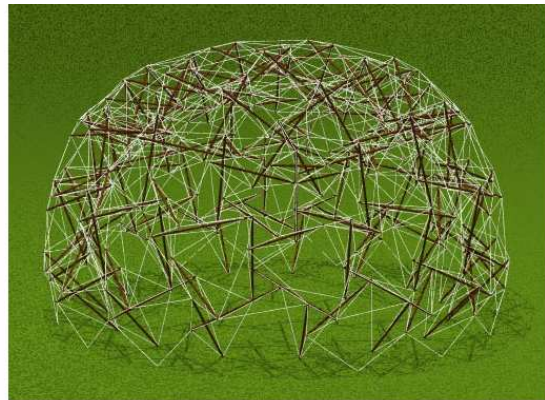
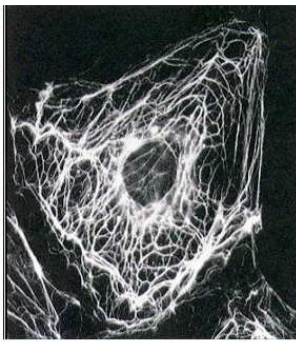


Mémoire de DEA D.I.S.I.C.
*(Documents multimédia, Images et Systèmes d'Information
Communicants)*

Simulation 3D du comportement biomécanique des cellules



Alexis Guillaume¹
Maîtres de stage : Fabrice Jaillet² & Benoît Crespin³



(Laboratoire d'InfoRmatique en Image et Systèmes d'information)
Université Claude Bernard Lyon I.
43 Boulevard du 11 novembre 1918 - 69622 Villeurbanne CEDEX - France.

28 juin 2004

¹alek@volfonibrothers.org

²fjaillet@liris.cnrs.fr

³bcrespin@liris.cnrs.fr

Table des matières

1	Présentation du stage	3
1.1	Contexte	3
1.2	Objectif du stage	4
1.3	Travaux précédents sur la cellule	5
1.3.1	Connaissances sur la cellule	5
1.3.2	Modèles existants	5
2	Système de tenségrité	6
2.1	Présentation	6
2.2	Objectif	7
2.3	Généralités sur la simulation	7
2.3.1	Équations de la dynamique	7
2.3.2	Élastiques	8
2.3.3	Tubes	8
2.3.4	Méthode d'intégration	8
2.4	Approche <i>top-bottom</i>	9
2.5	Résultats	10
2.5.1	Stabilité	10
2.5.2	Résilience	11
3	Simulation d'un réseau de tubes articulés	12
3.1	Limites du premier simulateur	12
3.2	Méthode initiale	12
3.3	Analyse du problème	12
3.4	Algorithme proposé	14
3.4.1	Initialisation	14
3.4.2	Boucle principale	14
3.4.3	Jointure de n tubes	15
3.4.3.1	Jointures de n tubes libres	16
3.4.3.2	Jointure de n tubes libres et 1 tube semi-fixé	16
3.4.3.3	Jointure de n tubes libres et m tubes semi-fixés	18
3.4.3.4	Jointures de n tubes libres et 2 tubes semi-fixés ($n \leq 2$)	18
3.4.3.5	Jointure de n tubes libres et 3 tubes semi-fixés ($n = 1$)	18
3.4.3.6	Cas dégénérés	19
3.5	Choix des heuristiques	19
3.5.1	Première heuristique H_1	19
3.5.2	Seconde heuristique H_2	19
3.6	Adaptation aux listes	20
3.6.1	Exemple : la pelote de laine	20
3.7	Résultats, discussion et perspectives	21

4	Membrane cellulaire	22
4.1	Présentation de la superellipsoïde	22
4.1.1	Généralités	22
4.1.2	Conservation du volume	24
4.2	Collisions	24
4.2.1	Boîte englobante	24
4.2.2	Détection	25
4.2.3	Réaction	25
4.3	Interactions avec la structure interne	26
4.3.1	m-Liens	26
4.3.2	Orientation et centre	26
4.4	Résultats & discussion	27
5	Modèle proposé pour l'approche <i>bottom-top</i>	29
5.1	Données	29
5.2	Structure interne modélisée	30
5.2.1	Filaments d'actine	30
5.2.2	Microtubules	30
5.2.3	Filaments intermédiaires	30
5.3	Résultats et discussion	31
6	Conclusion & perspective de thèse	32

