

Un modèle fluide de migration cellulaire

Christèle Etchegaray

IMT (Univ. Paul Sabatier)

Collaboration avec **Nicolas Meunier** et **Raphaël Voituriez**
MAP5 (Paris 5) LJP, LPTMC (UPMC)

Journées Jeunes EDPistes 2018 - Nancy

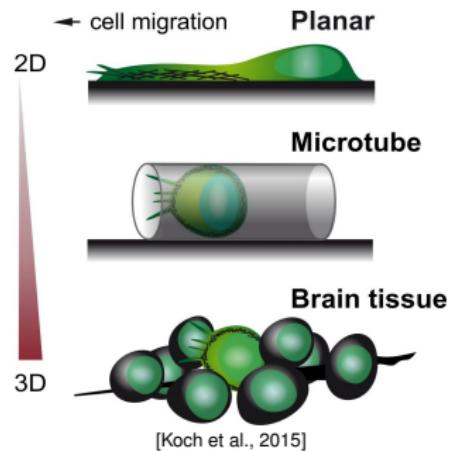
22 Mars 2018

La migration cellulaire, fondamentale et complexe

- Essentielle pour la fonction physiologique.
Réponse immunitaire, morphogenèse, ...
 - Adaptation à l'environnement.



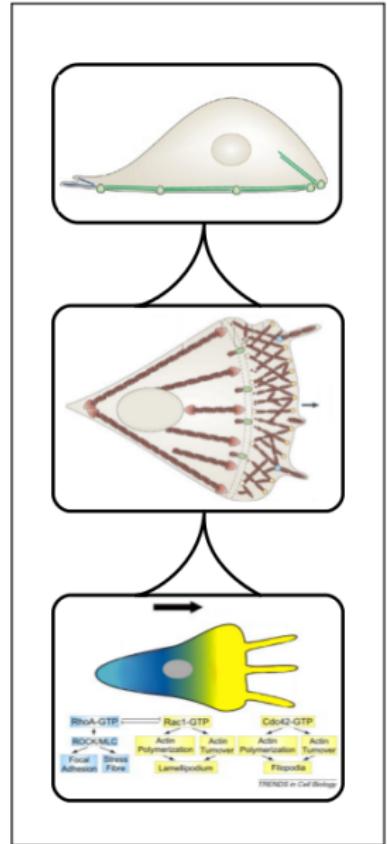
D. Rogers



[Koch et al., 2015]

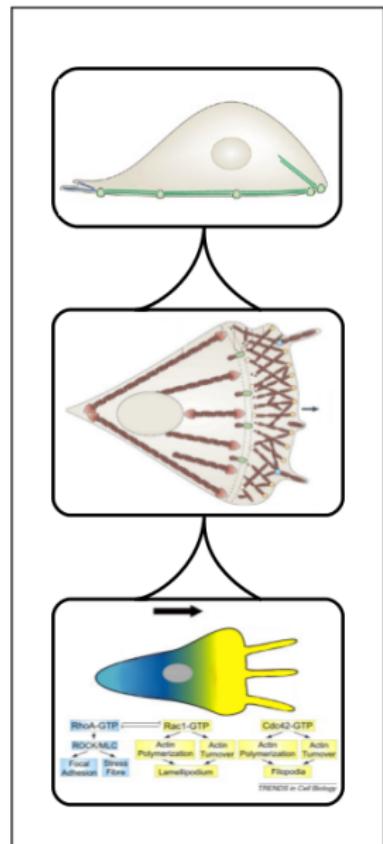
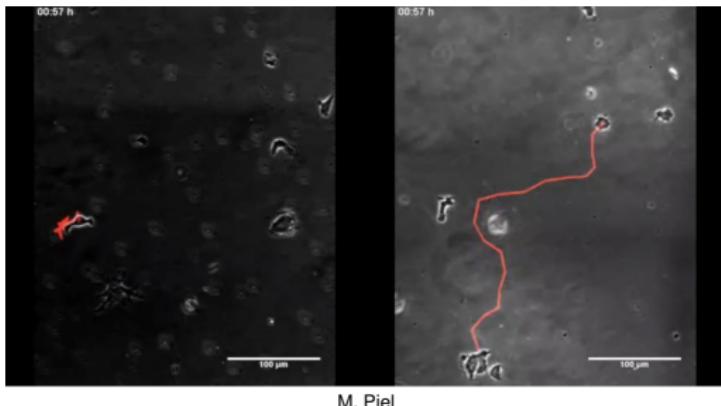
La migration cellulaire, fondamentale et complexe

- Essentielle pour la fonction physiologique.
Réponse immunitaire, morphogenèse, ...
 - Adaptation à l'environnement.
- Activité multi-échelle.



