale.

2.2.4 Période réfractaire

La période réfractaire est un moment pendant lequel la cellule qui répond à une excitation ne peut répondre à une seconde excitation appliquée trop tôt après la première. On se propose ici de tenir compte de ce phénomène en multipliant l'intensité de la force externe additionnelle appliquée sur chaque particule par la variable V suivante :

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = \frac{1-V}{\tau} \\ V(0) = 1 \end{cases} \quad (6.6)$$

où τ est un temps de relaxation qui contrôle la sortie de la période réfractaire.

L'équation 6.6 est retranscrite grâce à un document EML. À chaque pas de temps, cette équation est résolue par la bibliothèque de calculs. Cependant, la variable V peut

être mise à 0 si dans l'intervalle $[t; t+\Delta t]$ la vitesse de déplacement de l'objet est supérieure à un certain seuil (figure 6.3).

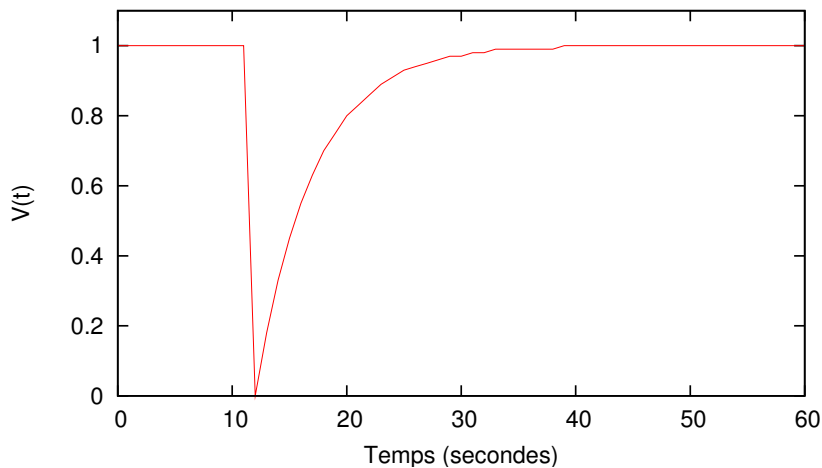


FIG. 6.3 : profil de la variable V après une mise à 0, avec $\tau = 5$.

2.2.5 Désensibilisation

La stimulation prolongée d'une cellule par une molécule entraîne au cours du temps une diminution de la sensibilité de la cellule à cette molécule via l'activité de ses récepteurs. Pour rendre compte de ce phénomène - appelé désensibilisation - l'intensité de la force externe additionnelle appliquée sur chaque particule est pondérée par la variable W suivante :

$$\begin{cases} \frac{dW_i}{dt} = \lambda_0(1 - W_i) - \lambda_1 \bar{S} W_i \\ W_i(0) = 1 \end{cases} \quad (6.7)$$

où λ_0 et λ_1 contrôlent l'influence du signal ; \bar{S} est le gradient moyen perçu par la particule i . Ainsi, plus ce dernier est important plus la valeur de W est faible. De cette manière, il nous est permis de contrôler la déformation des objets soumis à de forts gradients. Cette équation est également décrite au sein d'un document EML et résolue par GSL.

2.2.6 Résultats

La figure 6.4 illustre les trajectoires de plusieurs icosaèdres obtenues lors des simulations. Deux phases peuvent être distinguées : initialement, loin de la source U , les trajectoires sont contrôlées par le mouvement brownien. Ensuite, sous l'influence de U , les trajectoires deviennent rectilignes car la composante aléatoire de la force est négligeable devant la composante chimiotactique (figure 6.4(a)). Le mécanisme de période réfractaire rend compte des alternances d'accélération et de ralentissement des objets au cours de la migration (figure 6.4(b)) et des ruptures dans la direction des trajectoires.

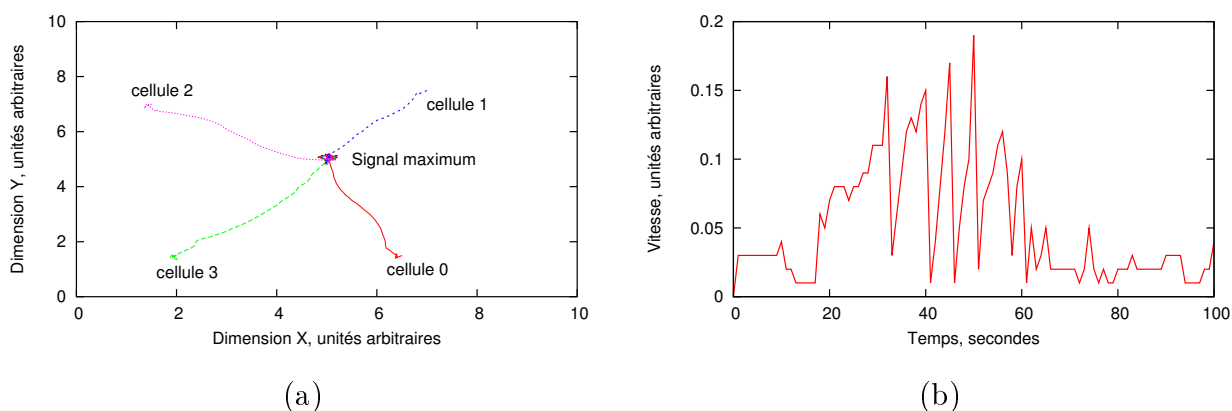


FIG. 6.4 : (a) quatre traces de migration d'un objet-cellule vers le maximum de concentration du signal U . Les paramètres utilisés sont : $D_U = 0.1sec^{-1}$, $\lambda_U = 0.01sec^{-1}$, $p_1 = 2sec^{-1}$, $p_2 = 0.01sec^{-1}$ et $i_0 = j_0 = 5$; (b) profil de vitesse de la cellule 1 lors de son déplacement. On observe des alternances d'accélération et de ralentissement dues au mécanisme de période réfractaire avant que la cellule atteigne l'endroit de la grille où la concentration de U est maximale.

2.3 Haptotaxie

Par la suite, nous nous sommes attachés à rendre compte des déplacements cellulaires résultant des interactions avec la matrice extracellulaire. Les mécanismes sous-jacents sont impliqués dans de nombreux processus biologiques tels que le développement neuronal, l'embryogenèse ou la migration cellulaire (contrôle de la croissance du cône axonal sur la N-Cam [BG84] ; migration des fibroblastes sur la fibronectine [DDKT88, Hyn85]). Notre but ici est de rendre compte de la capacité qu'ont les cellules de se diriger à partir de signaux chimiques déposés par d'autres cellules. Le principe mis en oeuvre est le suivant :

une cellule se déplace par chimiotaxie selon le gradient d'un signal U tout en déposant une molécule M dont la diffusion va engendrer le mouvement d'autres cellules.

Le tableau 6.2 fait le parallèle entre les données biologiques traitées dans notre approche et la façon dont elles sont modélisées.

Haptotaxie	Approche proposée
Deux types de cellules (paragraphe 2.3.1)	Objets cellulaires, A et B , représentés comme des icosaèdres et possédant un mouvement brownien
Substrat (paragraphe 2.3.1)	Objet en 2D sous forme de grille régulière de 10×10
Diffusion d'un signal chimique U (paragraphe 2.2.2)	Une variable U donnée par une équation de réaction-diffusion est attribuée à chaque point de la grille
Diffusion d'un signal chimique M (paragraphe 2.3.2)	Une variable M donnée par une équation de réaction-diffusion est attribuée à chaque particule de la grille
Dépôt d'un signal M (paragraphe 2.3.2)	Les points de la grille entourant chaque particule de l'icosaèdre de type A sont marqués
Déplacement selon le gradient de U (resp. M) (paragraphe 2.2.3)	Une force est exercée sur chaque particule de l'icosaèdre de type A (resp. B) en fonction des valeurs locales de U (resp. M)
Période réfractaire dans le déplacement des cellules (paragraphe 2.2.4)	Une force dépendante d'un système différentiel est exercée sur chaque particule des icosaèdres
Désensibilisation des récepteurs (paragraphe 2.2.5)	Une force dépendante d'un système différentiel est exercée sur chaque particule de l'icosaèdre

TAB. 6.2 : modélisation de l'haptotaxie. Ce tableau met en évidence le parallèle entre les aspects biologiques abordés et l'approche proposée.

Cette expérience venant compléter l'expérience ayant trait à la chimiotaxie, on retrouve ici les aspects biologiques abordés au paragraphe précédent. Aussi, seuls seront présentés dans la suite les aspects nouveaux : les différents types d'objets-cellules, la diffusion et

le dépôt de la molécule M (le gradient est calculé de manière identique pour les deux molécules).

2.3.1 Cellules et substrat

Deux types d'objets cellulaires sont considérés :

- type A : l'objet-cellule se déplace selon le gradient de U et dépose une molécule M au cours de son déplacement ;
- type B : les objets sont sensibles au gradient de M .

Les deux types d'objets sont représentés par des icosaèdres et possèdent un mouvement brownien. Ce déplacement aléatoire est particulièrement important pour les objets de type B . En effet, le signal M diffusant peu ou bien étant immobile, ils doivent donc explorer l'espace avant de détecter un gradient de M et se diriger selon celui-ci. Quant au substrat, il est modélisé comme dans le cas de la chimiotaxie par un objet en 2D sous forme de grille régulière de 10×10 .

2.3.2 Diffusion de la molécule M

Dans notre approche, la dynamique de M est donnée par :

$$\begin{cases} \frac{dM_{i,j}}{dt} = D_M(M_{i+1,j} + M_{i-1,j} + M_{i,j+1} + M_{i,j-1} - 4M_{i,j}) - \lambda_M M_{i,j} + \delta_{M_{i,j}} - p_4 M_{i,j} \\ \delta_{M_{i,j}} = \begin{cases} p_3 & \text{si il y a un objet de type } A \text{ en } (i,j) \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \end{cases} \quad (6.8)$$

où D_M et λ_M sont le coefficient de diffusion et le taux de dégradation discrétisés de la molécule M , respectivement ; p_3 contrôle le dépôt de la molécule M tandis que le terme $p_4 M_{i,j}$ permet de réguler son accumulation.

Un document EML est créé pour rendre compte du système 6.8. Ce document possède cent équations, résolues par la bibliothèque de calculs. Pour cette expérience, on désire visualiser la molécule M par le déplacement vertical de l'objet-substrat (figure 6.5). On trouve ainsi un élément *odeToModel* qui permet d'attribuer à la coordonnée z de chaque

point de la grille la valeur de M . Notons que ce lien remplace celui créé dans l'expérience précédente pour visualiser la molécule U .

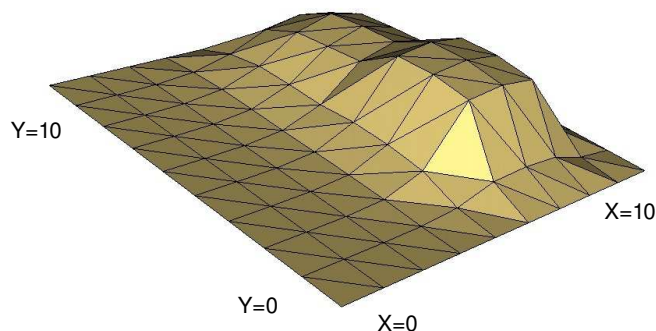


FIG. 6.5 : exemple de profil de la molécule M à $t = 150s$.

2.3.3 Résultats

Un objet-cellule de type A se déplace vers le maximum de concentration du signal U (cellule 0, figure 6.6(a)). Lors de son déplacement, une molécule M est déposée et diffuse sur le substrat attirant ainsi les trois objets de type B (cellule 1, 2 et 3, figure 6.6(a)). Dans un premier temps, ces objets ont un mouvement aléatoire. Ensuite, leur trajectoire devient rectiligne en raison de la production et de la diffusion de la molécule M .

On observe des changements rapides de direction dus à la période réfractaire du mouvement (figure 6.6(b)). En effet, lorsqu'un objet-cellule de type B est à l'arrêt, la concentration de molécule M continue d'évoluer. Lorsque la phase réfractaire se termine, la distribution de M ayant changé, l'icosaèdre subit un changement brutal de direction. Lors des simulations, on remarque également une déformation des objets cellulaires du fait de la différence de force appliquée en chacune des particules. En effet, le gradient étant déterminé de manière locale, les objets se déforment car les particules situées au niveau du front avant (plus proches de l'objet de type A) perçoivent des concentrations plus élevées que celles placées à l'arrière.

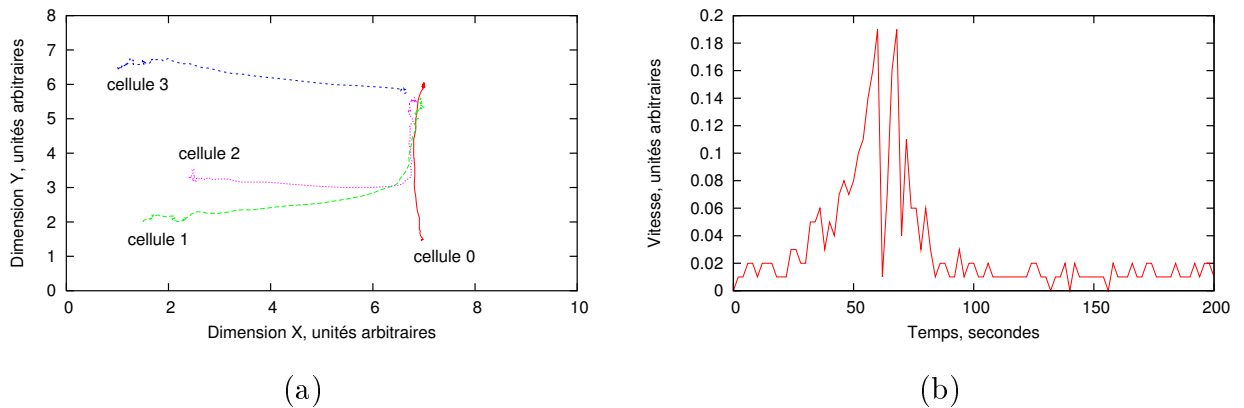


FIG. 6.6 : (a) la cellule 0 se déplace par chimiotaxie selon la distribution U . Au cours de son déplacement vers le maximum de concentration (en $x = 7$ et $y = 6$), elle dépose une molécule M qui permet aux cellules 1, 2 et 3 de se déplacer. Les paramètres utilisés sont : $D_M = 0.005 \text{sec}^{-1}$, $\lambda_U = 0 \text{sec}^{-1}$, $p_3 = 0.1M \cdot \text{sec}^{-1}$, $p_4 = 0.01 \text{sec}^{-1}$, $i_0 = 7$ et $j_0 = 6$; (b) profil de vitesse de la cellule 1. En raison du mécanisme de période réfractaire, des phases d'accélération et de ralentissement se succèdent avant que l'objet atteigne l'endroit de la grille correspondant au maximum de concentration de M .