Chapitre 1

Présentation du stage

1.1 Contexte

Le but principal est de produire un modèle informatique du comportement physique et mécanique de la cellule, intégrant des données issues de différentes sources (biologie, microscope,...). Ce modèle servira de base pour comprendre l'architecture et le fonctionnement biomécanique des cellules. Une application d'ores et déjà envisagée consiste à étudier et prédire grâce à ce modèle la différenciation des comportements de différents types de cellules, notamment les cellules saines ou cancéreuses.

L'idée de développer un modèle informatique de cellule est relativement nouvelle. Des simulations de cellules ont déjà été proposées, mais elles sont encore trop limitées.

L'objectif principal de ce projet dans lequel s'inscrit ce stage est d'intégrer dans le modèle les propriétés physiques et biomécaniques des structures composant la cellule :

La membrane

- Les données obtenues sur la membrane d'une cellule sont en général définies par des points irrégulièrement répartis sur sa surface. D'un point de vue biomécanique, ces données sont donc insuffisantes. Nous nous intéresserons donc aux techniques développées au LIRIS concernant l'interpolation de nuages de points, et notamment aux surfaces variationnelles dont la définition implicite est bien adaptée aux calculs de simulation (détection de collision, etc.). Nous allons étudier ensuite comment ajouter des propriétés telles que l'élasticité, la tension de surface, etc. à ce modèle basique.

Le cytosquelette

- C'est un élément interne de la cellule qui joue un rôle important dans la tension superficielle et influe sur la forme. On sait par ailleurs que l'altération de la forme est une caractéristique permettant de repérer une cellule cancéreuse, d'où l'importance de bien modéliser le cytosquelette. Une possibilité consiste à considérer le cytosquelette comme un ensemble de tubes et de tenseurs, ce qui se rapproche du modèle masses-ressorts usuel en informatique graphique.

Le cytoplasme

- Le cytoplasme, dans lequel "baigne" le cytosquelette, est généralement considéré comme un fluide visqueux ; différents modèles informatiques peuvent être envisagés pour ce type de simulation, par exemple un système de particules.

Le noyau

- Le noyau d’une cellule est une structure plus petite, qu’il est possible de considérer, d’un point de vue informatique, comme une cellule "en miniature". Le noyau possède en effet, comme la cellule elle-même, une membrane et un réseau fibreux. Il sera donc nécessaire de reprendre les modèles présentés précédemment et de les simplifier pour les adapter au cas particulier du noyau, qui semble jouer un rôle moins important en terme de comportement biomécanique d’une cellule.

À terme, il s’agit d’obtenir un modèle complet de cellule, intégrant les différentes approches résumées ci-dessus. Il pourrait être utilisé dans le cadre de différentes simulations, par exemple l’altération progressive de sa structure régulière afin de valider les différences de comportement observées, en fonction de certains stimuli biomécaniques, entre des cellules saines et cancéreuses.

1.2 Objectif du stage

Dans le cadre de ce stage de DEA, nous nous intéressons essentiellement au cytosquelette mais aussi à la membrane.

En effet, Huang et Ingber ont montré que la forme de la cellule et la tension physique résultante dans la structure cytosquelettique jouent un rôle important dans la croissance de la cellule[?], il est ainsi intéressant de citer un extrait de leur conclusion :

“The discovery of the importance of cell shape and cytoskeletal tension for the control of cell-cycle progression requires that we place what we have learned about biochemical mechanisms of cell growth regulation within a larger frame of reference that also takes into account cellular architecture, micromechanics and structural complexity. Most important, we must begin to invoke models of biological regulation that are based on more than just changes in molecular binding. This will be very difficult because it requires that we devise new theoretical paradigms and analytical methodologies to handle highly complex systems, including approaches not used at present by experimental biologists. These approaches will need to deal with the dynamics, mechanics, network properties and hierarchical complexities that characterises living systems.”