La migration cellulaire, fondamentale et complexe

- Essentielle pour la fonction physiologique.
Réponse immunitaire, morphogenèse, ...
 - Adaptation à l'environnement.
- Activité multi-échelle.
 - Comportements migratoires variés.



But : construire un modèle multi-échelle minimal de migration.

Plan

1 Modélisation par une approche fluide

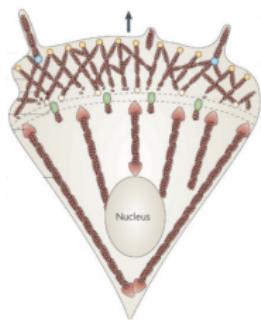
2 Analyse mathématique : le cas 1D

3 Simulations numériques : le cas 2D

4 Conclusions

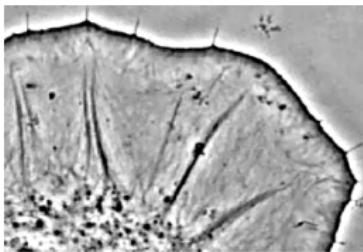
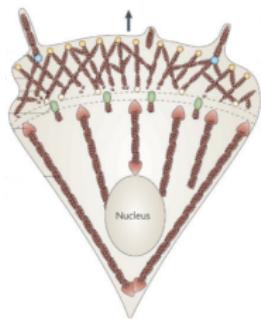
Moteur de la migration : le cytosquelette

- Réorganisation permanente. \Rightarrow **Approximation fluide**.



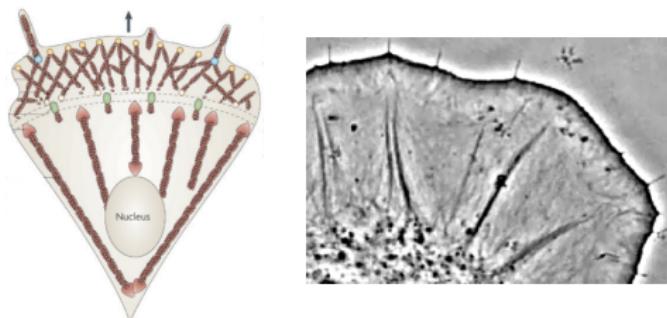
Moteur de la migration : le cytosquelette

- Réorganisation permanente. ⇒ **Approximation fluide.**
- Polymérisation à la membrane / Dépolymérisation à l'intérieur. ⇒ Écoulements vers l'intérieur.



Moteur de la migration : le cytosquelette

- ▶ Réorganisation permanente. ⇒ **Approximation fluide**.
- ▶ Polymérisation à la membrane / Dépolymérisation à l'intérieur. ⇒ **Écoulements vers l'intérieur.**
- ▶ Couplage mécanique au substrat ⇒ **Forces de friction.**

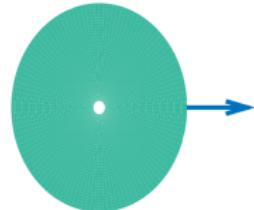
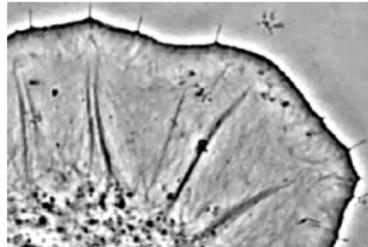
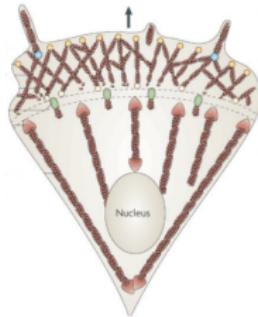


Principes de modélisation [Maiuri et al. (15)].