3 Adhésion et motilité cellulaire

La plupart des mécanismes grâce auxquels s'assemblent les fibres de stress et les adhésions focales sont encore inconnus (voir chapitre 1, paragraphe 3). Néanmoins, de récentes observations ont mis en évidence deux caractéristiques majeures dans l'adhésion et la motilité cellulaire. D'une part, la réorganisation du cytosquelette pendant le mouvement est basée sur la formation de nouveaux faisceaux d'actine entre deux points focaux d'adhérence [KKM*98] en réponse à des signaux externes transmis par des protéines liées à la membrane (protéines Rac et RhoA [KKA99]). Tout d'abord, l'activation à travers Rac entraîne la nucléation de nouveaux filaments d'actine via l'activation du complexe Arp2/3 par les protéines WASP [Rid01]. Cette activation a lieu dans les lamellipodes ou les filopodes. Ensuite, la protéine RhoA, activée à l'arrière de la cellule, augmente la rigidité du cytosquelette d'actine grâce à un processus chimique différent. Ainsi, au même moment, l'avant et l'arrière de la cellule sont caractérisés par des états différents de la rigidité du cytosquelette.

D'autre part, [GDTD*04] ont montré que le lamellipode connaît des extensions et des interruptions périodiques, avec une période d'environ 24 s dans des cellules de mammifères.

Ces oscillations autonomes sont basées sur une régulation complexe de la polymérisation de l'actine. Les mêmes auteurs ont démontré qu'une onde allant de l'avant de la cellule vers l'arrière accompagne la séquence de pauses/protrusions du lamellipode. Ces ondes, qui sont constituées de filaments d'actine liés à l' α -actinine, pourraient coupler l'avant et l'arrière de la cellule.

Dans cette section, notre objectif est double : d'une part, rendre compte des effets antagonistes des protéines Rac et RhoA sur le cytosquelette et d'autre part, prendre en considération le rôle joué par l'onde lors du déplacement des cellules. Nous proposons ainsi une approche dans laquelle le statut du cytosquelette (rigide/mou) et le couplage entre l'avant et l'arrière de la cellule déterminent le mouvement cellulaire. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans une conférence internationale [CPM05].

Le tableau 6.3 énumère les différents aspects biologiques considérés et la manière dont ils sont pris en compte en termes de modélisation.

3.1 Cellule

Dans notre approche, une cellule est modélisée comme un objet cellulaire de forme sphérique composé de 162 particules et 320 facettes. Cet objet est doté d'une structure protrusive et abrite une population de fibres d'actomyosine. Le long de ces fibres, des forces sont générées dont la valeur est fonction de l'élasticité de l'objet-cellule. Ce dernier est soumis à un champ de forces traduisant la présence d'une source externe de signal chimique. Ici, nous rendons compte de la chimiotaxie simplement en utilisant un centre de diffusion (voir chapitre 3, paragraphe 3.2). Enfin, l'objet-cellule possède un mouvement brownien : la force aléatoire est calculée de manière à représenter environ 10% de la force contractile exercée par l'ensemble des fibres.

3.2 Statut du cytosquelette et onde

On dispose d'un ensemble de deux variables (X_F, Y_F) et (X_R, Y_R) . Chaque bloc rend compte de l'état du cytosquelette et est donné par un oscillateur de Van der Pol (en l'absence de données précises et pour simplifier le modèle mathématique) :

Adhésion et motilité cellulaire	Approche proposée
Cellule (paragraphe 3.1)	Objet cellulaire de forme sphérique composé de 162 particules et 320 facettes triangulaires
Source externe de signal chimique (paragraphe 3.1)	Champ de force externe appliqué sur l'objet-cellule
Lamellipode (paragraphe 3.1)	Ensemble de particules données comme les plus proches de la source du signal (voir paragraphe 3.3)
Filaments d'actomyosine (paragraphe 3.1)	Fibres actives reliant chaque particule constituant le lamellipode à des particules n'y appartenant pas (voir paragraphe 3.3)
Statut du cytosquelette dépendant des protéines Rac et RhoA (paragraphe 3.2)	2 oscillateurs de Van der Pol associés à l'avant et à l'arrière de l'objet-cellule
Onde couplant l'avant à l'arrière de la cellule (paragraphe 3.2)	Couplage entre les 2 oscillateurs
Extensions et interruptions périodiques du lamellipode (paragraphe 3.3)	La valeur de l'oscillateur associé à l'avant de l'objet contrôle le statut des particules et par conséquent l'action des fibres

TAB. 6.3 : adhésion et motilité cellulaire. Ce tableau présente les aspects biologiques abordés et l'approche proposée.

$$\begin{cases} \frac{dX_F}{dt} = \theta_F(Y_F + \epsilon(X_F - X_F^3) + \gamma(X_R - X_F)), & \frac{dY_F}{dt} = -\theta_F X_F \\ \frac{dX_R}{dt} = \theta_R(Y_R + \epsilon(X_R - X_R^3) + \gamma(X_F - X_R)), & \frac{dY_R}{dt} = -\theta_R X_R \end{cases} \quad (6.9)$$

où le paramètre ϵ contrôle l'importance des termes non linéaires ; $\theta_{F,R}$ règle la période (plus $\theta_{F,R}$ est petit plus la période est grande) tandis que γ couple les deux oscillateurs rendant ainsi compte de l'activité des ondes. Si $\gamma > 0$ (resp. $\gamma < 0$) les deux oscillateurs vont se mettre en phase (resp. en opposition de phase) (figure 6.7).

L'ensemble de variables (X_F, Y_F) permet de considérer l'influence du processus Rac : il est associé à l'avant de la cellule pour contrôler la dynamique de protrusion. Quant au

couple (X_R, Y_R) , il est attribué à l'arrière de la cellule et permet de modéliser l'activité des protéines RhoA. De plus, les deux oscillateurs sont bloqués en opposition de phase ($\gamma = -1.5$) afin de rendre compte des effets antagonistes de la signalisation Rac/RhoA.

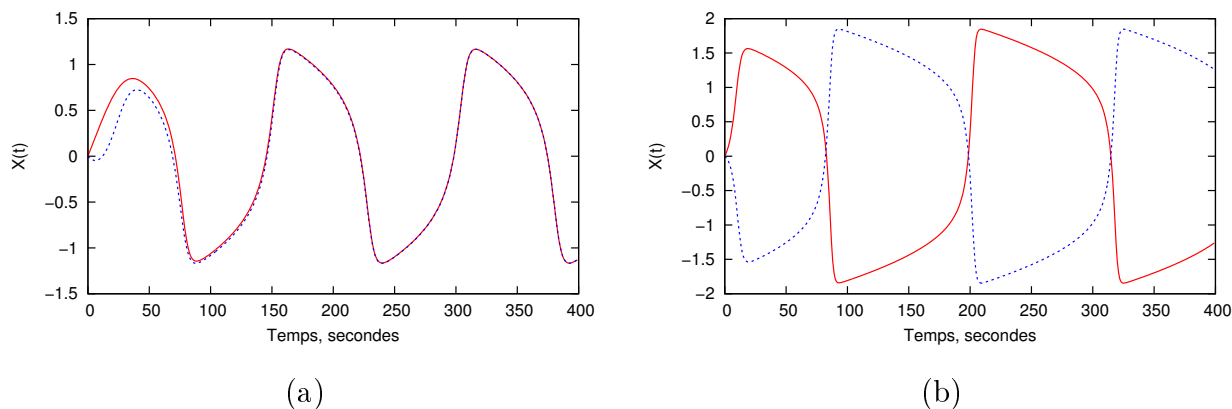


FIG. 6.7 : oscillateurs de Van der Pol couplés avec $\theta = 0.05$ et $\epsilon = 2.0$; (a) en phase ($\gamma = 0.05$) et (b) en opposition de phase ($\gamma = -1.5$).

Le système 6.9 est retranscrit à l'aide d'un document EML et résolu par la bibliothèque de calculs à chaque itération. On considère que l'objet-cellule est en interaction avec ce système. De ce fait, pour chaque fibre, le couple (X_F, Y_F) (resp. (X_R, Y_R)) est associé à chaque particule P_F (resp. P_R) appartenant à la structure protrusive (resp. n'y appartenant pas).

3.3 Dynamique cellulaire

Dans notre approche, le contrôle de la dynamique de pause/protrusion repose sur un paramètre τ . Ce dernier permet de déterminer le statut des particules de chaque fibre de la manière suivante : à chaque pas de temps, si $X_F(t) > \tau$ (resp. $X_R(t) > \tau$), la particule P_F (resp. P_R) est fixée (aucun déplacement n'est possible) à la matrice extracellulaire. En revanche, si $X_F(t) < \tau$ (resp. $X_R(t) < \tau$), la contrainte est levée au niveau de P_F (resp. P_R) : des forces élastiques peuvent alors s'exercer de nouveau.

3.4 Résultats

Notre approche dépend de seuils arbitraires. En l'absence de données précises, une analyse du comportement de l'objet-cellule a été réalisée à partir de plusieurs jeux de

paramètres pour déterminer les valeurs les plus pertinentes.

3.4.1 Première expérience : source de signal fixe

Dans un premier temps, nous avons testé le comportement de l'objet-cellule en réponse à une source fixe d'un signal chimique. L'avant et l'arrière de l'objet-cellule alternent des phases de protrusion et d'interruption ($\epsilon = 2.0$ et $\theta = 0.05$). Lorsque les particules de la structure protrusive sont attachées à la matrice extracellulaire ($X_F(t) > \tau$), l'arrière de l'objet est libre de se déplacer ($X_R(t) < \tau$) et les forces contractiles générées par les fibres le poussent vers l'avant. Pendant cette phase, tandis que l'objet-cellule progresse, de l'énergie élastique est emmagasinée. Une demi-période plus tard, les particules avant sont libres ($X_F(t) < \tau$), alors que l'arrière de l'objet présente des points fixes ($X_R(t) > \tau$). L'énergie élastique permet alors d'étendre la structure protrusive vers la source du signal. Ce principe est illustré à la figure 6.8 et les déformations résultantes sont montrées à la figure 6.9.

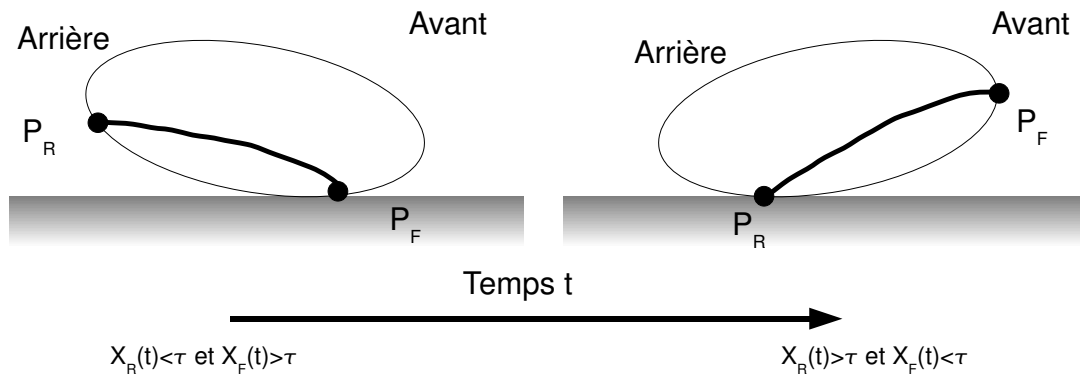


FIG. 6.8 : représentation schématique de la dynamique d'un objet-cellule. La ligne noire représente une fibre reliant deux particules symbolisées par des ronds noirs. Les variables X_F et X_R sont associées à deux oscillateurs de Van der Pol couplés et bloqués en opposition de phase ($\gamma = -1.5$). Lorsque la particule P_F de la structure protrusive est attachée à la matrice extracellulaire ($X_F(t) > \tau$), l'arrière de l'objet est libre de se déplacer ($X_R(t) < \tau$). En revanche, lorsque la particule avant est libre ($X_F(t) < \tau$), l'arrière de l'objet présente alors un point fixe ($X_R(t) > \tau$).

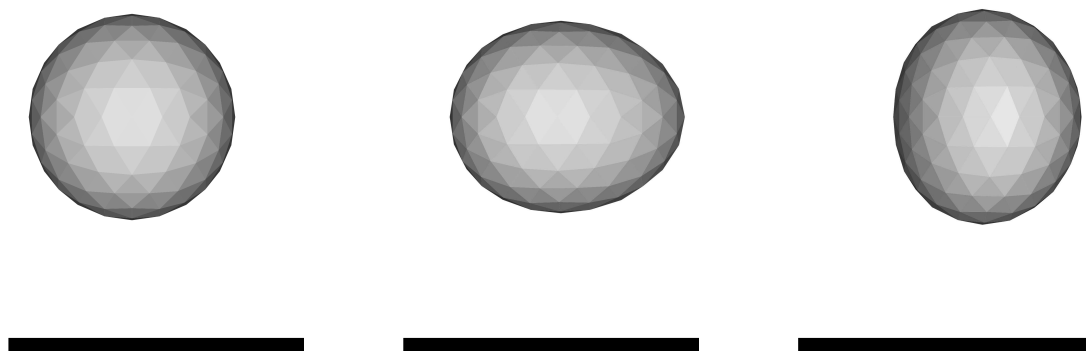


FIG. 6.9 : trois configurations typiques obtenues au cours des simulations : l'objet-cellule à l'état initial (à gauche), l'objet étendu entre l'avant et l'arrière (au milieu) et la rétraction de l'arrière en direction de la structure protrusive (à droite). La barre noire est donnée comme repère pour visualiser le déplacement de l'objet.

La période total est d'environ 24 s, une valeur en accord avec des expériences menées sur des fibroblastes [GDTD*04]. Puisque les oscillateurs possèdent les mêmes caractéristiques (période et amplitude), l'objet-cellule se déplace régulièrement et finit par atteindre la source du signal (figure 6.10).

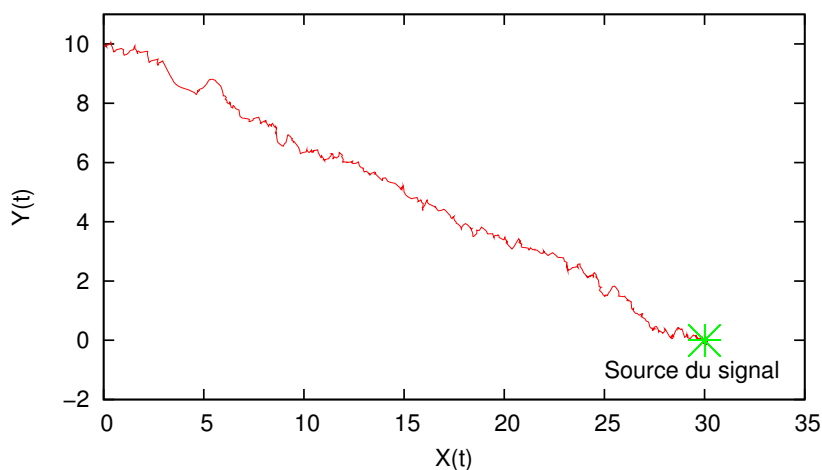


FIG. 6.10 : déplacement de l'objet-cellule vers une source fixe de signal chimique. Le mouvement est perturbé par une faible quantité de bruit.

La figure 6.11 montre l'évolution de l'avant et de l'arrière de l'objet-cellule au cours du temps. La vitesse moyenne reste constante, mais l'avant et l'arrière présentent des cycles répétés de vitesse nulle/non-nulle. On remarque également que la longueur de l'objet varie

en accord avec son déplacement pulsatile.