Dans un autre article [2], Ingber spéculé sur le lien possible entre la chimie et la mécanique :

“The tensegrity model suggests that the structure of the cell’s cytoskeleton can be changed by altering the balance of physical forces transmitted across the cell surface. This finding is important because many enzymes and other substances that control protein synthesis, energy conversion and growth in the cell are physically immobilised on the cytoskeleton. For this reason, changing the cytoskeletal geometry and mechanics could affect biochemical reactions and even alter the genes that are activated and thus the proteins that are made.”

Ingber et ses collègues ont en effet démontré expérimentalement que contraindre la forme de la cellule, en altérant les forces à l’intérieur de la structure, pouvait en effet définir si une cellule vit, croit ou meurt [3]. C’est ce qui nous pousse à commencer par la simulation du cytosquelette et de la membrane, d’autant plus que l’axe 3 “Modélisation et réalité augmentée” du LIRIS effectue de nombreux travaux de simulation physique.

Nous allons donc tenter de proposer de nouveaux modèles de simulation et algorithmes, et explorer les deux approches légèrement antagonistes qui existent pour simuler le comportement de la cellule et particulièrement celui du cytosquelette :

1. L’approche que nous appellerons *top-bottom* : elle consiste à obtenir un modèle se comportant le plus similairement possible à la cellule au niveau macroscopique (en se basant sur des images si possibles animées), quitte à ce que la manière dont il fonctionne n’ait rien à voir

avec la réalité.

Nous nous baserons sur les travaux du Dr. Ingber pour proposer un modèle respectant une telle approche.

2. Inversement, l'approche *bottom-top* qui se base le plus possible sur les connaissances dont on dispose sur les structures régissant le comportement mécanique de la cellule, afin de les simuler. Bien sûr, comme les connaissances sont partielles, le comportement macroscopique risque d'être éloigné de la réalité.

Des données plus classiques issues généralement de la biochimie sont disponibles et nous permettront de développer un autre modèle.

Ces deux approches ne sont bien sûr pas autant opposées que ce que l'on pourrait penser. Lorsqu'on utilise la première, on cherche à bien montrer les liens entre les composants de son modèle et la réalité ; la deuxième quant à elle, nécessite quasiment systématiquement d'importantes abstractions (parce qu'il serait inconcevable de simuler chaque atome, par exemple). D'ailleurs, nous verrons comment nous avons établi le lien entre ces deux approches à travers la simulation de la membrane.

1.3 Travaux précédents sur la cellule

1.3.1 Connaissances sur la cellule

Beaucoup de connaissances sur la cellule sont situées au niveau biochimique. Elles ne donnent pas d'indication sur le comportement global de la cellule, mais nous apportent parfois des informations. Ainsi nous savons que dans le cytosquelette, sont présents au moins trois types de filaments influant sur le comportement mécanique. Nous pouvons connaître leurs propriétés et leur répartition. [4]

À un niveau plus macroscopique, quelques travaux ont été réalisés pour étudier les propriétés mécaniques des cellules, par exemple le travail de Hassan et al. [5] dont le but est de déterminer les valeurs d'une constante élastique pour la cellule entière en utilisant un microscope à force atomique. De même, il est un travail important de Heidermann et al. [6], qui ont effectué des observations directes du comportement mécanique du cytosquelette.

En parallèle de ce travail sur les propriétés biologiques et mécaniques, certains ont pensé à déterminer et quantifier les structures à l'intérieur des cellules. Ici, le travail de Knoch [7] et de Cheng [8] est intéressant. Dans le cas de Cheng, bien qu'une structure 3D de cytosquelette soit déduite, il s'agit de cellules mortes et la méthode ne propose aucune possibilité d'étudier la connectivité dans le cytosquelette.

1.3.2 Modèles existants

Très peu d'articles parus essaient de construire un modèle mécanique des structures de la cellule. Ceux qui le font, par exemple Wang et al. [9, 10], utilisent seulement des modèles très simples. Cependant, l'existence de ces articles montre que la possibilité de créer une modélisation a déjà été abordée par d'autres scientifiques.