Moteur de la migration : le cytosquelette

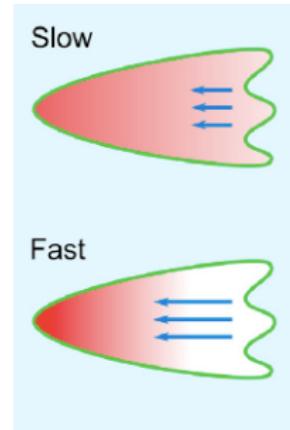
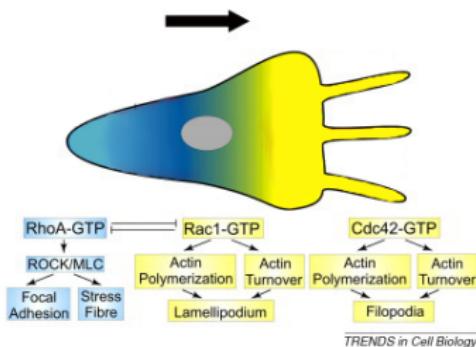
- ▶ Réorganisation permanente. ⇒ **Approximation fluide.**
- ▶ Polymérisation à la membrane / Dépolymérisation à l'intérieur. ⇒ **Écoulements vers l'intérieur.**
- ▶ Couplage mécanique au substrat ⇒ **Forces de friction.**

Polymérisation asymétrique ⇒ Écoulements asymétriques ⇒ Force motrice



Principes de modélisation [Maiuri et al. (15)].

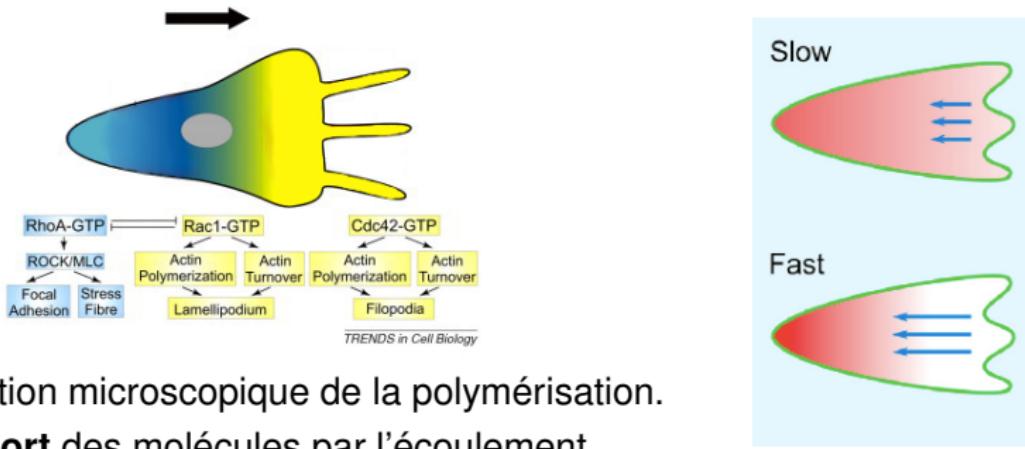
Initiation et maintien de l'asymétrie : échelle moléculaire



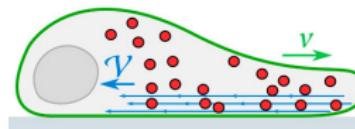
- ▶ Régulation microscopique de la polymérisation.
- ▶ **Transport** des molécules par l'écoulement.

Principes de modélisation [Maiuri et al. (15)].

Initiation et maintien de l'asymétrie : échelle moléculaire

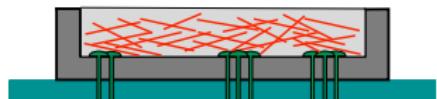


- ▶ Régulation microscopique de la polymérisation.
- ▶ **Transport** des molécules par l'écoulement.