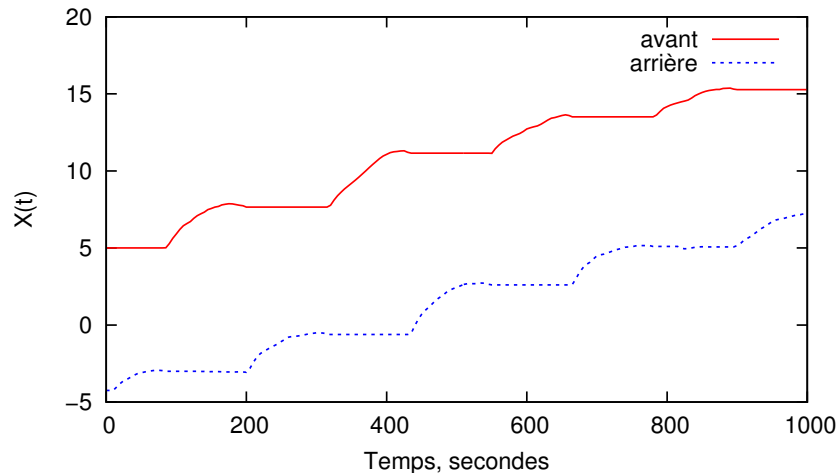


FIG. 6.11 : position de l'avant et de l'arrière de l'objet-cellule au cours du temps.

3.4.2 Deuxième expérience : source de signal en mouvement

Dans un deuxième temps, nous avons étudié le comportement de l'objet-cellule en réponse à une source d'un signal chimique en mouvement. En plus des objectifs susnommés, on désire ici rendre compte de la réorganisation dynamique de la population de fibres. Le déplacement du signal est ici planaire (compris dans le plan XY). Il est donné par les solutions du système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = Y \\ \frac{dY}{dt} = -w^2 X \\ X(0) = R, Y(0) = 0 \end{cases}$$

où le paramètre w contrôle la vitesse de déplacement et R représente la distance séparant l'objet-cellule du signal.

Ce système est décrit dans un document EML. En plus de l'élément *odeSystem* apparaît l'élément *odeToModel* qui permet d'attribuer aux coordonnées x et y de la cible les valeurs des variables X et Y , respectivement. Comme précédemment, les oscillateurs sont bloqués en opposition de phase et possèdent la même amplitude et la même période.

Les résultats obtenus montrent que l'objet-cellule se déplace selon une succession d'épisodes de fixation/détachement en suivant la progression de la source du signal (figure

6.12). Au cours de son déplacement, l'objet-cellule se réoriente constamment grâce à la réorganisation dynamique de ses fibres et reste polarisé.

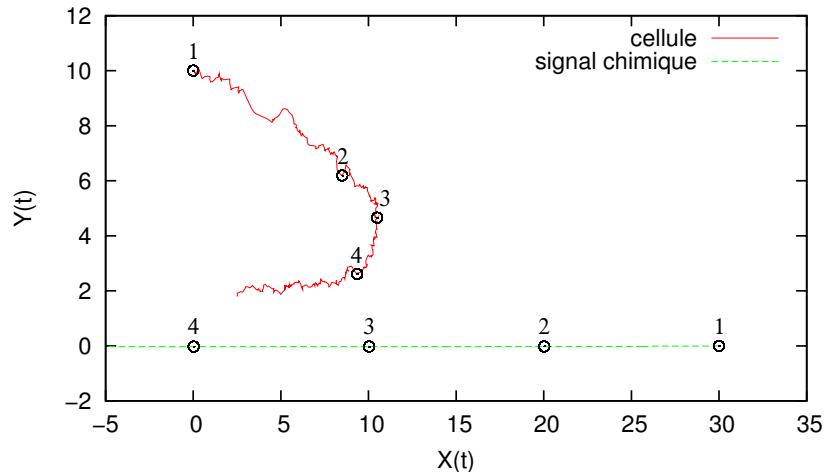


FIG. 6.12 : déplacement de l'objet-cellule en réponse à une source de signal chimique en mouvement ($w = 10^{-3}$ et $R = 30$) dans le plan XY . La position respective de l'objet et du signal est illustrée à quatre moments de la simulation, $t = 0s$ (1), $t = 800s$ (2), $t = 1200s$ (3) et $t = 1600s$ (4).

4 Interactions de contact

Cette section est consacrée à la simulation de contacts entre cellules avec la méthode détaillée au chapitre 5. Le paragraphe 4.1 nous permet de décrire les expériences réalisées au cours de cette thèse pour retranscrire le processus d'agrégation d'une population de cellules. Quant au paragraphe 4.2, il met en évidence le tri cellulaire suite à la formation d'un agrégat par haptotaxie.

4.1 Agrégation de cellules

Avec des structures relativement simples, l'agrégat d'amibes *Dictyostelium discoideum* (*Dd*) représente un modèle idéal pour étudier aussi bien expérimentalement que théoriquement de nombreux processus comme la morphogénèse. *Dd* se multiplie à l'état unicellulaire dans des conditions nutritionnelles favorables mais dans des conditions de carence alimentaire, les cellules s'engagent dans un cycle de différenciation et de morphogénèse.

Celui-ci comporte d'abord une phase d'agrégation - dirigée par des gradients d'AMPc - au cours de laquelle Dd passe de l'état unicellulaire à l'état pluricellulaire. L'AMPc, qui joue le rôle de chimioattracteur, provient alors d'un groupe ou d'une cellule centrale (voir chapitre 1, paragraphe 3.5).

Avec notre méthode de modélisation, on s'intéresse ici à cette phase d'agrégation de Dd et notamment aux interactions entre cellules. Nous disposons ainsi d'une population de 25 cellules comprises dans un plan infini représentant le substrat. Sous l'influence d'une source de signal centrale, les cellules vont se déplacer et former petit à petit un agrégat.

4.1.1 Description

Les cellules sont modélisées par des objets cellulaires composés de 42 particules et 80 facettes. Chaque objet possède un mouvement brownien et vérifie la contrainte de préservation de volume. De plus, un champ de force externe est appliqué sur les objets pour rendre compte du gradient d'AMPc. Ici, la diffusion n'est pas modélisée à l'aide d'équations mais simplement en utilisant une source de signal située au centre de la scène (voir chapitre 3, paragraphe 3.2).

4.1.2 Résultats

Une illustration du comportement des objets cellulaires est donnée à la figure 6.13 à travers quatre étapes du processus d'agrégation. Au début de la simulation, les objets se dirigent aléatoirement dans la direction de la source du signal. Puis, au cours de leur déplacement, ils entrent en contact et finissent par former un agrégat unique au centre de la scène. Le pourcentage de *particules en contact* par rapport au nombre total de particules est précisé pour chaque étape (figure 6.13). La dernière image, en transparence, permet d'apprécier la résolution des contacts : il n'y a pas d'intersections et aucun espace vide n'est présent au sein de l'agrégat.

4.2 Diffusion et tri cellulaire

Dans ce paragraphe, nous présentons les travaux réalisés visant à combiner au sein d'une même expérience le formalisme différentiel et la gestion des collisions. Plus préci-

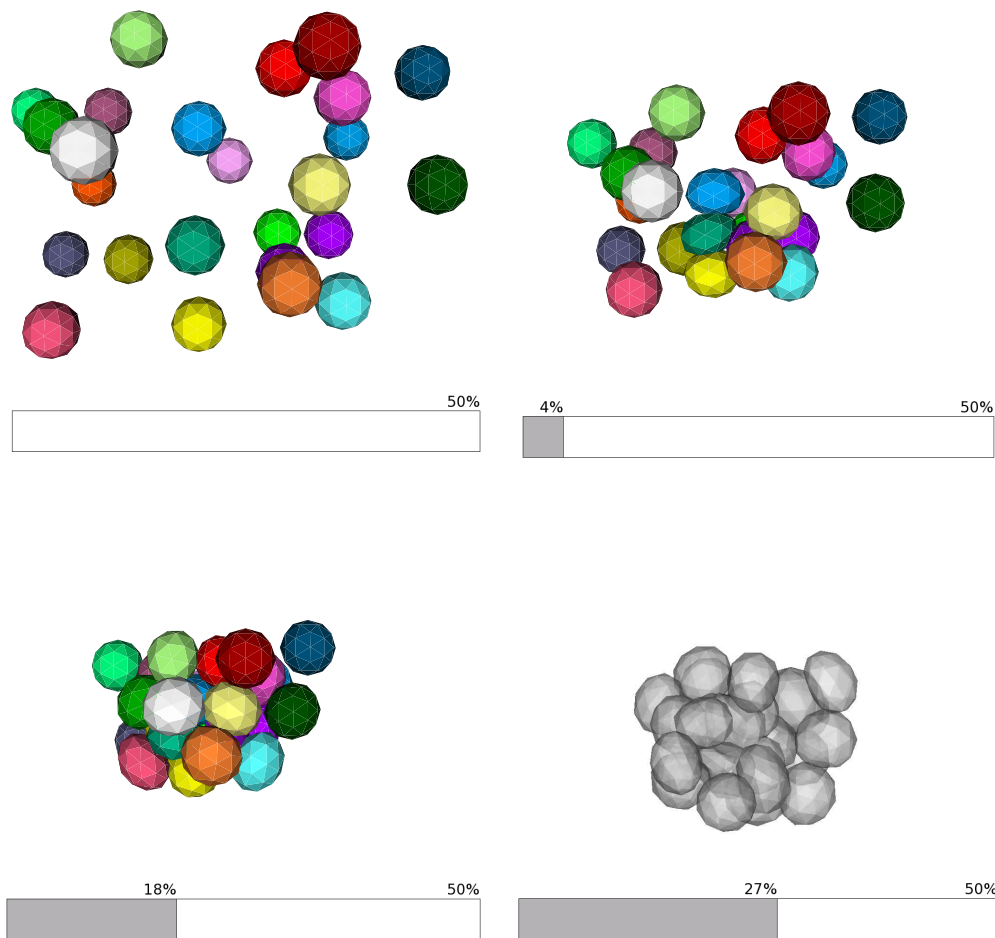


FIG. 6.13 : agrégation de cellules ; 25 sphères déformables incompressibles se déplacent vers la source d'un signal chimique. Le pourcentage de *particules en contact* par rapport au nombre total de particules est précisé dans la partie inférieure de chaque image. De haut en bas et de gauche à droite : $t = 0s$, $t = 100s$, $t = 200s$ et $t = 400s$. La dernière image, en transparence, illustre l'efficacité de la résolution des contacts.

sément, on se propose de simuler le processus d'haptotaxie tout en tenant compte des interactions entre cellules. De récents travaux ont montré l'importance des interactions cellule-cellule dans le processus de formation de l'agrégat et du tri cellulaire [VW99]. On désire également montrer que notre approche permet de rendre compte de ce phénomène en considérant deux types de cellules qui peuvent être considérées comme des cellules *prestalk* et *prespore* présentes dans le ver de *Dictyostelium*.

4.2.1 Description

Le substrat est représenté par un objet 2D représentant une grille régulière de 10×10 . On dispose également de six cellules modélisées comme des objets cellulaires composés de 42 particules et 80 facettes. Ces objets possèdent un mouvement brownien et vérifient la contrainte de préservation de volume. L'un d'eux est qualifié de "pacemaker" ; autrement dit il se déplace selon le gradient de U tout en déposant une molécule M dont la diffusion attire les cinq autres objets. On introduit ici une distinction : les objets sont répartis équitablement selon deux types - A et B - qui diffèrent dans leur capacité à répondre aux contacts. Pour cela, on utilise différentes valeurs de κ_{adh} selon le type d'interaction. Ainsi, les collisions (A/A) donnent lieu à des contacts très adhésifs (κ_{adh} élevé) tandis que les collisions (A/B) ont peu d'effet (κ_{adh} faible). Quant au reste de l'expérience, il reprend en tout point les travaux présentés au paragraphe 2.3. On peut notamment rappeler que la diffusion est retranscrite au moyen d'un système différentiel et que la période réfractaire dans le déplacement des cellules est prise en compte ainsi que la désensibilisation des récepteurs.

Pour cette expérience, les documents EML utilisés sont les mêmes que ceux définis au paragraphe 2.3 à la différence près que le nombre d'équations est plus important puisque les cellules sont modélisées par des objets plus complexes.

4.2.2 Résultats

Dans la figure 6.14, cinq étapes clés du processus d'agrégation sont présentées selon deux vues : de dessus (à gauche) et de profil (à droite).

- $t = 0s$. Au début de la simulation, l'objet "pacemaker" se situe dans le coin supérieur droit du substrat.
- $t = 60s$. Il commence à se diriger vers le maximum de concentration de U , placé au centre de la grille, tout en déposant une molécule M . La diffusion de M (visualisée par le déplacement vertical de l'objet-substrat) est alors d'abord perçue par l'objet le plus proche qui se déplace et finit par créer une situation de collision. Ces objets étant de type différent, ils sont donc peu adhésifs et "glissent" l'un sur l'autre.
- $t = 250s$. Après ce contact glissant, l'objet "pacemaker" continue son déplacement vers le centre de la grille. Les autres objets se déplacent alors sous l'effet de la

diffusion de la molécule M en prenant une forme oblongue en raison de la différence de gradient perçue entre le front avant et l'arrière.

- $t = 1000s$. Un agrégat se forme au centre de la grille au sein duquel des collisions ont lieu.
- $t = 1500s$. Puis, en raison de légères fluctuations dans le mouvement des objets et des différences d'adhérence, un tri prend forme. L'agrégat finalement constitué laisse apparaître deux amas, chacun d'eux comprenant un des deux types d'objets (sans mélange).

Ces résultats montrent qu'en combinant le formalisme différentiel - pour rendre compte de la chimiotaxie et de l'haptotaxie - et la gestion des contacts - pour prendre en considération les interactions entre plusieurs types de cellules et les différents contacts qui en résultent (glissant ou collant) - il est permis de simuler le processus d'agrégation et de faire apparaître un tri cellulaire.

5 Conclusion

Ce chapitre se veut une présentation des différentes simulations réalisées au cours de cette thèse. Nous nous sommes intéressés aux processus de réaction-diffusion et plus particulièrement à la chimiotaxie et à l'haptotaxie, deux processus essentiels en biologie cellulaire. Nous avons tout d'abord simulé la trajectoire d'une cellule sous l'effet d'un signal qui diffuse depuis un point de l'espace. Ensuite, nous avons considéré un système plus complexe avec deux types de cellules. Le premier type se déplace selon le gradient de U tout en produisant une molécule M qui pourrait, par exemple, jouer le rôle de la fibronectine ou de la N-Cam lors de la migration des fibroblastes ou du cône axonal. Le deuxième type de cellule est quant à lui, sensible au gradient de M . Le travail proposé intègre différents niveaux de complexité à différentes échelles :

- en considérant les signaux impliqués dans les déplacements ;
- en modélisant le comportement global des cellules (déplacement, arrêt et changement de direction) ;
- en tenant compte de structures fines au niveau d'une seule cellule.

Nous avons ensuite simulé la déformation d'une cellule pendant son mouvement en tenant compte de sa dynamique interne. Notre approche est basée sur des observations montrant que l'arrière et l'avant de la cellule échangent des signaux de manière périodique. Les simulations montrent qu'une dynamique simple, basée sur le couplage d'oscillateurs de Van der Pol, aide à comprendre les interactions entre les propriétés mécaniques des structures cellulaires (membrane, faisceaux d'actomyosine, adhésion focale) et l'activation/désactivation des cascades de protéines dépendantes de Rho et Rac. Notre approche est simplement qualitative mais elle permet d'unifier différents processus, de l'activation moléculaire aux déformations du cytosquelette, responsables ensemble d'un déplacement cohérent des cellules dans l'espace.