En 2001, une première simulation de l'interaction entre la membrane cellulaire et celle du noyau a été réalisée [11] ; ces derniers sont modélisés par des maillages élastiques. Ce modèle n'a cependant pas pour but d'être testé dans les conditions réelles d'une cellule vivante mais plutôt dans celles d'expériences biologiques classiques.

Ingber a à plusieurs reprises [12, 13] tenté d'établir des liens entre des structures de tensegrité et le comportement mécanique de la cellule. Ce sont ses recherches qui nous conduisent à vouloir simuler les mécanismes de tensegrité. Il faut noter qu'Ingber ne fait que comparer des structures de tensegrité classiques comme des dômes avec le comportement cellulaire. Il ne propose pas de structure nouvelle.

Chapitre 2

Système de tensegrité

2.1 Présentation

Le mot tensegrité vient de l'anglais *tensegrity* qui est la contraction de *tensional integrity*. On qualifie ainsi les systèmes mécaniques dont les composants combinent tension et compression de telle manière que l'ensemble soit à la fois capable de subir et de provoquer forces, tensions et pressions. Un exemple classique de tensegrité est le système formé par les muscles et les os du corps humain.

Les systèmes de tensegrité sont composés de deux éléments :

- Les élastiques. Nécessairement toujours étirés, ils imposent les tensions au système.
- Les tubes¹, parfaitement rigides et de longueur constante, exercent eux les forces de compressions.



FIG. 2.1 – Dôme de tensegrité, réalisé par Robert Burkhardt. [14]

Les systèmes de tensegrité sont, parfois utilisés dans l'art, présentent tout de même des propriétés extrêmement intéressantes :

- **Stabilité** : tout assemblage de tubes et d'élastiques n'est pas nécessairement une structure de tensegrité. Ce qui est le plus remarquable dans une telle structure est que, soumise à aucune force, et sans qu'aucun élément ne soit fixé à quoi que ce soit, les élastiques ne se détendent jamais, les forces exercées par les uns étant compensées par les tensions des autres, le tout étant maintenu par les tubes.

¹Le mot tube nous paraît être le plus clair pour traduire le mot anglais *strut* signifiant théoriquement "étais". Cependant, le fait qu'un tube soit creux n'a aucune importance. Nous aurions tout aussi pu utiliser le mot "barre".

Sur Terre, où il y a pourtant la gravité, il est possible - comme le démontre la photographie - de maintenir stable une structure en n'appuyant que quelques tubes ou élastiques au sol.

- **Résilience** : parce que composées d'élastiques, les structures de tenségrité sont très déformables. Si sur le dôme plus haut, on exerce une importante force sur un des tubes supérieurs, celui-ci va s'aplatir sensiblement. Mais, lorsque la pression sera relâchée, il retrouvera sa forme initiale, au prix de quelques oscillations.

2.2 Objectif

Les systèmes de tenségrité présentent l'avantage certain de n'être composés que de peu d'éléments différents, c'est-à-dire deux sortes : les tubes et les élastiques. L'objectif de cette simulation est de reproduire les propriétés des systèmes de tenségrité. Elle sera validée par des comparaisons avec des structures de tenségrité connues, basiques comme le t-prisme ou plus complexes comme le dôme plus haut.

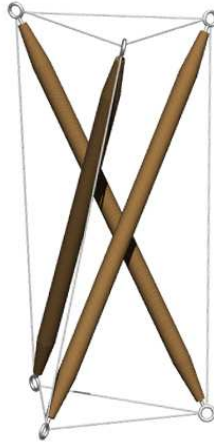


FIG. 2.2 – Un t-prisme, ou prisme de tenségrité

2.3 Généralités sur la simulation

2.3.1 Équations de la dynamique

Dans le cas qui nous concerne, nous devons simuler l'évolution de la position des points où se joignent élastiques et tubes. Il est tout à fait raisonnable de considérer ces jointures comme des points infiniment petits ayant une masse. Chaque point est représenté à l'instant t par le triplet $(a(t), v(t), y(t))$, c'est-à-dire son accélération, sa vitesse et sa position. Comme nous décidons des forces qu'appliqueront les tubes et les élastiques en ces points, nous pouvons calculer leur accélération grâce à la deuxième loi de Newton :