- **Boucle d'auto-entretien de la polarisation cellulaire.**
- **Dynamique d'advection-diffusion.**

- Domaine disque en translation $\Omega(t)$, vitesse globale $V(t)$.
- Fluide (vitesse locale U)



Principe d'équilibre des forces (bas Reynolds) :

$$-\operatorname{div}(\sigma) = -\xi(\mathbf{U}(t, \mathbf{X}) + \mathbf{V}(t)),$$

avec $\sigma = \eta(\nabla U(t, X) + {}^t \nabla U(t, X)) - P(t, X) \operatorname{Id}$.

Friction >> Viscosité : $\eta \rightarrow 0$.

Loi de Darcy [Callan-Jones et al, 08]

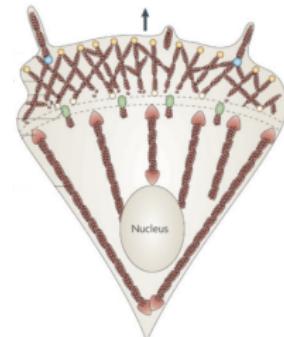
$$\nabla P(t, X) = -\xi(\mathbf{U}(t, \mathbf{X}) + \mathbf{V}(t)) \quad \text{dans } \Omega(t), t > 0. \quad (1)$$

Équation de continuité : (dé)-polymérisation

Densité de polymères ρ_ε .

(Dé)-Polymérisation

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} \rho_\varepsilon + \operatorname{div} (\rho_\varepsilon (U + V)) = -\mathbf{k}_d \rho_\varepsilon & \text{dans } \Omega(t), \\ \rho_\varepsilon = \rho_0 + \varepsilon \mathbf{k}_p(\mathbf{t}, \mathbf{x}) & \text{sur } \partial\Omega(t). \end{cases}$$



+ loi de pression : [Callan-Jones, Voituriez, 13]

$$P_\varepsilon = \frac{1}{\varepsilon} (\rho_\varepsilon - \rho_0). \quad \begin{cases} \partial_t \rho_\varepsilon - \frac{1}{\xi} \operatorname{div} \left(\rho_\varepsilon \nabla \frac{\rho_\varepsilon}{\varepsilon} \right) = -\mathbf{k}_d \rho_\varepsilon & \text{on } \partial\Omega. \\ \rho_\varepsilon = \rho_0 + \varepsilon \mathbf{k}_p(\mathbf{t}, \mathbf{x}) & \text{on } \partial\Omega. \end{cases}$$

Limite formelle $\varepsilon \rightarrow 0$: problème de Poisson

$$\begin{cases} -\Delta P(t, X) = -\xi \mathbf{k}_d & \text{dans } \Omega(t), \\ P(t, X) = \mathbf{k}_p(\mathbf{t}, \mathbf{x}) & \text{sur } \partial\Omega(t). \end{cases} \quad (2)$$

Équilibre des forces global

Les forces de friction se compensent :

$$\underbrace{\xi_1 V(t)}_{\text{Friction passive}} + \underbrace{\xi \int_{\Omega(t)} U(t, X) + V(t) \, dX}_{\text{Friction des écoulements}} = 0.$$

Problème adimensionné - domaine fixe

$$\begin{cases} -\Delta p(t, x) = -\mathbf{k}_d & \text{dans } \Omega_0, \\ p(t, x) = \mathbf{k}_p(\mathbf{c}(t, x)) & \text{sur } \partial\Omega_0. \end{cases} \quad \begin{aligned} u(t, x) &= -\nabla p(t, x) - v(t), \\ v(t) &= \gamma \int_{\Omega_0} \nabla p(t, x) \, dx. \end{aligned}$$

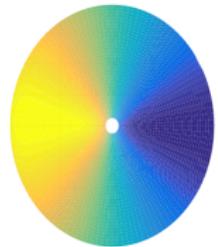
+ Inhibition de la polymérisation

$$\mathbf{k}_p(\mathbf{c}(t, x)) := 1 - \delta c(t, x), \quad \delta \in \mathbb{R}_+.$$