Finalement, des situations de contact entre cellules terminent ce chapitre. Nous avons tout d'abord simulé le processus d'agrégation de 25 cellules en réponse à un centre de diffusion. Nous avons ensuite utilisé des systèmes différentiels pour simuler la migration cellulaire induite par un gradient de facteur chimioattractant (chimiotaxie) mais également par des interactions avec le substrat (haptotaxie). De plus, en tirant profit du paramètre κ_{adh} , nous avons distingué deux types de cellules qui se comportent différemment lors des contacts. Au final, les résultats obtenus montrent la formation d'un agrégat et laissent apparaître un tri cellulaire.

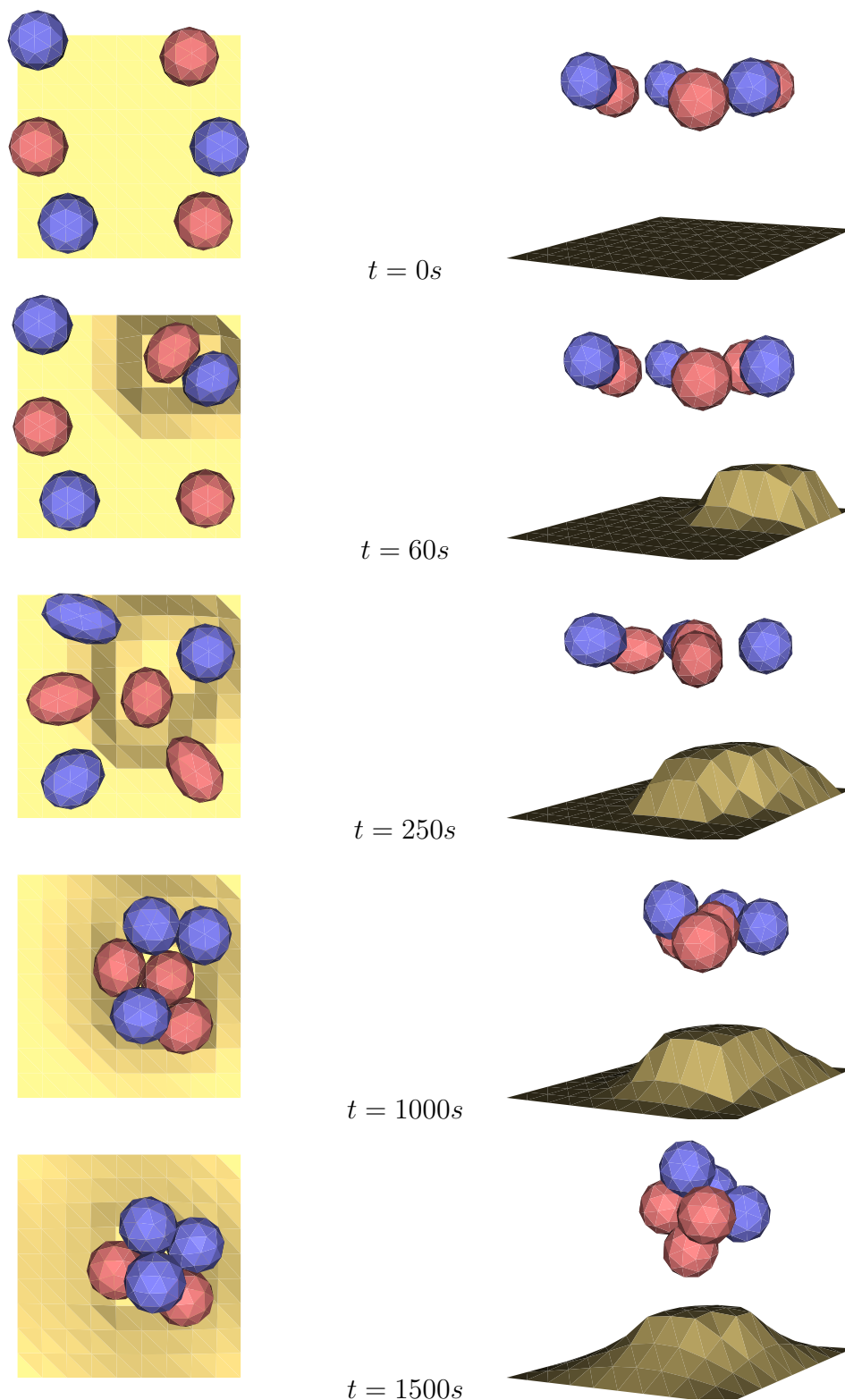


FIG. 6.14 : simulation de l'agrégation et du tri de cellules. Les objets cellules se déplacent par haptotaxie et finissent par former un agrégat. Deux types d'objets - A (en rouge) et B (en bleu) - sont considérés : les collisions (A/A) donnent lieu à des contacts très adhésifs tandis que les collisions (A/B) ont peu d'effet. De cette distinction et du mouvement brownien des objets émergent finalement deux amas au sein de l'agrégat.

Conclusion générale

Le travail présenté au cours de cette thèse est basé sur une démarche originale et se situe à l'interface entre plusieurs disciplines dont les principales sont la biologie et l'informatique. Les mouvements et les déformations cellulaires sont essentiels pour de nombreux processus biologiques et médicaux tels que la division et la migration cellulaire, le développement embryonnaire ou bien encore la croissance de tumeurs cancéreuses. C'est ainsi qu'au cours des dernières années, de nombreux travaux ont porté sur ce sujet. Parmi les approches traitant de la réponse mécanique cellulaire, on distingue les modèles continus des modèles discrets. Les premiers donnent de bons résultats notamment en termes de mesures des propriétés rhéologiques des cellules. Cependant, le cytoplasme est traité comme un milieu homogène et considéré du point de vue de ses propriétés passives. Quant aux modèles discrets, de par leur nature, ils prennent en considération l'hétérogénéité cellulaire. Néanmoins, ils ne contrôlent généralement pas la dynamique interne de la cellule et sont pour la plupart statiques. Au final, ces deux types d'approche ont en commun d'ignorer le rôle des processus chimiques sur le comportement mécanique des cellules.

La motilité cellulaire fait également l'objet de nombreux travaux qui se distinguent par leur centre d'intérêt : le tri et le mouvement collectif de cellules d'une part et d'autre part, le déplacement individuel. Les résultats obtenus par les approches proposées sont corroborés par des données expérimentales. Cependant, dans la plupart des modèles, la relation entre les niveaux moléculaires et cellulaires est peu évidente et les problématiques traitées sont dépendantes d'une échelle donnée.

Contributions

Ce travail de thèse constitue une première étape vers l'élaboration d'un simulateur cellulaire destiné aux biologistes désirant tester/valider des données expérimentales ou prédire l'émergence de comportements. Nous avons ainsi considéré des mécanismes physiques divers, comme l'élasticité de la cellule ou les réactions chimiques, à différentes échelles de temps et de longueur. Notre approche de modélisation se veut dynamique et manipule des objets physiques discrets en trois dimensions. Le modèle utilisé - initialement développé pour simuler les mouvements respiratoires puis étendu à la biologie cellulaire - repose sur une approche orientée objet et sur les lois de la mécanique. Nous avons augmenté ses fonctionnalités de manière à prendre en compte le métabolisme cellulaire. Un nouveau type d'objet a ainsi été implémenté : l'objet cellulaire. De cette manière, une cellule constitue une entité bien définie dans notre approche et se distingue par ses différentes propriétés. Nous avons également combiné le modèle avec une bibliothèque de calculs (GSL) résolvant des systèmes d'équations différentielles ordinaires. Plus précisément, la dynamique d'un objet-cellule est couplée à la résolution d'un système différentiel rendant compte de mécanismes chimiques, électriques ou mécaniques ayant lieu dans une région de l'espace. De plus, la simulation des équations est synchronisée à celle de l'objet ce qui permet de rendre compte des interactions entre les processus physico-chimiques hébergés par l'objet et la dynamique de ses déplacements. Un langage a été spécialement défini pour permettre ce couplage. Le formalisme proposé repose sur un langage XML et donne lieu à des documents syntaxiquement simples et facilement extensibles. La bibliothèque correspondante a été programmée en C++ et permet à la bibliothèque de calculs et au modèle de communiquer.

Nous avons par ailleurs développé une méthode originale pour apporter une solution à la collision entre objets déformables. Notre travail représente une alternative aux différentes approches couramment utilisées (ressorts, contraintes ou impulsions). L'idée mise en oeuvre consiste à identifier les *particules en contact* puis à les cloner. Les particules clones sont alors regroupées au sein d'un objet rigide, appelé adhésif virtuel, dont la dynamique est déterminée à partir des forces s'exerçant de part et d'autre de la collision. Cet objet permet de figer temporairement les corps en contact et rend toute interpénétration impossible. Différents types de contact peuvent être simulés (glissant, collant) ainsi

que plusieurs états adhérents. Au final, la méthode présentée a le mérite d'être simple (le paramètre κ_{adh} permet de tout contrôler) et ne nécessite pas l'utilisation de forces supplémentaires.

Nous avons illustré notre approche à travers différentes applications. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux processus de chimiotaxie et d'haptotaxie en considérant les signaux qui permettent le déplacement, en modélisant le comportement global des cellules et en tenant compte de structures fines au niveau d'une seule cellule. Dans un deuxième temps, nous avons simulé la déformation cellulaire lors du mouvement en nous focalisant sur la dynamique interne de la cellule. Nous avons montré que notre approche permet de rendre compte des interactions entre les propriétés mécaniques des structures cellulaires et les cascades de signalisation dépendantes des protéines RhoA et Rac. Finalement, des expériences ont été réalisées sur la base des interactions de contact entre cellules. En particulier, le processus d'agrégation et le tri cellulaire ont été simulés.

Perspectives

De nombreuses perspectives peuvent être envisagées pour ce travail. Il serait notamment nécessaire d'aller plus avant dans la modélisation des mécanismes grâce auxquels la cellule se déplace *in vivo*. En particulier, on pourrait étudier la migration cellulaire dans des environnements 3D. Il s'agirait alors, par exemple, de tenir compte des fibres de la matrice extracellulaire ainsi que de sa viscosité et de sa rigidité.

Concernant la modélisation de la dynamique interne des cellules, deux extensions semblent évidentes. Tout d'abord, prendre en considération le processus de polymérisation/dépolymérisation de l'actine en tirant profit d'une description volumique d'un objet-cellule ([Mar06b]). Ensuite, simuler plus précisément les fibres d'actomyosine. Une telle démarche consisterait à tenir compte de la dynamique de la myosine (densités, vitesses) dans la génération de forces contractiles, sur la base de documents EML. On pourrait également envisager de modéliser les autres composantes du cytosquelette que sont les microtubules et les filaments intermédiaires en implémentant différents types de fibres aux propriétés distinctes.

La méthode proposée pour gérer des contacts est une des propriétés principales de notre simulateur cellulaire en ce sens qu'elle permet de considérer les interactions qui ont lieu au sein d'un tissu ou entre une cellule et la matrice extracellulaire. On peut également penser qu'elle présente un intérêt particulier pour les simulateurs médicaux pour lesquels la modélisation des contacts collants entre organes peut revêtir une certaine importance. Néanmoins, plusieurs améliorations peuvent être envisagées. En premier lieu, il serait nécessaire de modifier l'algorithme de détection. En effet, n'étant pas l'objectif de notre travail, il a été géré simplement, sans volonté particulière d'efficacité. De nombreuses améliorations peuvent ainsi être apportées - notamment en termes d'accélération - telles que l'utilisation d'une approche hiérarchique (par exemple [OD99]) et/ou d'un découpage de l'espace (par exemple [THM*03]). Un problème inhérent à notre méthode concerne la projection de particules sur un triangle lors de la détection des interpénétrations. En effet, un tel procédé ne répond pas au principe d'action-réaction puisqu'il serait nécessaire d'appliquer des forces sur les sommets du triangle et de les déplacer en conséquence. Notons toutefois qu'une telle situation n'apparaît qu'occasionnellement, d'une part en raison de l'étape de détection de proximité et d'autre part, du fait de l'utilisation de pas de temps petits. Toutefois, ce problème devrait être résolu en utilisant la méthode de Spillmann et Teschner [ST05] pour calculer la surface de contact. D'autres perspectives de travail peuvent être également dégagées : généraliser notre méthode pour l'appliquer à n'importe quelle forme d'objet et gérer les auto-collisions.

Si l'on se place à plus long terme, on peut imaginer intégrer une autre bibliothèque de calculs qui mettrait en oeuvre la méthode des éléments finis. On peut également envisager de disposer d'une seule bibliothèque qui rendrait compte à la fois des calculs différentiels, de méthodes numériques et des aspects d'algèbre linéaire.

D'autre part, il serait nécessaire d'établir des relations explicites entre les différents paramètres du modèle en reprenant, par exemple, les expérimentations présentées à la fin du chapitre 3. Par ailleurs, ces dix dernières années de nombreuses approches ont été développées pour quantifier les propriétés rhéologiques de différents types cellulaires. Ces approches vont des techniques classiques d'aspiration de cellules par micropipette jusqu'à des techniques expérimentales plus récentes comme les pinces optiques, les microplaques

ou bien encore la microscopie par force atomique. Dans ce contexte, utiliser les travaux réalisés au cours de cette thèse pour interpréter les nombreuses données issues de ces approches constitue une perspective particulièrement intéressante.

La mise au point de notre simulateur cellulaire, combinant la représentation de phénomènes complexes à l'aide du formalisme différentiel et la modélisation d'objets de l'espace par un modèle physique, offre de nombreuses perspectives pour simuler la complexité des processus hébergés par une cellule ou un tissu. Il serait intéressant d'exploiter ces possibilités en traitant de problèmes difficiles tels que les modifications des neurones au cours du développement où il est nécessaire de tenir compte des architectures et de leur déformation (réseaux métaboliques, compartiments subcellulaires et cellule). Un autre exemple d'application consisterait à étudier les liens entre le contrôle de la division cellulaire par un réseau métabolique et les contraintes mécaniques induites par ces divisions à l'échelle d'un tissu.

Ce travail a donné lieu aux publications suivantes dans des conférences internationales :

- A. Carra, E. Promayon, J.-L. Martiel. A Physically-Based Model for Cell Plasticity and Motility. In Journées Ouvertes Biologie Informatique Mathématiques, JO-BIM2005, 2005. (poster)

- A. Carra, J.-L. Martiel, E. Promayon. Virtual Adhesive : a Way to Handle Sticky Collisions in Surgical and Biological Simulators. In 4th Workshop in Virtual Reality Interactions and PHYSical Simulation "VRIPHYS", J. Dingliana, F. Ganovelli (eds.), Pages 11-20, November 2007.

Annexes

Principe du langage EML

Il s'agit ici d'analyser les différentes étapes qui sous-tendent à la réalisation d'un document EML. Pour ce faire, on propose d'expliquer la conception du document utilisé à la fin du chapitre 4. Pour toute expression considérée, il faut distinguer l'opérateur des deux opérandes. C'est sur la base d'une telle structure qu'est ensuite créé un document EML, par combinaison d'opérations.

Dans cet annexe, on s'intéressera dans un premier temps à la description d'un système différentiel (composé d'une seule équation pour simplifier l'explication) et à l'utilisation de données en provenance du modèle. Dans un deuxième temps, on expliquera de quelle façon ce système peut avoir une influence sur la dynamique de l'objet.