$$\sum \vec{f} = m \vec{a}$$

Il est possible, à partir de la position et de la vitesse à l'instant t de les déterminer à l'instant $t + \Delta t$ de la manière suivante :

$$v(t + \Delta t) = \int_t^{t+\Delta t} \frac{\sum \vec{f}}{m} dt + v(t)$$

$$y(t + \Delta t) = \int_t^{t+\Delta t} v(t) dt + y(t)$$

(Dorénavant, nous considérerons que $m = 1$ afin de simplifier les écritures, même si en réalité la gestion des masses fait partie intégrante de nos travaux)

2.3.2 Élastiques

Nous définirons les élastiques par deux paramètres :

1. Leur longueur au repos.
2. Leur module de Young, c'est-à-dire l'étirement qu'ils subissent en fonction de la force que l'on applique aux deux extrémités, où réciproquement, les forces qu'ils exercent en fonction de leur étirement.

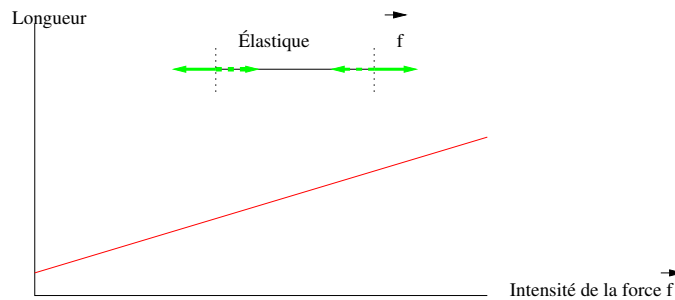


FIG. 2.3 – Module de Young

Le module de Young est la pente de la droite. En pratique, la longueur ne croît pas linéairement à l'infini, mais se stabilise à partir d'une certaine intensité de la force, avant que l'élastique ne casse.

La force qu'exerce un élastique s'écrit ainsi :

$$\vec{F} = -k \vec{x}$$

(\vec{x} : étirement de l'élastique).

2.3.3 Tubes

Les tubes n'exercent pas de force "d'eux-mêmes", comme un élastique tendu. Par contre, ils exercent des forces de réaction, empêchant leur longueur fixe d'être modifiée. Nous verrons à la section suivante comment nous avons décidé de les implémenter.

2.3.4 Méthode d'intégration

Hélas, il n'est pas possible, au moins en pratique, d'intégrer parfaitement $\vec{a} = \sum \vec{f}$, puisque les forces \vec{f} dépendent généralement de $y(t)$ (en ce qui nous concerne, les forces qu'exercent un élastique dépendent de la position de ces extrémités, qui elles-même dépendent de ces forces).

Si on ne peut pas calculer l'intégrale, on peut toujours l'estimer, et pour cela il existe au moins une méthode intuitive :

$$\begin{cases} a(t + \Delta t) = \sum \vec{f} \\ v(t + \Delta t) = v(t) + a(t + \Delta t) \\ y(t + \Delta t) = y(t) + v(t + \Delta t) \end{cases}$$

Il s'agit de la méthode d'Euler. Concrètement, voici à quoi elle "ressemble" :

Pour calculer $\int_t^{t+\Delta t} f(t)$, on calcule l'aire du rectangle donnée par les points $(t, 0)$, $(t + \Delta t, 0)$, $(t, f(t))$ et $(t + \Delta t, f(t))$. Plus Δt est petit, plus précise est l'approximation.