Problème final

Molécules :

$$\begin{aligned}\partial_t c(t, x) + \operatorname{div} (u(t, x)c(t, x) - D\nabla c(t, x)) &= 0 && \text{dans } \Omega_0, \\ (u(t, x)c(t, x) - D\nabla c(t, x)) \cdot \mathbf{n} &= 0 && \text{sur } \partial\Omega_0,\end{aligned}$$



Fluide :

$$\begin{cases} -\Delta p(t, x) = -\mathbf{k}_d & \text{dans } \Omega_0, \\ p(t, x) = 1 - \delta c(t, x) & \text{sur } \partial\Omega_0, \end{cases}$$

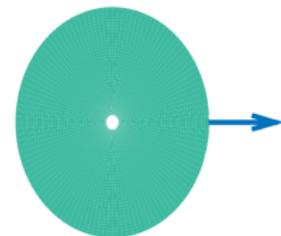
$$u(t, x) = -\nabla p(t, x) - v(t),$$



Vitesse cellulaire :

$$v(t) = \gamma \int_{\Omega_0} \nabla p(t, x) \, dx = \gamma \int_{\partial\Omega_0} \mathbf{p}(t, x) \mathbf{n} \, dx,$$

avec D le coefficient de diffusion, γ le paramètre de friction.



Plan

1 Modélisation par une approche fluide

2 Analyse mathématique : le cas 1D

3 Simulations numériques : le cas 2D

4 Conclusions

► $\Omega_0 = (-1, 1)$,

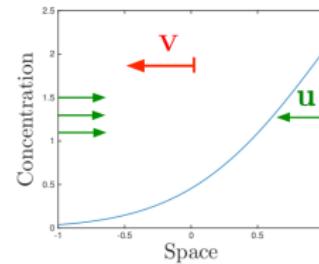
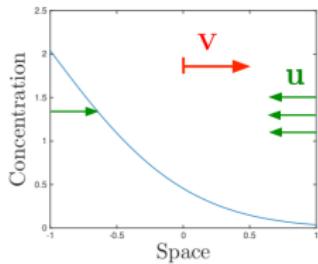
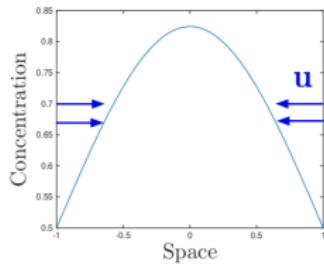
► $\mathbf{v}(t) = \mathbf{c}(t, -1) - \mathbf{c}(t, 1)$.

Équation d'advection-diffusion non linéaire et non locale :

$$\begin{cases} \partial_t c - \partial_x (\partial_x c - [-\mathbf{x} - \mathbf{v}(t)]c) = 0 \text{ dans } (-1, 1), \\ \partial_x c + (x + v(t))c = 0 \text{ sur } \{\pm 1\}, \\ c(0, \cdot) = c_0(\cdot). \end{cases} \quad (3)$$

$$\mathbf{p}|_{\partial\Omega_0} = \mathbf{1} - \delta \mathbf{c}.$$

Trois états stationnaires possibles :



$$G_M$$

$$M = \int_{\Omega_0} c(t, x) dx \in \mathbb{R}_+$$

$$G_\alpha$$

$$M \in (1, M_0)$$

$$G_{-\alpha}$$

$$M \in (1, M_0)$$

Théorème (E., Meunier, Voituriez (17))

Pour $c_0 \in L^1(-1, 1)$ tel que $\int_{-1}^1 c_0(x) \log(c_0(x)) dx < +\infty$, et $M < 1$, alors

- ▶ toute solution converge fortement dans $L^1(-1, 1)$ vers G_M à taux exponentiel.
- ▶ $\forall T > 0$,

$$\sup_{t \in (0, T)} \int_{-1}^1 c(t, x) \log c(t, x) dx < +\infty,$$

$$\int_0^T \int_{-1}^1 c(s, x) (\partial_x \log c(s, x))^2 dx ds < +\infty.$$

Premier moment : $\mathbf{J}(c)(t) = \int_{-1}^1 x c(t, x) dx.$

Entropie relative : $\mathbf{H}(c|w)(t) = \int_{-1}^1 c(t, x) \log \left(\frac{c(t, x)}{w(x)} \right) dx.$

Information de Fisher : $\mathbf{I}(c|w)(t) = \int_{-1}^1 c(t, x) \left(\partial_x \left(\log \frac{c(t, x)}{w(x)} \right) \right)^2 dx.$

Notation : $v(t) := c(t, -1) - c(t, 1)$.