Système différentiel et utilisation des données du modèle

On désire dans un premier temps disposer d'une équation faisant intervenir une donnée du modèle. À cet égard, le système suivant est utilisé :

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = -0.1U \times \left(\frac{V(t)}{V(0)} - 0.75 \right) \\ U(0) = 1 \end{cases}$$

où $V(t)$ représente le volume courant de l'objet considéré lors de l'expérience et $V(0)$ son volume initial.

Analyse

Au regard de l'équation considérée, il est possible de distinguer deux parties :

- $-0.1 \times U$. Cette expression est indépendante du modèle ; elle comprend deux opérandes - un scalaire et une variable - reliées par l'opérateur de multiplication.

- $\frac{V(t)}{V(0)} - 0.75$. Cette expression fait intervenir le volume de l'objet et est donc tributaire du modèle. Elle est décomposée en une soustraction entre un scalaire et un rapport de volumes.

Traduction en langage EML

Première expression : $-0.1 \times U$. La première expression est représentée par un élément *ode* modélisant une équation différentielle ordinaire. Ce dernier possède les deux attributs suivants :

- *index* : l'indice de l'équation (ici 0) ;
- *initial_condition* : la condition initiale c'est-à-dire la valeur de U à $t = 0$ (ici 1).

L'élément *ode* comprend trois éléments :

- l'élément *operator* spécifiant qu'on a affaire à une multiplication (*times*) ;
- l'élément *operand1* décrivant le scalaire ;
- l'élément *operand2* référençant la variable U à travers l'indice de l'équation qui donne sa dérivée.

Une fois l'expression décrite, il s'agit de préciser de quelle manière elle va être résolue. On dispose pour cela des deux attributs de l'élément *method* que sont *name* - pour le nom de l'algorithme de résolution - et *dt* - pour le pas de calcul. Tous ces éléments sont finalement contenus dans un élément *odeSystem*. Cette première expression se traduit donc de la manière suivante :

```

<odeSystem>
  <ode index="0" initial_condition="1">
    <operator> times </operator>
    <operand1>
      <operator> scalar </operator>
      <value> -0,1 </value>
    </operand1>
    <!-- variable U -->
    <operand2>
      <operator> variable </operator>
      <value> 0 </value>
    </operand2>
  </ode>

  <!-- méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 avec un pas de temps de 10-2 -->
  <method name="rk4" dt="0.01"/>
</odeSystem>

```

Deuxième expression : $\frac{V(t)}{V(0)} - 0.75$. La deuxième expression est décrite à l'aide d'un élément *link* qui reprend le schéma de l'élément *ode*. Au regard de la structure dégagée, l'élément *operand1* exprime le rapport des volumes et constitue de ce fait une expression à part entière. En particulier, dans la description de cette sous-expression intervient l'élément *target* pour incorporer la donnée du modèle (le volume courant de l'objet). Ce dernier possède deux attributs : *id* - l'indice de la cible - et *name* - son nom. Notons que désigner le nom d'une cible impose l'utilisation d'une syntaxe propre au modèle (voir ci-après).

Une fois l'expression décrite, il est nécessaire de préciser à quelle expression elle est liée et de quelle manière (avec quel opérateur). Pour ce faire, on dispose respectivement de l'élément *odeIndex* et de l'attribut *operator* de l'élément *link*. Finalement, l'élément *modelToOde* contient les données impliquées ici. Cette deuxième expression est donc codée de la manière suivante :

```

<modelToOde>

  <link operator= "times">
    <operator> minus </operator>
    <operand1>
      <operator> div </operator>
      <!-- volume courant de l'objet -->
      <operand1>
        <target id="0" name="O_VOLUME"/>
      </operand1>
      <!-- volume initial -->
      <operand2>
        <operator> scalar </operator>
        <value> 2666666 </value>
      </operand2>
    </operand1>
    <operand2>
      <operator> scalar </operator>
      <value> 0.75 </value>
    </operand2>

    <!-- expression: -0.1U -->
    <odeIndex> 0 </odeIndex>
  </link>

</modelToOde>

```

Transfert de données du système vers le modèle

On désire maintenant utiliser l'équation précédemment décrite pour influencer sur une donnée du modèle. En particulier, on se propose d'imposer à la particule d'indice 4 de l'objet un déplacement selon l'axe Y proportionnel à la solution de cette équation.

Analyse

On connaît la valeur de la position initiale de la particule 4 de l'objet. Il s'agit ici de multiplier cette donnée par la solution de l'équation. Le résultat de cette opération est alors appliquée à la coordonnée y de la particule concernée.

Traduction en langage EML

L'opération est décrite également à l'aide d'un élément *link*. Ce dernier contient l'opérateur *times* suivi de l'élément *operand1* - donnant la valeur initiale de la position du point - puis de l'élément *operand2* - précisant l'indice de l'équation considérée par l'intermédiaire de l'élément *odeIndex*.

Une fois l'opération décrite, l'élément *target* permet de spécifier à quelle propriété du modèle elle est appliquée. Comme précédemment, on dispose alors des attributs *id* et *name*. Tous ces éléments sont contenus dans l'élément *odeToModel*. Au final, ce transfert d'informations de l'équation vers le modèle s'écrit comme suit :

```

<odeToModel>
  <link>
    <operator> times </operator>
    <!-- position initiale du point supérieur -->
    <operand1>
      <operator> scalar </operator>
      <value> 682 </value>
    </operand1>
    <!-- équation impliquée -->
    <operand2>
      <operator> ode </operator>
      <odeIndex> 0 </odeIndex>
    </operand2>

    <!-- coordonnée y de la particule d'indice 4 -->
    <target id="4" name="P_X_Y"/>
  </link>
</odeToModel>

```

Désignation d'une cible

Dans un document EML, lorsqu'on désigne une cible on fait appel à la classe *Visitor*, définie au sein du modèle. Cette dernière permet de "visiter" les différentes entités du modèle et donne accès à leurs propriétés. Tous les visiteurs sont définis comme des membres statiques. La cible à "visiter" est une particule si le nom du visiteur commence par un P et un objet si son nom débute par un O. Par convention, pour chaque donnée exprimée par un vecteur U à visiter, quatre visiteurs différents sont disponibles :

- U_X donne accès au scalaire U_x ;
- U_Y donne accès au scalaire U_y ;
- U_Z donne accès au scalaire U_z ;
- U_N donne accès au scalaire $\|U\|$.

Parmi les nombreux visiteurs disponibles, on peut citer les suivants :

- la position d'une particule : P_X_X, P_X_Y, P_X_Z et P_X_N ;
- la vitesse d'une particule : P_V_X, P_V_Y, P_V_Z et P_V_N ;
- la somme des forces appliquées sur une particule : P_SUMF_X, P_SUMF_Y, P_SUMF_Z et P_SUMF_N ;
- la force élastique exercée sur une particule : P_SHAPEF_X, P_SHAPEF_Y, P_SHAPEF_Z et P_SHAPEF_N ;
- le volume d'un objet : O_VOLUME ;
- l'énergie potentielle élastique d'un objet : O_ELASTIC_EPOT ;
- l'énergie cinétique d'un objet : O_EKIN ;
- ...

Le fichier EML détaillé dans cet annexe est présenté ci-dessous dans son ensemble :

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<odeModel xmlns="http://www-timc.imag.fr/ode"
  xmlns:xsi="http://www.w3.org/2001/XMLSchema-instance">

  <odeSystem>
    <ode index="0" initial_condition="1">
      <operator>times</operator>
      <operand1>
        <operator>scalar</operator>
        <value>-0.1</value>
      </operand1>
      <operand2>
        <operator>variable</operator>
        <value>0</value>
      </operand2>
    </ode>
    <method name="rk4" dt="0.01"/>
  </odeSystem>

  <modelToOde>
    <link operator="times">
      <operator>minus</operator>
      <operand1>
        <operator>div</operator>
        <operand1>
          <target id="0" name="O_VOLUME"/>
        </operand1>
        <operand2>
          <operator>scalar</operator>
          <value>2666666</value>
        </operand2>
      </operand1>
      <operand2>
        <operator>scalar</operator>
        <value>0.75</value>
      </operand2>
      <odeIndex>0</odeIndex>
    </link>
  </modelToOde>