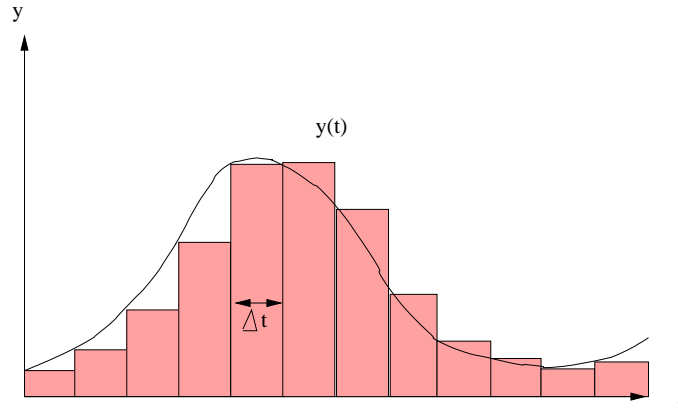


FIG. 2.4 – Intégration d'Euler

Il existe d'autres méthodes d'intégration ; certaines sont inapplicables car elles requièrent de connaître $f(t + \Delta t)$ - ce qui est précisément ce qu'on cherche. Une méthode particulièrement intéressante, et aussi celle que nous utiliserons, et la méthode de Runge-Kutta d'ordre 2 (dite aussi *Velocity Verlet*) :

$$y(t + \Delta t) = y(t) + v(t)\Delta t + \frac{1}{2}a(t - \Delta t)\Delta t^2$$

$$v(t + \frac{\Delta t}{2}) = v(t) + \frac{1}{2}a(t - \Delta t)\Delta t$$

$$v(t + \Delta t) = v(t + \frac{\Delta t}{2}) + \frac{1}{2}a(t)\Delta t$$

Cette méthode, qui certes réclame plus de calculs, est plus précise.

Avec la méthode d'Euler tout comme avec Runge-Kutta ou n'importe quelle méthode d'approximation, choisir un Δt trop important ne comporte pas que le risque de fausser l'intégration, mais aussi celui d'obtenir un système oscillant alors qu'il aurait dû se stabiliser.

2.4 Approche *top-bottom*

Il faut garder en tête que seuls quelques arrangements précis de tubes, d'élastiques et de forces nous intéressent. Nous n'avons pas pour objectif de simuler une cellule dans les conditions extrêmes (c'est-à-dire, soumise à des forces disproportionnées). Cela nous permet de limiter le domaine du simulateur aux systèmes où il n'y a aucune collision de tube ou d'élastique.

Notre simulation calcule le mouvement des sommets (points extrêmes des bâtons et des élastiques). À chaque pas de temps, elle se décompose en trois étapes :

1. Calcul des forces des élastiques, et calcul de la nouvelle position des sommets s'il n'y avait pas de tubes dans le système ;
2. Application des contraintes imposées par les tubes (la distance entre deux point reliés par un tube doit rester constante).

Sur cette figure, A et B sont les points d'origine, reliés par un tube en rouge et par des élastiques dont seules les forces qu'ils exercent apparaissent. A_1 et B_1 représentent les positions qu'auraient A et B si le tube était ôté du système ; A' et B' sont les positions finales, conservant la longueur du tube. A' et B' sont toujours situés sur la droite (A_1B_1) de manière à ce que $\frac{AA_1}{BB_1} = \frac{B_1B'}{A_1A'}$ (En d'autres termes, plus la distance AA_1 est grande par rapport à la distance BB_1 , plus A' sera proche de A_1) ;

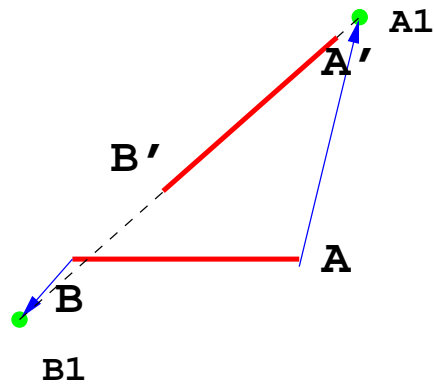


FIG. 2.5 – Calcul du mouvement d'un tube

3. Calcul de la nouvelle vitesse des sommets.

Divers ajouts ont été effectués à la simulation pour améliorer la stabilité et la qualité de la simulation :

- Des frottements simples, qui ont pour effet de diminuer systématiquement et proportionnellement la vitesse de chaque sommet.
- Des forces, s'appliquant à un point particulier où à tous (comme la gravité par exemple).
- Des sommets fixés, parfaitement immobiles, afin de reproduire les ancrages au sol des constructions réelles.