Proposition

$$c \mapsto \mathbf{L}(c) = \mathbf{H}(c|G_M) + \frac{\mathbf{J}(c)^2}{2(1-M)} \quad \Rightarrow \quad \frac{d}{dt} \mathbf{L}(c)(t) = -\mathbf{D}(c)(t) \leq 0,$$

avec

$$\mathbf{D}(c)(t) = \mathbf{I}(c|\Gamma_c)(t) + \frac{1}{(1-M)} ((1-M)v(t) - \mathbf{J}(c)(t))^2,$$

et $\Gamma_c(x, t) = A_c \exp\left(-v(t)x - \frac{x^2}{2}\right)$.

- ▶ **Fonctionnelle de Lyapunov** notée \mathbf{L} → *estimations a priori*.
- ▶ Convergence vers l'unique état stationnaire G_M .

Taux de convergence

Inégalité de Csiszár-Kullback

Pour toutes fonctions positives $f, g \in L^1(-1, 1)$ de masse M ,

$$\|f - g\|_{L^1}^2 \leq 2M \mathbf{H}(f|g).$$

- Inégalité différentielle sur $\mathbf{L}(t)$?

$$\frac{d}{dt} \mathbf{L}(c)(t) + 2\mathbf{L}(c)(t) = -\mathbf{I}(c|\Gamma_c) - (1-M)v(t)^2 + 2\mathbf{H}(c|G_M)(t) + 2v(t)\mathbf{J}(c)(t).$$

$$2\mathbf{H}(c|G_M)(t) + 2v(t)\mathbf{J}(c)(t) = 2\mathbf{H}(c|\Gamma_c)(t) - 2M \log \left(\int_{-1}^1 \exp(-v(t)x) \frac{G_M(x)}{M} dx \right)$$

- Inégalité Log-Sobolev : $2\mathbf{H}(c|\Gamma_c) \leq \mathbf{I}(c|\Gamma_c)$.

Taux de convergence

Inégalité de Csiszár-Kullback

Pour toutes fonctions positives $f, g \in L^1(-1, 1)$ de masse M ,

$$\|f - g\|_{L^1}^2 \leq 2M \mathbf{H}(f|g).$$

► Inégalité différentielle sur $\mathbf{L}(t)$?

$$\frac{d}{dt} \mathbf{L}(c)(t) + 2\mathbf{L}(c)(t) = -\mathbf{I}(c|\Gamma_c) - (1-M)v(t)^2 + 2\mathbf{H}(c|G_M)(t) + 2v(t)\mathbf{J}(c)(t).$$

$$2\mathbf{H}(c|G_M)(t) + 2v(t)\mathbf{J}(c)(t) = 2\mathbf{H}(c|\Gamma_c)(t) - 2M \log \left(\int_{-1}^1 \exp(-v(t)x) \frac{G_M(x)}{M} dx \right)$$

► Inégalité Log-Sobolev : $2\mathbf{H}(c|\Gamma_c) \leq \mathbf{I}(c|\Gamma_c)$.

$$\mathbf{L}(c)(t) \leq \mathbf{L}(c)(0)e^{-2t} \Rightarrow \mathbf{H}(c|G_M)(t) \leq \mathbf{L}(c)(0)e^{-2t}.$$

Alors,

$$\|c(t, x) - G_M(x)\|_{L^1} \leq \sqrt{2M \mathbf{L}(0)} \exp(-t).$$

$M > 1$: un critère de Blow-up

Théorème (E., N. Meunier, R. Voituriez (17))

Pour c_0 tel que $v(0) > 1$, et $\mathbf{J}(c)(0) < -(M+1)/2$, toute solution associée c explose en temps fini.