  <odeToModel>
    <link>
      <operator>times</operator>
      <operand1>
        <operator>scalar</operator>
        <value>682</value>
      </operand1>
      <operand2>
        <operator>ode</operator>
        <odeIndex>0</odeIndex>
      </operand2>
      <target id="4" name="P_X_Y"/>
    </link>
  </odeToModel>
</odeModel>

```


Bibliographie

- [AA91] AMOS L. A., AMOS W. B. : *Molecules of the Cytoskeleton*. The Guilford Press, 1991. [112](#)
- [AE07] ANANTHAKRISHNAN R., EHRLICHER A. : The forces behind cell movement. *International Journal of Biological Sciences* 3, 5 (2007), 303–317. [29](#), [31](#), [32](#), [33](#), [34](#)
- [AJL94] ALBERTS B., JOHNSON A., LEWIS J. : *Molecular biology of the cell*. Garland Publishing, 1994. [19](#)
- [ARS97] AOSHIBA K., RENNARD S. I., SPURZEM J. R. : Cell-matrix and cell-cell interactions modulate apoptosis of bronchial epithelial cells. *AJP - Lung Cellular and Molecular Physiology* 272 (1997), L28–L37. [108](#)
- [Ass97] ASSOIAN R. K. : Anchorage-dependent cell cycle progression. *Journal of Cell Biology* 136 (1997), 1–4. [108](#)
- [BA04] BOXERMAN E., ASCHER U. : Decomposing cloth. In *SCA '04 : Proceedings of the 2004 ACM SIGGRAPH/Eurographics symposium on Computer animation* (2004), Eurographics Association, pp. 153–161. [71](#)
- [Bal04] BALLAND M. : *Etude microrhéologique du réseau d'actine de cellules en culture en présence de facteurs biochimiques modifiant sa dynamique*. Thèse, Université Paris VII - Denis Diderot, 2004. [38](#)
- [BBJ*07] BAUDET V., BEUVE M., JAILLET F., SHARIAT B., ZARA F. : New mass-spring system integrating elasticity parameters in 2D, June 2007. Research Report - LIRIS - UMR CNRS 5205. [93](#)
- [BC00] BOURGUIGNON D., CANI M.-P. : Controlling anisotropy in mass-spring systems. In *Eurographics Workshop on Computer Animation and Simula-*

- tion (EGCAS)* (August 2000), Springer Computer Science, Springer-Verlag, pp. 113–123. Proceedings of the 11th Eurographics Workshop, Interlaken, Switzerland, August 21–22, 2000. [70](#)
- [BdC00] BOUX DE CASSON F. : *Simulation dynamique de corps biologiques et changements de topologies interactifs*. Thèse, Université de Savoie, 2000. [65](#)
- [BdCL00] BOUX DE CASSON F., LAUGIER C. : Simulating 2D tearing phenomena for interactive medical surgery simulators. In *Proceedings of Computer Animation* (2000), pp. 9–14. [69](#)
- [Ber06] BERRO J. : *Du monomère à la cellule : Modèles de la dynamique de l'actine*. Thèse, Université Joseph Fourier, 2006. [65](#)
- [BFA02] BRIDSON R., FEDKIW R., ANDERSON J. : Robust treatment of collisions, contact and friction for cloth animation. In *SIGGRAPH '02 : Proceedings of the 29th annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (2002), ACM Press, pp. 594–603. [69](#), [70](#), [141](#)
- [BG84] BERLOT J., GOODMAN C. S. : Guidance of peripheral pioneer neurons in the grasshopper : adhesive hierarchy of epithelial and neuron surface. *Science* *223* (1984), 493–496. [165](#)
- [BHW94] BREEN D. E., HOUSE D. H., WOZNY M. J. : A particle-based model for simulating the draping behavior of woven cloth. *Textile Research Journal* *64*, 11 (1994), 663–685. [71](#)
- [BJ07] BARBIČ J., JAMES D. : Time-critical distributed contact for 6-dof haptic rendering of adaptively sampled reduced deformable models. In *SCA '07 : Proceedings of the 2007 ACM SIGGRAPH/Eurographics symposium on Computer animation* (2007), Eurographics Association, pp. 171–180. [136](#), [137](#)
- [BMB*07] BERRO J., MICHELOT A., BLANCHOIN L., KOVAR D., MARTIEL J.-L. : Attachment conditions control actin filament buckling and the production of forces. *Biophysical Journal* *92*, 7 (2007), 2546–2558. [15](#), [65](#)
- [BMR*02] BOTTINO D., MOGILNER A., ROBERTS T., STEWART M., OSTER G. : How

- nematode sperm crawl. *Journal of Cell Science* 115 (2002), 367–384. 55, 57, 61
- [Boa02] BOAL D. H. : *Mechanics of the cell*. Cambridge University Press, 2002. 19, 112
- [BOA*06] BOUDOU T., OHAYON J., ARNTZ Y., FINET G., PICART C., TRACQUI P. : An extended modeling of the micropipette aspiration experiment for the characterization of the Young's modulus and Poisson's ratio of adherent thin biological samples : numerical and experimental analysis. *Journal of Biomechanics* 39 (2006), 1677–1685. 40
- [Bou07] BOUDOU T. : *Une méthode innovante pour l'identification des propriétés mécaniques d'échantillons isotropes compressibles basée sur l'aspiration par micropipette : Application à l'étude des gels de polyacrylamide dans des domaines linéaire et non-linéaire de déformations*. Thèse, Université Joseph Fourier, 2007. 40
- [BSB*01] BROWN J., SORKIN S., BRUYNIS C., LATOMBE J.-C., MONTGOMERY K., STEPHANIDES M. : Real-time simulation of deformable objects : tools and application. In *Proceedings of Computer Animation* (November 2001), pp. 228–236. 69
- [BW98] BARAFF D., WITKIN A. : Large steps in cloth simulation. In *Proceedings of SIGGRAPH* (July 1998), pp. 43–54. 70, 71
- [BW02] BAMBURG J. R., WIGGAN O. P. : ADF/Cofilin and actin dynamics in disease. *Trends in Cell Biology* 12, 12 (2002), 598–605. 13
- [BY02] BONHOEFFER T., YUSTE R. : Spine motility : phenomenology, mechanisms, and function. *Neuron* 35, 6 (2002), 1019–1027. 13
- [BYM05] BELL N., YU Y., MUCHA P. J. : Particle-based simulation of granular materials. In *SCA '05 : Proceedings of the 2005 ACM SIGGRAPH/Eurographics symposium on Computer animation* (2005), ACM, pp. 77–86. 75, 76
- [Can93] CANI M.-P. : An implicit formulation for precise contact modeling between flexible solids. In *Computer Graphics (ACM SIGGRAPH)* (1993), ACM, pp. 313–320. Published under the name Marie-Paule Gascuel. 135

- [Cañ03] CAÑADAS P. : *Modèle de tensegrité viscoélastique pour l'étude de la réponse dynamique des cellules adhérentes*. Thèse, Université Paris XII - Val-de-Marne, 2003. [38](#)
- [CBM*01] COULOMBE P. A., BOUSQUET O., MA L., YAMADA S., WIRTZ D. : The 'ins' and 'outs' of intermediate filament organization. *Trends in Cell Biology* 10 (2001), 420–428. [27](#)
- [CBP05] CLAVET S., BEAUDOIN P., POULIN P. : Particle-based viscoelastic fluid simulation. In *SCA '05 : Proceedings of the 2005 ACM SIGGRAPH/Eurographics symposium on Computer animation* (2005), ACM Press, pp. 219–228. [138](#), [147](#), [153](#)
- [CFF01] CHUNG C. Y., FUNAMOTO S., FIRTEL R. A. : Signaling pathways controlling cell polarity and chemotaxis. *Trends in Biochemical Sciences* 26 (2001), 557–566. [34](#), [35](#)
- [CHP89] CHADWICK J. E., HAUMANN D. R., PARENT R. E. : Layered construction for deformable animated characters. In *SIGGRAPH '89 : Proceedings of the 16th annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (1989), ACM, pp. 243–252. [68](#)
- [CK02] CHOI K.-J., KO H.-S. : Stable but responsive cloth. In *SIGGRAPH '02 : Proceedings of the 29th annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (2002), ACM, pp. 604–611. [71](#)
- [CLO*02] CAÑADAS P., LAURENT V. M., ODDOU C., ISABEY D., WENDLING S. : A cellular tensegrity model to analyse the structural viscoelasticity of the cytoskeleton. *Journal of Theoretical Biology* 218 (2002), 155–173. [45](#), [46](#)
- [CMP07] CARRA A., MARTIEL J. L., PROMAYON E. : Virtual adhesive : a way to handle sticky collisions in surgical and biological simulators. In *4th Workshop in Virtual Reality Interactions and PHYSical Simulation "VRIPHYS"* (November 2007), Dingliana J., Ganovelli F., (Eds.), pp. 11–20. [135](#)
- [CP04] CHABANAS M., PROMAYON E. : Physical model language : Towards a unified representation for continuous and discrete models. In *Proceedings of International Symposium on Medical Simulation* (2004), pp. 256–266. [91](#), [92](#)

- [CPM05] CARRA A., PROMAYON E., MARTIEL J.-L. : A physically-based model for cell plasticity and motility. In *Journées Ouvertes Biologie Informatique Mathématiques, JOBIM2005* (2005). 170
- [CTTM02] CAILLE N., THOUMINE O., TARDY Y., MEISTER J. J. : Contribution of the nucleus to the mechanical properties of endothelial cells. *Journal of Biomechanics* 35 (2002), 177–187. 39, 40
- [CWMI06] CAÑADAS P., WENDLING-MANSUY S., ISABEY D. : Frequency response of a viscoelastic tensegrity model : structural rearrangement contribution to cell dynamics. *Journal of Biomechanical Engineering* 128 (2006), 487–495. 46
- [CZKM98] CHEN Y., ZHU Q., KAUFMAN A., MURAKI S. : Physically-based animation of volumetric objects. In *CA '98 : Proceedings of the Computer Animation* (1998), IEEE Computer Society, pp. 154–169. 68
- [D'A01] D'AULIGNAC D. : *Modélisation de l'interaction avec objets déformables en temps-réel pour des simulateurs médicaux*. Thèse, Institut National polytechnique de Grenoble, 2001. 65
- [DAK04] DURIEZ C., ANDRIOT C., KHEDDAR A. : Signorini's contact model for deformable objects in haptic simulations. In *IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS)* (2004), vol. 4, pp. 3232–3237. 136
- [DBL91] DIMILLA P. A., BARBEE K., LAUFFENBURGER D. A. : Mathematical model for the effects of adhesion and mechanics on cell migration speed. *Biophysical Journal* 60 (1991), 15–37. 53, 54, 57, 61
- [DC95] DESBRUN M., CANI M.-P. : Animating soft substances with implicit surfaces. In *Computer Graphics (ACM SIGGRAPH)* (August 1995), Cook R., (Ed.), vol. 29 of *Annual Conference Series*, ACM SIGGRAPH, Addison Wesley, pp. 287–290. Los Angeles, California, published under the name Marie-Paule Gascuel. 75
- [DC96] DESBRUN M., CANI M.-P. : Smoothed particles : A new paradigm for animating highly deformable bodies. In *Eurographics Workshop on Computer*

- Animation and Simulation (EGCAS)* (August 1996), Boulic R., Hegron G., (Eds.), Springer-Verlag, pp. 61–76. Published under the name Marie-Paule Gascuel. 74
- [DC99] DESBRUN M., CANI M.-P. : *Space-Time Adaptive Simulation of Highly Deformable Substances*. Tech. Rep. 3829, INRIA, December 1999. 75
- [DDCB01] DEBUNNE G., DESBRUN M., CANI M.-P., BARR A. H. : Dynamic real-time deformations using space & time adaptative sampling. In *Computer Graphics (ACM SIGGRAPH)* (2001), ACM, pp. 31–36. 137
- [DDKA06] DURIEZ C., DUBOIS F., KHEDDAR A., ANDRIOT C. : Realistic haptic rendering of interacting deformable objects in virtual environments. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics* 12, 1 (2006), 36–47. 136
- [DDKT88] DUFOUR S., DUBAND J. L., KORNBLIHTT A. R., THIERY J. P. : The role of fibronectin in embryonic cell migration. *Trends in genetics* 4, 7 (1988), 198–203. 165
- [Des97] DESBRUN M. : *Modélisation et animation d'objets hautement déformables à l'aide de surfaces implicites*. Thèse, Institut National Poytechnique de Grenoble, 1997. 74
- [DG94] DESBRUN M., GASCUEL M.-P. : Highly deformable material for animation and collision processing. In *5th Eurographics Workshop on Animation and Simulation* (September 1994), pp. 89–102. Oslo, Norway. 75
- [DKWD04] DAHL K. N., KAHN S. M., WILSON K. L., DISCHER D. E. : The nuclear envelope lamina network has elasticity and a compressibility limit suggestive of a molecular shock absorber. *Journal of Cell Science* 117 (2004), 4779–4786. 29
- [DO04] DALLON J. C., OTHMER H. G. : How cellular movement determines the collective force generated by the Dictyostelium discoideum slug. *Journal of Theoretical Biology* 231 (2004), 203–222. 51
- [DRCK*03] DOS REMEDIOS C. G., CHHABRA D., KEKIC M., DEDOVA I. V., TSUBA-KIHARA M., BERRY D. A., NOSWORTHY N. J. : Actin binding proteins :

- regulation of cytoskeletal microfilaments. *Physiological Reviews* 83, 2 (2003), 433–473. 22
- [DS92] DONG C., SKALAK R. : Leukocyte deformability : finite element modeling of large viscoelastic deformation. *Journal of Theoretical Biology* 158 (1992), 173–193. 39
- [DSB99] DESBRUN M., SCHRÖDER P., BARR A. : Interactive animation of structured deformable objects. In *Proceedings of Graphics Interface* (1999), pp. 1–8. 70
- [DSD02] DA SILVA J. S., DOTTI C. G. : Breaking the neuronal sphere : regulation of the actin cytoskeleton in neuritogenesis. *Nature Reviews Neuroscience* 3 (September 2002), 694–704. 14, 31
- [DTSH88] DEMBO M., TORNEY D. C., SAXMAN K., HAMMER D. : The reaction-limited kinetics of membrane-to-surface adhesion and detachment. *Royal Society of London Proceedings Series B* 234, 1274 (1988), 55–83. 15
- [Dur04] DURIEZ C. : *Contact frottant entre objets déformables dans des simulations temps-réel avec retour haptique*. Thèse, Université d'Evry, 2004. 65, 136
- [DVW98] DORMANN D., VASIEV B., WEIJER C. J. : Propagating waves control Dictyostelium discoideum morphogenesis. *Biophysical Journal* 72 (1998), 21–35. 52
- [DZ88] DEVREOTES P. N., ZIGMOND S. H. : Chemotaxis in eukaryotic cells : a focus on leucocytes and Dictyostelium. *Annual Review of Cell Biology* 4 (1988), 649–686. 34
- [EM04] ETIENNE-MANNEVILLE S. : Actin and microtubules in cell motility : which one is in control? *Traffic* 5 (2004), 470–477. 34
- [EWS96] EBERHARDT B., WEBER A., STRASSER W. : A fast, flexible, particle-system model for cloth draping. *IEEE Computer Graphics and Applications* 16, 5 (1996), 52–59. 71
- [EY89] EVANS E., YEUNG A. : Apparent viscosity and cortical tension of blood granulocytes determined by micropipette aspiration. *Biophysical Journal* 56 (1989), 151–160. 38

- [FF03] FABRY B., FREDBERG J. J. : Remodeling of the airway smooth muscle cell : are we built of glass? *Respiratory Physiology & Neurobiology* 137 (2003), 109–124. 49
- [FM03] FRIES T.-P., MATTHIES H. G. : *Classification and overview of meshfree methods*. Tech. Rep. 2003-03, TU Brunswick, Germany, July 2003. 76
- [FMB*01] FABRY B., MAKSYM G. N., BUTLER J. P., GLOGAUER M., NAVAJAS D., FREDBERG J. J. : Scaling the microrheology of living cells. *Physical Review Letters* 87, 14 (2001), 148402–+. 48
- [For95] FORGACS G. : On the possible role of cytoskeletal filamentous networks in intracellular signaling : an approach based on percolation. *Journal of Cell Science* 108 (1995), 2131–2143. 47
- [FTT*02] FUJIWARA I., TAKAHASHI S., TADAKUMA H., FUNATSU T., ISHIWATA S. : Microscopic analysis of polymerization dynamics with individual actin filaments. *Nature Cell Biology* 4 (2002), 666–676. 23
- [GA88] GIBSON L. J., ASHBY M. F. : *Cellular solids : structure and properties*. Cambridge University Press, 1988. 42
- [GB01] GEIBER B., BERSHADSKY A. : Assembly and mechanosensory function of focal contacts. *Current Opinion in Cell Biology* 13, 5 (2001), 584–592. 31
- [GBT07] GISSLER M., BECKER M., TESCHNER M. : Constraint sets for topology-changing finite elements models. In *4th Workshop in Virtual Reality Interactions and PHYSical Simulation "VRIPHYS"* (November 2007), Dingliana J., Ganovelli F., (Eds.), pp. 11–20. 138
- [GDB00] GOODE B. L., DRUBIN D. G., BARNES G. : Functional cooperation between the microtubule and actin cytoskeletons. *Current Opinion in Cell Biology* 12 (2000), 63–71. 27
- [GDTD*04] GIANNONE G., DUBIN-THALER B. J., DÖBEREINER H.-G., KIEFFER N., BRESNICK A. R., SHEETZ M. P. : Periodic lamellipodial contractions correlate with rearward actin waves. *Cell* 116, 3 (February 2004), 431–443. 169, 174
- [GG92] GRANER F., GLAZIER J. A. : Simulation of biological cell sorting using a

- two-dimensional extended Potts model. *Physical Review Letters* 69 (1992), 2013–2016. 50
- [GLD05] GALLE J., LOEFFLER M., DRASDO D. : Cell-matrix and cell-cell interactions modulate apoptosis of bronchial epithelial cells. *Biophysical Journal* 88 (2005), 62–75. 108
- [GM97] GIBSON S., MIRTICH B. : *A Survey of Deformable Modeling in Computer Graphics*. Tech. Rep. TR-97-19, Mitsubishi Electric Research Laboratory, November 1997. 65, 67
- [GM00] GUILAK F., MOW V. C. : The mechanical environment of the chondrocyte : a biphasic finite element model of cell-matrix interactions in articular cartilage. *Journal of Biomechanics* 33 (2000), 1663–1676. 39