2.5 Résultats

Ce simulateur donne des résultats prometteurs. Les structures de tensegrité qui lui sont passées restent stables, même avec des élastiques fortement tendus. Elles ont tendance à revenir à l'état initial après application d'une force pendant un certain laps de temps.

2.5.1 Stabilité

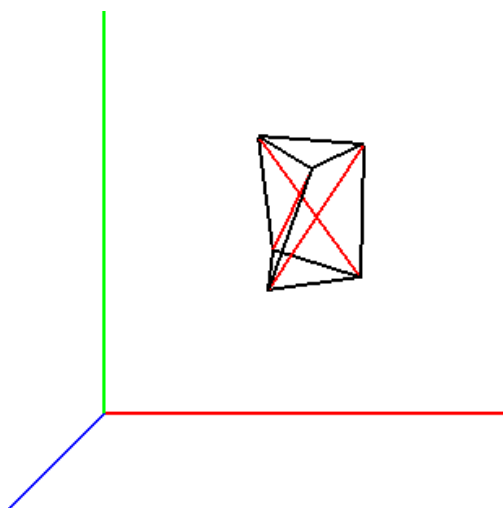


FIG. 2.6 – T-prisme libre

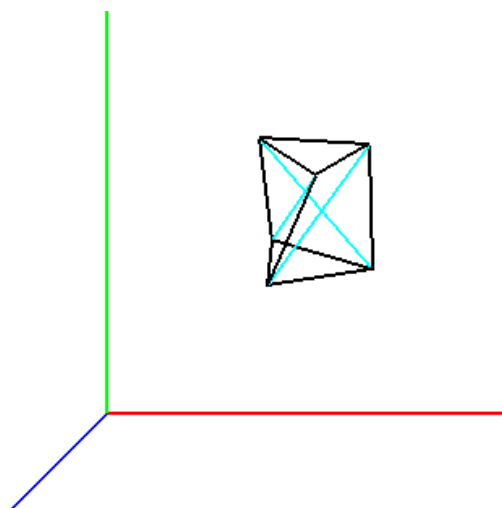


FIG. 2.7 – T prisme fixé au sol avec gravité

Sur les figures 2.6 et 2.7, les tubes sont en rouge ou bleu. En noir, les élastiques, initialement

à 10 fois leur longueur de repos, ayant comme module de Young 12. Il n'y a pas de frottement. À droite, on a fixé les trois sommets inférieurs et ajouté une force de gravité.

La propriété de stabilité est obtenue avec ou sans gravité; on peut donc se passer de cette dernière et éviter ainsi d'avoir à fixer des points.

2.5.2 Résilience

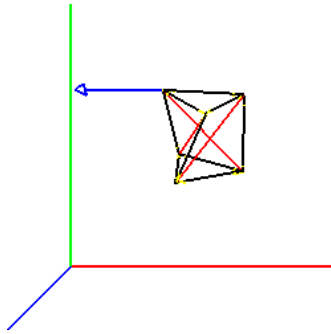


FIG. 2.8 – Début de la simulation. Une force est appliquée à tard, on stoppe la force un sommet du t-prism.

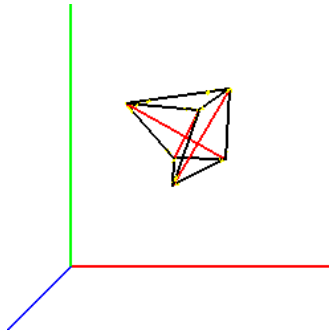


FIG. 2.9 – Dix secondes plus

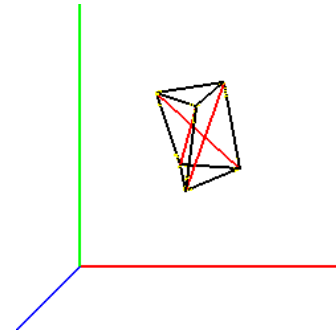


FIG. 2.10 – À environ $t+15$, le t-prism est stable et a retrouvé sa forme initiale, malgré une légère inclinaison.