Éléments de preuve :

- ➊ Résultat sur un problème annexe : champ d'advection $1 - \underline{v}(t)$.

$$\frac{d}{dt} \mathbf{K}(\underline{c})(t)^2 \leq (1 - \underline{M}) \underline{M}^2 \left(1 - \frac{2(\mathbf{J}(\underline{c})(0) + \underline{M})}{\underline{M} - 1} \right) < 0.$$

- ➋ Principe de comparaison sur des **quantités intégrées** [Lepoutre, N. Meunier, N. Muller (14)] :

$$C(t, x) := \int_{-1}^x c(t, y) dy, \quad \underline{C}(t, x) := \int_{-1}^x \underline{c}(t, y) dy.$$

$$\forall t > 0, \underline{C}(t, \cdot) < C(t, \cdot).$$

Conclusions

Problème d'advection-diffusion non linéaire et non local en domaine borné.

- ▶ Transition de phases - masse critique - 1 ou 3 états stationnaires.
- ▶ Critère explicite de Blow-up.
Interaction non bornée $p|_{\partial\Omega} = 1 - \delta c$.
- Stabilité linéaire des états stationnaires ?

Modèle multi-échelle de migration

- ▶ Dynamique intracellulaire : polymérisation + régulation moléculaire.
 - ▶ Profils moléculaires → dynamiques macroscopiques différentes.
- Propriétés en 2D ?

Plan

1 Modélisation par une approche fluide

2 Analyse mathématique : le cas 1D

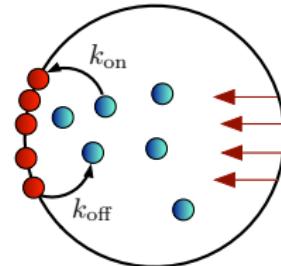
3 Simulations numériques : le cas 2D

4 Conclusions

Le modèle

Molécules + activation au bord

$$\begin{cases} \partial_t c + \operatorname{div} (uc - D\nabla c) = 0 & \text{dans } \Omega_0, \\ (uc - D\nabla c) \cdot \mathbf{n} = -\mathbf{k}_{\text{on}} c + \mathbf{k}_{\text{off}} \mu & \text{sur } \partial\Omega_0, \\ \frac{\partial}{\partial t} \mu = \mathbf{k}_{\text{on}} c - \mathbf{k}_{\text{off}} \mu & \text{sur } \partial\Omega_0. \end{cases}$$



Fluide :

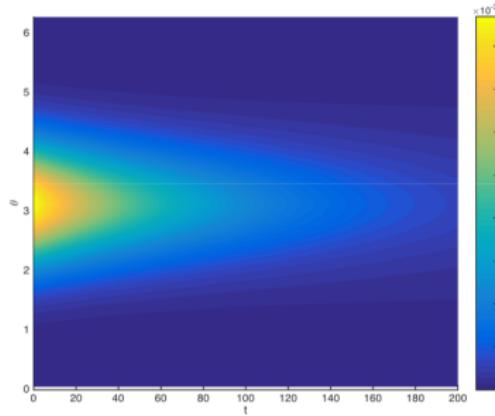
$$\begin{cases} -\Delta p = -k_d & \text{dans } \Omega_0, \\ p = 1 - \delta \mu & \text{sur } \partial\Omega_0. \end{cases}$$

$$u = -\nabla p - v(t).$$

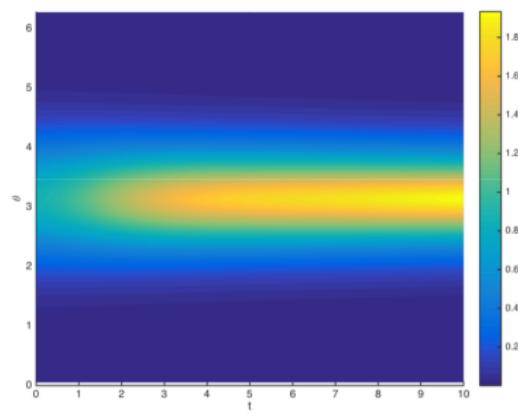
Vitesse du domaine :

$$V(t) = -\delta \gamma \int_{\partial\Omega_0} \mu(t, x) \mathbf{n} \, dx.$$

Kymographes :



$M = 0.005$: état non motile



$M = 1$: état motile

Profils moléculaires différents → trajectoires ?