- [GO04] GRACHEVA M. E., OTHMER H. G. : A continuum model of motility in ameoid cells. *Bulletin of Mathematical Biology* 66 (2004), 167–193. 54, 61
- [HH98] HOWLETT P., HEWITT W. T. : Mass-spring simulation using adaptive non-active points. *Computer Graphics Forum* 17, 3 (1998), 345–354. 68
- [HKB99] HEIDEMANN S. R., KAECH S., BUXBAUM R. E. : Direct observations of the mechanical behaviors of the cytoskeleton in living fibroblasts. *Journal of Cell Biology* 145 (1999), 109–122. 39
- [HLM03] HEAD D. A., LEVINE A. J., MACKINTOSH F. C. : Deformation of cross-linked semiflexible polymer networks. *Physical Review Letters* 91, 10 (2003), 108102–+. 48
- [HLRG99] HÉNON S., LENORMAND G., RICHERT A., GALLET F. : A new determination of the shear modulus of the human erythrocyte membrane using optical tweezers. *Biophysical Journal* 76 (1999), 1145–1151. 100
- [Hog00] HOGEWEG P. : Evolving mechanisms of morphogenesis : on the interplay between differential adhesion and cell differentiation. *Journal of Theoretical Biology* 203 (2000), 317–333. 50
- [HPH96] HUTCHINSON D., PRESTON M., HEWITT T. : Adaptive refinement for mass/spring simulations. In *Proceedings of the Eurographics workshop on Computer animation and simulation '96* (1996), pp. 31–45. 70

- [HSH95] HUTTENLOCHER A., SANDBORG R. R., HORWITZ A. F. : Adhesion in cell migration. *Current Opinion in Cell Biology* 7 (1995), 697–706. 33
- [HTK*04] HEIDELBERGER B., TESCHNER M., KEISER R., MÜLLER M., GROSS M. : Consistent penetration depth estimation for deformable collision response. In *Proc. Vision, Modeling, Visualization (VMV)* (2004), pp. 339–346. 135
- [Hyn85] HYNES R. : Molecular biology of fibronectin. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 1 (1985), 67–90. 165
- [IJ85] INGBER D. E., JAMIESON J. D. : Cells as tensegrity structures : architectural regulation of histodifferentiation by physical forces transduced over basement membrane. In *Gene Expression During Normal and Malignant Differentiation* (1985), Anderson L. C., Gahmberg C. G., Eklom P., (Eds.), Academic Press : Orlando, pp. 13–32. 43
- [IMJ81] INGBER D. E., MADRI J. A., JAMIESON J. D. : Role of basal lamina in the neoplastic disorganization of tissue architecture. *PNAS of the USA* 66 (1981), 3901–3905. 43
- [Ing93] INGBER D. E. : Cellular tensegrity : defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton. *Journal of Cell Science* 104 (1993), 613–627. 43, 46
- [Ing97] INGBER D. E. : Tensegrity : the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annual Review of Physiology* 59 (1997), 575–599. 43
- [Ing03a] INGBER D. E. : Mechanosensation through integrins : cells act locally but think globally. *PNAS of the USA* 100, 4 (2003), 1472–1474. 24
- [Ing03b] INGBER D. E. : Tensegrity I. cell structure and hierarchical systems biology. *Journal of Cell Science* 116, 7 (2003), 1157–1173. 44
- [JKPJ07] JÜLICHER F., KRUSE K., PROST J., JOANNY J.-F. : Active behavior of the cytoskeleton. *Physics Reports* 449 (2007), 3–28. 40, 41, 55, 61
- [JLG98] JIANG Y., LEVINE H., GLAZIER J. : Possible cooperation of differential adhesion and chemotaxis in mound formation of Dictyostelium. *Biophysical Journal* 75 (1998), 2615–2625. 50

- [Jon00] JONES G. E. : Cellular signaling in macrophage migration and chemotaxis. *Journal of Leukocyte Biology* 68 (2000), 593–602. 34
- [KAG*05] KEISER R., ADAMS B., GASSER D., BAZZI P., DUTRÉ P., GROSS M. : A unified lagrangian approach to solid-fluid animation. In *Eurographics Symposium on Point-Based Graphics* (2005), pp. 125–133. 77
- [KCC*00] KANG Y., CHOI J., CHO H., LEE D., PARK C. : Real-time animation technique for flexible and thin objects. In *Proceedings of WSCG* (2000), pp. 322–329. 70
- [KJJ*05] KRUSE K., JOANNY J.-F., JÜLICHER F., PROST J., SEKIMOTO K. : Generic theory of active polar gels : a paradigm for cytoskeletal dynamics. *European Physical Journal E* 16 (2005), 5–16. 40
- [KKA99] KAIBUCHI K., KURODA S., AMANO M. : Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by the rho family GTPases in mammalian cells. *Annual review of biochemistry* 68 (1999), 459–486. 169
- [KKM*98] KATO H. K., KANO Y., MASUDA M., ONISHI H., FUJIWARA K. : Isolation and contraction of the stress fiber. *Molecular Biology of the Cell* 9 (1998), 1919–1938. 24, 169
- [KKS99] KAVERINA I., KRYLYSHKINA O., SMALL J. V. : Microtubule targeting of substrate contacts promotes their relaxation and dissociation. *Journal of Cell Biology* 146 (1999), 1033–1044. 32
- [KKS02] KAVERINA I., KRYLYSHKINA O., SMALL J. V. : Regulation of substrate adhesion dynamics during cell motility. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 34, 7 (2002), 746–761. 31, 34
- [KLH*03] KARCHER H., LAMMERDING J., HUANG H., LEE R. T., KAMM R. D., KAAZEMPUT-MOFRAD M. R. : A three-dimensional viscoelastic model for cell deformation with experimental verification. *Biophysical Journal* 58 (2003), 3336–3349. 39, 103
- [KMB00] KAMM R. D., MCVITTIE A. K., BATHE M. : On the role of continuum models in mechanobiology. *ASME International Congress-Mechanics in Biology* 242 (2000), 1–9. 39

- [KMH*04] KEISER R., MÜLLER M., HEIDELBERGER B., TESCHNER M., GROSS M. : Contact handling for deformable point-based objects. In *Proc. Vision, Modeling, Visualization (VMV)* (2004), pp. 315–322. 135, 136
- [KRS98] KAVERINA I., ROTTNER K., SMALL J. V. : Targeting, capture, and stabilization of microtubules at early focal adhesions. *Journal of Cell Biology* 142 (1998), 181–190. 32
- [LH96] LAUFFENBURGER D. A., HORWITZ A. F. : Cell migration : a physically integrated molecular process. *Cell* 84, 3 (1996), 359–369. 29
- [LHD02] LIJIMA M., HUANG Y. E., DEVREOTES P. : Temporal and spatial regulation of chemotaxis. *Developmental Cell* 3 (2002), 469–478. 34, 35, 160
- [LM06] LARRIPA K., MOGILNER A. : Transport of a 1D viscoelastic actin-myosin strip of gel as a model of a crawling cell. *Physica A* 372 (2006), 113–123. 54, 61
- [LP95] LOMBARDO J.-C., PUECH C. : Oriented particles : A tool for shape memory objects modelling. In *Graphics Interface '95* (May 1995), pp. 255–262. Quebec cit. 74, 75
- [LSH07] LLOYD B. A., SZÉKELY G., HARDERS M. : Identification of spring parameters for deformable object simulation. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics* 13, 5 (2007), 1081–1094. 93
- [LTW95] LEE Y., TERZOPOULOS D., WATERS K. : Realistic modeling for facial animation. In *Computer Graphics Proceedings, Annual Conference Series* (August 1995), Proc. SIGGRAPH '95 (Los Angeles, CA), ACM SIGGRAPH, pp. 55–62. 68
- [Luo00] LUO L. : Rho GTPases in neuronal morphogenesis. *Nature Reviews Neuroscience* 1, 3 (2000), 173–180. 13
- [Mar99] MARIEB E. N. : *Anatomie et physiologie humaine*. De Boeck, 1999. 19
- [Mar06a] MARCHAL D. : *Simulation en temps réel d'objets déformables et découpables*. Thèse, Université des Sciences et Technologies de Lille, 2006. 65, 77
- [Mar06b] MARCHAL M. : *Modélisation des tissus mous dans leur environnement pour*

- l'aide aux gestes médico-chirurgicaux*. Thèse, Université Joseph Fourier, 2006.
[65](#), [72](#), [78](#), [79](#), [80](#), [82](#), [86](#), [87](#), [185](#)
- [Mat94] MATSUDAIRA P. : Actin crosslinking proteins at the leading edge. *Seminars in Cell Biology* 5, 3 (1994), 165–174. [29](#)
- [MC95] MIRTICH B., CANNY J. : Impulse-based dynamic simulation. In *WAFR : Proceedings of the workshop on Algorithmic foundations of robotics* (1995), A. K. Peters, Ltd., pp. 407–418. [138](#)
- [MC96] MITCHISON T., CRAMER L. : Actin-based cell motility and cell locomotion. *Cell* 84, 3 (1996), 371–379. [29](#), [30](#)
- [MC97] MESEURE P., CHAILLOU C. : Deformable body simulation with adaptive subdivision and cuttings. In *Proceedings of the WSCG'97 Conference* (1997), pp. 361–370. [69](#)
- [MCG03] MÜLLER M., CHARYPAR D., GROSS M. : Particle-based fluid simulation for interactive applications. In *SCA '03 : Proceedings of the 2003 ACM SIGGRAPH/Eurographics symposium on Computer animation* (2003), Eurographics Association, pp. 154–159. [75](#)
- [MG87] MARTIEL J.-L., GOLDBETER A. : A model based on receptor desensitization for cyclic and signaling in Dictyostelium cells. *Biophysical Journal* 52 (1987), 807–828. [34](#), [160](#)
- [MG96] MOMBACH J. C., GLAZIER J. : Single cell motion in aggregates of embryonic cells. *Physical Review Letters* 76 (1996), 3032–3035. [104](#)
- [MH02] MARÉE A. F. M., HOGEWEG P. : Modelling Dictyostelium discoideum morphogenesis : the culmination. *Bulletin of Mathematical Biology* 64, 2 (2002), 327–353. [50](#)
- [MHTG05] MÜLLER M., HEIDELBERGER B., TESCHNER M., GROSS M. : Meshless deformations based on shape matching. In *SIGGRAPH '05 : ACM SIGGRAPH 2005 Papers* (2005), ACM, pp. 471–478. [77](#)
- [Mil88] MILLER G. S. P. : The motion dynamics of snakes and worms. In *SIGGRAPH '88 : Proceedings of the 15th annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (1988), ACM, pp. 169–173. [68](#)

- [Mir96] MIRTICH B. : Hybrid simulation : combining constraints and impulses, 1996. Technical Report, Department of Computer Science, University of California, Berkeley. 138, 147
- [MK94] MITCHISON T., KIRSCHNER M. : Microtubule assembly nucleated by isolated centrosomes. *Nature* 312 (1994), 232–237. 21
- [MKN*04] MÜLLER M., KEISER R., NEALEN A., PAULY M., GROSS M., ALEXA M. : Point based animation of elastic, plastic and melting objects. In *SCA '04 : Proceedings of the 2004 ACM SIGGRAPH/Eurographics symposium on Computer animation* (2004), Eurographics Association, pp. 141–151. 76, 153
- [MMB01] MOGILNER A., MARLAND E., BOTTINO D. : A minimal model of locomotion applied to the steady gliding movement of fish keratocyte cells. In *Mathematical Models for Biological Pattern Formation* (2001), Othmer H., Maini P., (Eds.), Springer, New York, pp. 269–294. 53, 61
- [MP89] MILLER G., PEARCE A. : Globular dynamics : A connected particle system for animating viscous fluids. *Computers & Graphics* 13, 3 (1989), 305–309. 73, 74
- [MP04] MCGARRY J. G., PRENDERGAST P. J. : A three-dimensional finite element model of an adherent eukaryotic cell. *European Cells and Materials* 7 (2004), 27–34. 46
- [MPH99] MARÉE A. F. M., PANFILOV A., HOGEWEG P. : Migration and thymotaxis of Dictyostelium discoideum slugs, a model study. *Journal of Theoretical Biology* 199 (1999), 297–309. 50
- [MSKG05] MÜLLER M., SOLENTHALER B., KEISER R., GROSS M. : Particle-based fluid-fluid interaction. In *SCA '05 : Proceedings of the 2005 ACM SIGGRAPH/Eurographics symposium on Computer animation* (2005), ACM, pp. 237–244. 75
- [MV03] MOGILNER A., VERZI D. W. : A simple 1-D physical model for the crawling nematode sperm cell. *Journal of Statistical Physics* 110 (2003), 1169–1189. 54, 56, 61
- [NMK*06] NEALEN A., MÜLLER M., KEISER R., BOXERMAN E., CARLSON M. : Phy-

- sically based deformable models in computer graphics. *Computer Graphics Forum* 25, 4 (2006), 809–836. 65
- [NT98] NEDEL L. P., THALMANN D. : Real time muscle deformations using mass-spring systems. In *CGI '98 : Proceedings of the Computer Graphics International 1998* (1998), IEEE Computer Society, p. 156. 68
- [OB86] ODELL G. M., BONNER J. T. : How the Dictyostelium discoideum grex crawls. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 312 (1986), 487–525. 51
- [OD99] O'SULLIVAN C., DINGLIANA J. : Real-time collision detection and response using sphere-trees. In *15th Spring Conference on Computer Graphics* (April 28–May 1st 1999), pp. 83–92. 186
- [OLJ94] OLIVER T., LEE J., JACOBSON K. : Forces exerted by locomoting cells. *Seminars in Cell Biology* 5, 3 (1994), 139–147. 33
- [OT05] OHAYON J., TRACQUI P. : Computation of adherent cell elasticity for critical cell-bead geometry in magnetic twisting experiments. *Annals of Biomedical Engineering* 33, 2 (February 2005), 131–141. 40
- [OTF*04] OHAYON J., TRACQUI P., FODIL R., FÉRÉOL S., LAURENT V. M., PLANUS E., ISABEY D. : Analysis of nonlinear responses of adherent epithelial cells probed by magnetic bead twisting : a finite element model based on homogenization approach. *Journal of Biomechanical Engineering* 126 (December 2004), 685–698. 40
- [Pal01] PALSSON E. : A three-dimensional model of cell movement in multicellular systems. *Future Generation Computer Systems* 17, 7 (2001), 835–852. 50, 51
- [PB81] PLATT S. M., BADLER N. I. : Animating facial expressions. In *SIGGRAPH '81 : Proceedings of the 8th annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (1981), ACM, pp. 245–252. 67
- [PB03] POLLARD T. D., BORISY G. G. : Cellular motility driven by assembly and disassembly of actin filaments. *Cell* 112 (2003), 453–465. 29
- [pba04] Point based animation : Resource collection on the world wide web, <http://www.pointbasedanimation.org>, 2004. 76

- [PBM00] POLLARD T. D., BLANCHOIN L., MULLINS R. D. : Molecular mechanisms controlling actin filament dynamics in nonmuscle cells. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure* 29 (2000), 545–576. 22
- [PBP96] PROMAYON E., BACONNIER P., PUECH C. : Physically based deformations constrained in displacements and volume. In *Computer Graphics Forum (Proceedings of Eurographics '96)* (September 1996), Rossignac J., Sillion F., (Eds.), vol. 16, pp. 155–164. 72, 78, 100
- [PKA*05] PAULY M., KEISER R., ADAMS B., DUTRÉ P., GROSS M., GUIBAS L. J. : Meshless animation of fracturing solids. *ACM Transactions on Graphics* 24, 3 (2005), 957–964. 77
- [PLCC01] PANTALONI D., LE CLAINCHE C., CARLIER M.-F. : Mechanism of actin-based motility. *Science* 292 (2001), 1502–1506. 29, 32
- [PMT03] PROMAYON E., MARTIEL J.-L., TRACQUI P. : Physically-based 3D simulations of cell deformations and migrations. In *Polymer and Cell Dynamics - Multiscale Modeling and Numerical Simulations* (2003), Alt W., Chaplain M., Griebel M., Lenz J., (Eds.), Birkhäuser, pp. 125–138. 72, 100, 101, 103, 130, 139, 147
- [PO00] PALSSON E., OTHMER H. G. : A model for individual and collective cell movement in *Dictyostelium discoideum*. *PNAS of the USA* 97 (2000), 10448–10453. 50
- [PPG04] PAULY M., PAI D. K., GUIBAS L. J. : Quasi-rigid objects in contact. In *Proc. Eurographics/ACM Siggraph Symposium on Computer Animation* (2004), pp. 109–119. 137
- [Pro95] PROVOT X. : Deformation constraints in a mass-spring model to describe rigid cloth behavior. In *Proceedings of Graphics Interface* (1995), pp. 147–154. 68
- [Pro97a] PROMAYON E. : *Modélisation et Simulation de la Respiration*. Thèse, Université Joseph Fourier, 1997. 78, 79, 82, 89, 100
- [Pro97b] PROVOT X. : Collision and self-collision handling in cloth model dedicated to

- design garments. In *Proceedings of Graphics Interface* (1997), pp. 177–189. 141
- [RB85] REEVES W. T., BLAU R. : Approximate and probabilistic algorithms for shading and rendering structured particle systems. In *SIGGRAPH '85 : Proceedings of the 12th annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (1985), ACM, pp. 313–322. 73
- [Ree83] REEVES W. T. : Particle systems - a technique for modeling a class of fuzzy objects. In *SIGGRAPH '83 : Proceedings of the 10th annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (1983), ACM, pp. 359–375. 73
- [RGK*02] RESCH G. P., GOLDIE K. N., KREBS A., HOENGER A., SMALL J. V. : Visualisation of the actin cytoskeleton by cryoelectron microscopy. *Journal of Cell Science* 115 (2002), 1877–1882. 29
- [RH92] REGEN C. M., HORWITZ A. F. : Dynamics of $\beta 1$ integrin-mediated adhesive contacts in motile fibroblasts. *Journal of Cell Biology* 119 (1992), 1347–1359. 32
- [Rid01] RIDLEY A. : Rho proteins : linking signalling with membrane trafficking. *Traffic* 2 (2001), 303–310. 32, 169
- [RJM05] RUBINSTEIN B., JACOBSON K., MOGILNER A. : Multiscale two-dimensional modeling of a motile simple-shaped cell. *Multiscale Modeling & Simulation* 3, 2 (2005), 413–439. 55, 61
- [RJR99] ROTSCH C., JACOBSON K., RADMACHER M. : Dimensional and mechanical dynamics of active and stable edges in motile fibroblasts investigated by using atomic force microscopy. *PNAS of the USA* 96, 4 (1999), 921–926. 103
- [RT04] RAFELSKI S. M., THERIOT J. A. : Crawling toward a unified model of cell motility : spatial and temporal regulation of actin dynamics. *Annual Review of Biochemistry* 73 (2004), 209–239. 29
- [SBT07] SPILLMANN J., BECKER M., TESCHNER M. : Non-iterative computation of contact forces for deformable objects. *The journal of WSCG* 15 (2007). 137, 138
- [SC99] STAMENOVIC D., COUGHLIN M. F. : The role of prestress and architecture

- of the cytoskeleton and deformability of cytoskeletal filaments in mechanics of adherent cells : a quantitative analysis. *Journal of Theoretical Biology* 201 (1999), 63–74. 42
- [SC00] STAMENOVIC D., COUGHLIN M. F. : A quantitative model of cellular elasticity based on tensegrity. *Journal of Biomechanical Engineering* 122 (2000), 39–43. 44
- [SD96] SATCHER R. L., DEWEY C. F. : Theoretical estimates of mechanical properties of the endothelial cell cytoskeleton. *Biophysical Journal* 71 (1996), 109–118. 41, 42
- [SDZ90] SKALAK R., DONG C., ZHU C. : Passive deformations and active motions of leukocytes. *Journal of Biomechanical Engineering* 112 (1990), 295–302. 39
- [SF94] SCHIENBEIN M., FRANKE K. : Random walk and directed movement : comparison between inert particles and self-organized molecular machines. *Physical review. E, Statistical physics, plasmas, fluids, and related interdisciplinary topics* 49 (1994), 5462–5471. 104
- [SF02] SHAFRIR Y., FORGACS G. : Mechanotransduction through the cytoskeleton. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 282 (2002), C479–C486. 47
- [SFW*96] STAMENOVIC D., FREDBERG J. J., WANG N., BUTLER J. P., INGBER D. E. : A microstructural approach to cytoskeletal mechanics based on tensegrity. *Journal of Theoretical Biology* 181 (1996), 125–136. 44
- [SH97] SAVILL N. J., HOGEWEG P. : Modelling morphogenesis : from single cells to crawling slugs. *Journal of Theoretical Biology* 184 (1997), 229–235. 50
- [SHA95] SMALL J. V., HERZOG M., ANDERSON K. : Actin filament organization in the fish keratocyte lamellipodium. *Journal of Cell Biology* 129, 5 (June 1995), 1275–1286. 30, 105
- [She94] SHEETZ M. P. : Cell migration by graded attachment to substrates and contraction. *Seminars in Cell Biology* 5 (1994), 389–393. 33
- [SI02] STAMENOVIC D., INGBER D. E. : Models of cytoskeletal mechanics of

- adherent cells. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 36 (2002), 95–108. 38
- [Sim74] SIMON H. A. : *La Science des systèmes, sciences de l'artificiel*. Épi éditeurs, 1974. 15
- [SK03] SMALL J. V., KAVERINA I. : Microtubules meet substrate adhesions to arrange cell polarity. *Current Opinion in Cell Biology* 15 (2003), 40–47. 34
- [Sma88] SMALL J. V. : The actin cytoskeleton. *Electron Microscopy Reviews* 1, 1 (1988), 155–174. 29, 30, 105
- [SRI00] SANTINI M. T., RAINALDI G., INDOVINA P. L. : Apoptosis, cell adhesion and the extracellular matrix in the three-dimensional growth of multicellular tumor spheroids. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 36, 2 (November 2000), 75–87. 108
- [SSKSC95] SCHMID-SCHÖNBEIN G. W., KOSAWADA T., SKALAK R., CHIEN S. : Membrane model of endothelial cells and leukocytes. *Journal of Biomechanical Engineering* 117 (1995), 171–178. 39
- [SSSS*82] SUNG K.-L. P., SCHMID-SCHÖNBEIN G. W., SKALAK R., SCHUESSLER G. B., USAMI S., CHIEN S. : Influence of physicochemical factors on rheology of human neutrophils. *Biophysical Journal* 39 (1982), 101–106. 38
- [SSST*81] SCHMID-SCHÖNBEIN G. W., SUNG K.-L. P., TÖZEREN H., SKALAK R., CHIEN S. : Passive mechanical properties of human leukocytes. *Biophysical Journal* 36 (1981), 243–256. 38
- [SSTR02] SMALL J. V., STRADAL, T. VIGNAL E., ROTTNER K. : The lamellipodium : where motility begins. *Trends in Cell Biology* 12 (2002), 112–120. 30
- [ST92] SZELISKI R., TONNESEN D. : Surface modeling with oriented particle systems. In *SIGGRAPH '92 : Proceedings of the 19th annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (1992), ACM, pp. 185–194. 75
- [ST05] SPILLMANN J., TESCHNER M. : Contact surface computation for coarsely sampled deformable objects. In *Proc. Vision, Modeling, Visualization (VMV)* (2005), pp. 289–296. 135, 186

- [Ste93] STEWART M. : Intermediate filament structure and assembly. *Current Opinion in Cell Biology* 5 (1993), 3–11. 27
- [Sun04] SUNDARAJ K. : *Real-Time Dynamic Simulation and 3D Interaction of Biological Tissue : Application to Medical Simulators*. Thèse, Institut National polytechnique de Grenoble, 2004. 65
- [THM*03] TESCHNER M., HEIDELBERGER B., MÜLLER M., POMERANETS D., GROSS M. : Optimized spatial hashing for collision detection of deformable objects. In *Vision, Modeling Visualization* (2003), pp. 47–54. 186
- [THMG04] TESCHNER M., HEIDELBERGER B., MÜLLER M., GROSS M. : A versatile and robust model for geometrically complex deformable solids. In *CGI '04 : Proceedings of the Computer Graphics International (CGI'04)* (2004), IEEE Computer Society, pp. 312–319. 72
- [TKH*05] TESCHNER M., KIMMERLE S., HEIDELBERGER B., ZACHMANN G., RAGHUPATHI L., FUHRMANN A., CANI M.-P., FAURE F., MAGNENAT-THALMANN N., STRASSER W., VOLINO P. : Collision detection for deformable objects. *Computer graphics forum* 24, 1 (2005), 61–81. 135
- [TM01] TAKENAWA T., MIKI H. : WASP and WAVE family proteins : key molecules for rapid rearrangement of cortical actin filaments and cell movement. *Journal of Cell Science* 114 (2001), 1801–1809. 32
- [TO04] TRACQUI P., OHAYON J. : Transmission of mechanical stresses within the cytoskeleton of adherent cells : a theoretical analysis based on a multi-component cell model. *Acta Biotheoretica* 52 (2004), 323–341. 40
- [Ton91] TONNESEN D. : Modeling liquids and solids using thermal particles. In *Proceedings of Graphics Interface* (June 1991), pp. 255–262. 73
- [TPBF87] TERZOPOULOS D., PLATT J., BARR A., FLEISCHER K. : Elastically deformable models. *Computer Graphics (ACM SIGGRAPH)* 21, 4 (1987), 205–214. 135
- [TPF89] TERZOPOULOS D., PLATT J., FLEISHER K. : Heating and melting deformable models (from gloop to glob). In *Proceedings of Graphics Interface* (June 1989), pp. 219–226. 73

- [TT94] TU X., TERZOPOULOS D. : Artificial fishes : physics, locomotion, perception, behavior. In *SIGGRAPH '94 : Proceedings of the 21st annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (1994), ACM, pp. 43–50. [68](#), [69](#)
- [TW90] TERZOPOULOS D., WATERS K. : Physically-based facial modelling, analysis, and animation. *The Journal of Visualization and Computer Animation* 1, 2 (1990), 73–80. [67](#)
- [TW01] TSENG Y., WIRTZ D. : Mechanics and multiple-particle tracking micro-heterogeneity of α -actinin-cross-linked actin filament networks. *Biophysical Journal* 81 (2001), 1643–1656. [24](#)
- [UI99] UMEDA T., INOUE K. : Theoretical model for morphogenesis and cell sorting in Dictyostelium discoideum. *Physica D* 126, 3-4 (1999), 189–200. [52](#), [53](#), [60](#)
- [UI04] UMEDA T., INOUE K. : Cell sorting by differential cell motility : a model for pattern formation in Dictyostelium. *Journal of Theoretical Biology* 226 (2004), 215–224. [52](#), [53](#), [60](#)
- [vED99] VAN ES S., DEVREOTES P. N. : Molecular basis of localized responses during chemotaxis in amoebae and leukocytes. *Cellular and Molecular Life Sciences* 55 (1999), 1341–1351. [35](#)
- [VG98] VAN GELDER A. : Approximate simulation of elastic membranes by triangulated spring meshes. *Journal of Graphics Tools* 3, 2 (1998), 21–42. [93](#)
- [VR03] VIGNAL E., RESCH G. P. : Shedding light and electrons on the lamellipodium : Imaging the motor of crawling cells. *BioTechniques* 34, 4 (2003), 780–789. [29](#)
- [VSW97] VASIEV B., SIEGERT F., WEIJER C. J. : A hydrodynamic model for Dictyostelium discoideum mound formation. *Journal of Theoretical Biology* 184 (1997), 441–450. [51](#), [52](#)
- [VVB00] VOLOKH K. Y., VILNAY O., BELSKY M. : Tensegrity architecture explains linear stiffening and predicts softening of living cells. *Journal of Biomechanics* 33 (2000), 1543–1549. [44](#)

- [VW99] VASIEV B., WEIJER C. J. : Modeling chemotactic cell sorting during Dictyostelium discoideum mound formation. *Biophysical Journal* 76 (1999), 595–605. 178
- [VW03] VASIEV B., WEIJER C. J. : Modelling of Dictyostelium discoideum slug migration. *Journal of Theoretical Biology* 223 (2003), 347–359. 52
- [Wat87] WATERS K. : A muscle model for animation three-dimensional facial expression. In *SIGGRAPH '87 : Proceedings of the 14th annual conference on Computer graphics and interactive techniques* (1987), ACM, pp. 17–24. 67
- [WCC03] WENDLING S., CAÑADAS P., CHABRAND P. : Toward a generalised tensegrity model describing the mechanical behaviour of the cytoskeleton structure. *Computer Methods in Biomechanics & Biomedical Engineering* 6 (2003), 45–52. 45, 46
- [WOI99] WENDLING S., ODDOU C., ISABEY D. : Stiffening response of a cellular tensegrity model. *Journal of Theoretical Biology* 196 (1999), 309–325. 44, 45
- [WOP*88] WALKER R. A., O'BRIEN E. T., PRYER N. K., SOBOEIRO M. F., VOTER W. A., ERICKSON H. P., SALMONE E. D. : Dynamic instability of individual microtubules analyzed by video light microscopy : rate constants and transition frequencies. *Journal Cell Biology* 107 (1988), 1437–1448. 26
- [WPL*00] WENDLING S., PLANUS E., LAURENT V. M., BARBE L., MARY A., ODDOU C., ISABEY D. : Role of cellular tone and microenvironmental conditions on cytoskeleton stiffness assessed by tensegrity model. *European Physical Journal - Applied Physics* 9 (2000), 51–62. 45
- [XZMD97] XIAO Z., ZHANG N., MURPHY D. B., DEVREOTES P. N. : Dynamic distribution of chemoattractant receptors in living cells during chemotaxis and persistent stimulation. *Journal of Cell Biology* 139 (1997), 365–374. 34
- [YB01] YUSTE R., BONHOEFFER T. : Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annual Review of Neuroscience* 24 (2001), 1071–1089. 13
- [YE89] YEUNG A., EVANS E. : Cortical shell-liquid core model for passive flow of

- liquid-like spherical cells into micropipets. *Biophysical Journal* 56 (1989), 139–149. 38
- [ZG01] ZAMIR E., GEIGER B. : Molecular complexity and dynamics of cell-matrix adhesions. *Journal of Cell Science* 114 (2001), 3583–3590. 31
- [Zig96] ZIGMOND S. H. : Signal transduction and actin filament organization. *Current Opinion in Cell Biology* 8 (1996), 66–73. 30
- [ZKML05] ZAMAN M. H., KAMM R. D., MATSUDAIRA P., LAUFFENBURGER D. A. : Computational model for cell migration in three-dimensional matrices. *Biophysical Journal* 89 (August 2005), 1389–1397. 56, 61

Résumé

Modéliser la dynamique de la cellule et les interactions avec son environnement semble nécessaire pour prédire le comportement d'un grand nombre de variables et de mécanismes. La simulation des processus dans une cellule, en permettant de préciser les différentes contraintes en jeu et les mécanismes impliqués, représente un outil précieux pour explorer des situations qu'il n'est pas possible d'étudier expérimentalement. Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont été proposés pour modéliser les mouvements et les déformations des cellules parce qu'ils interviennent dans de nombreux processus tels que la division et la migration cellulaire, le développement embryonnaire ou bien encore la croissance de tumeurs cancéreuses. Parmi ces approches, les systèmes d'équations différentielles constituent certainement le formalisme le plus utilisé. Cependant, si l'on considère une population de cellules en interaction, la simulation des équations par des algorithmes numériques nécessite des ressources informatiques importantes en termes de mémoire et de calculs. De plus, coupler des réactions chimiques à la dynamique de cellules abritant ces réactions demeurent, actuellement, difficiles.

Dans ce contexte, ce travail de thèse représente une approche alternative et constitue une première étape vers l'élaboration d'un simulateur cellulaire destiné aux biologistes désirant tester/valider des données expérimentales ou prédire l'émergence de comportements. Nous proposons une approche dynamique discrète en trois dimensions pour la modélisation de systèmes biologiques en combinant des mécanismes d'origine diverse (élasticité cellulaire, dynamique du cytosquelette, réactions chimiques) à différentes échelles de temps (de la seconde à la minute) et d'espace (depuis l'intérieur de la cellule - inférieure à 1 micron - jusqu'à une population de cellules - supérieure à 1 centimètre). Une relation explicite est ainsi établie entre les réactions chimiques hébergées par la cellule et la dynamique de son mouvement tout en considérant les signaux extracellulaires. Nous nous intéressons également aux lois d'interaction entre objets biologiques et nous attachons à décrire différents types de contacts (cellule-cellule, cellule-substrat), leur évolution dynamique (glissement, roulement) et les conséquences sur l'architecture de la cellule ou du tissu.

Mots-clés : Modèle physique discret, équations différentielles ordinaires, simulateur cellulaire, mouvements et déformations cellulaires, contact collant, modélisation.

Abstract

Modeling the cell dynamics and the interactions with its environment is necessary to predict the behavior of many variables and mechanisms. The simulation of the processes in a cell, by allowing to specify the various stresses at stake and the implied mechanisms, represents a valuable tool to explore situations which are impossible to study experimentally. During the last years, numerous works were proposed to model cell movements and deformations because they are essential for many important biological and medical processes including cell division and migration, the formation of viable embryos or the growth of cancerous tumors. Among these approaches, systems of differential equations are certainly the most used formalism. However, if we consider a population of independent and interacting cells, the simulation of the resulting equations with numerical methods requires larger computation resources. Moreover, coupling of realistic chemical processes and the mechanics of continuous bodies hosting the chemical reactions is, presently, very difficult.

In this context, this thesis is an alternative approach and a first step towards the elaboration of a cellular simulator for the biologists wishing to test/confirm experimental data or to predict the emergence of behaviors. We propose a dynamic discrete 3D approach for the modeling of biological systems by combining mechanisms of diverse origin (cell elasticity, cytoskeleton dynamics, chemical reactions) at different time (from the second to the minute) and length scales (from micrometers to tens of millimeters). Thus, an explicit relationship is established between the chemical reactions hosted by the cell and the dynamics of its movement while taking into account the extracellular signaling. We are also interested in the interaction laws between biological objects and we pay particular attention to describe several types of contacts (cell-cell, cell-substrate), their dynamic evolution (sliding, rolling) and the consequences on cellular or tissular architecture.

Key-words : Physically based discrete model, ordinary differential equations, cellular simulator, cellular movements and deformations, colliding contact, modeling.