- ▶ **Oscillations** du cytosquelette.
- ▶ Perturbation additive :

$$U^Q = u + e \, dW_t^Q,$$

avec $(W_t^Q)_t$ **processus de Q-Wiener**.

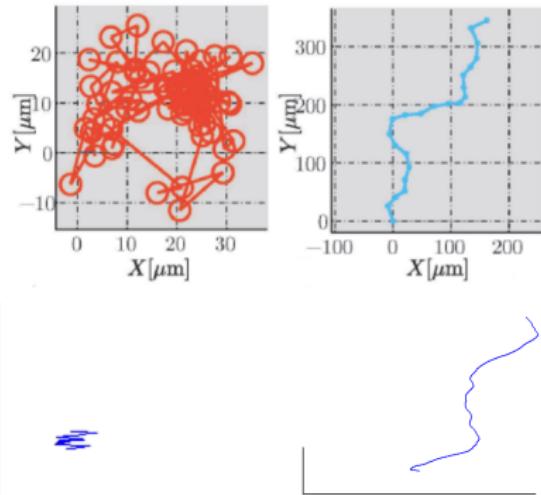
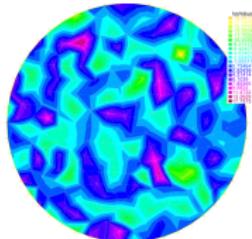
Perturbations stochastiques et trajectoires [Maiuri et al (14)]

- ▶ **Oscillations** du cytosquelette.
- ▶ Perturbation additive :

$$U^Q = u + e \, dW_t^Q,$$

avec $(W_t^Q)_t$ processus de **Q-Wiener**.

- ▶ Discrétisation en éléments finis
FreeFem++ [Boulakia et al., 2015].
⇒ simulation de vecteurs gaussiens.



Plan

1 Modélisation par une approche fluide

2 Analyse mathématique : le cas 1D

3 Simulations numériques : le cas 2D

4 Conclusions

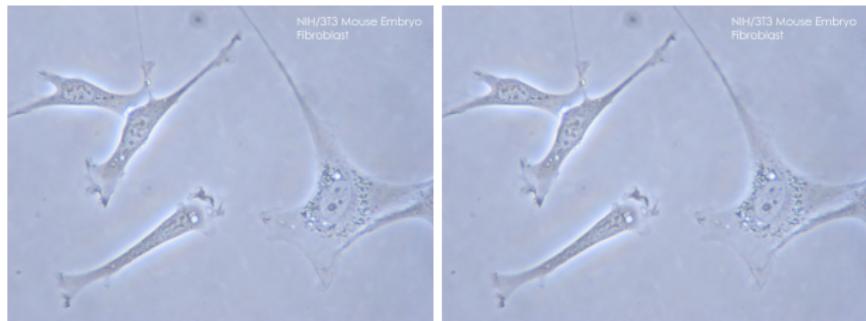
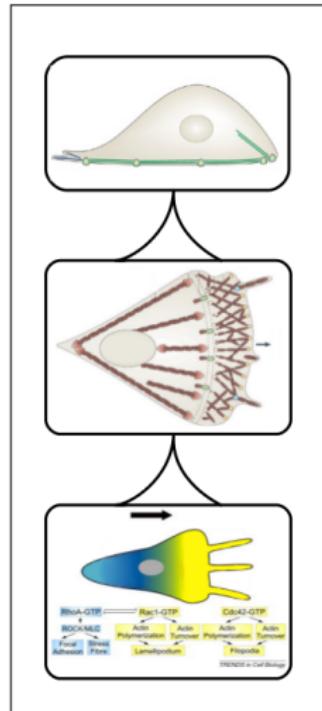
Conclusions

► Modèle de dynamique intracellulaire de migration.

- Forme arbitraire.
- Interactions multi-échelles.

► Perspectives :

- interactions biochimiques/biophysiques.
 - Signal chimique.
 - Obstacle mécanique.
- forme ? Modèle à frontière libre.



merci !