Chapitre 3

Simulation d'un réseau de tubes articulés

3.1 Limites du premier simulateur

La première version du simulateur, simple mais efficace, présente une limitation majeure : en un sommet donné, il peut y avoir autant d'élastiques que l'on veut, mais un seul tube. Bien sûr, cela est suffisant pour les structures de tensegrité, mais ceux-ci ont la faiblesse d'être presque trop souples : les déformations sont locales et peuvent être importantes. Cela correspond-t'il obligatoirement à la cellule ? Tout comme le t-prism, la cellule peut-elle être étalée au point d'avoir une épaisseur nulle ?

Robert Burkhardt écrit à propos des dômes de tensegrité [14] :

"In the tensegrities discussed so far, the tensile members, considered as a whole, compose a single spherical layer. Such structures are resilient, but are not very rigid and tend to vibrate too much for many practical applications. Also, it seems likely that large-frequency realizations of these structures, as is the case with geodesic domes, have very little resistance to concentrated loads, so that it is difficult to suspend substructures from the their roofs, and they may cave in excessively under an uneven load like snow."

Nous avons pu vérifier ces propos par la simulation, en appliquant une pression sensible sur tous les sommets du dôme, particulièrement ceux qui sont le plus parallèle à un hypothétique sol (afin de simuler une couche de neige plus épaisse) :

Par la suite, l'auteur propose un système de dôme à double couche afin de pallier ces défauts. Ces nouveaux dômes sont aussi simulables, mais néanmoins, le doute persiste, nous avons jugé utile de prévoir une sorte de "squelette souple", constitué par un assemblage de tubes s'articulant librement à leurs extrémités.

3.2 Méthode initiale

Une méthode testée pour réaliser des tubes articulés, a été de passer par de puissants élastiques. En effet, pour un squelette, il n'y a pas rigoureusement besoin de maintenir les longueurs constantes. Hélas, cette méthode fut vite abandonnée car le pas de temps de la simulation doit être d'autant plus petit que la puissance des élastiques est grande (autrement, le système oscille voire explose (dépassement de capacité dans les calculs)).

3.3 Analyse du problème

À la section 2, nous avons vu comment il était possible de calculer simplement l'influence d'un tube isolé dans le système en procédant en deux étapes : d'abord simuler l'état du système sans les

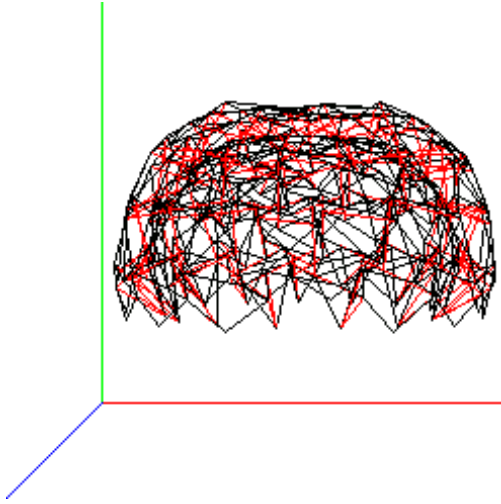


FIG. 3.1 – Dôme à l'état initial

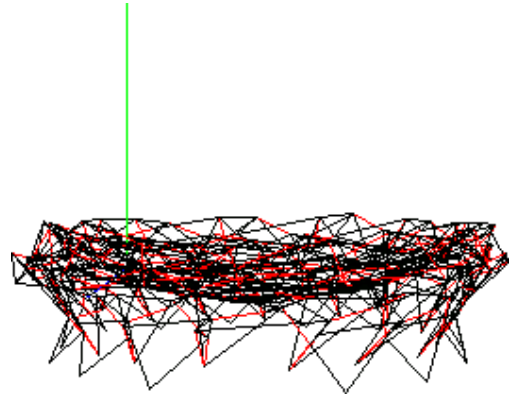


FIG. 3.2 – Avec couche de neige

tubes à l'instant $t + \Delta t$, puis en réintégrant la contrainte de la longueur qui doit rester constante. Pour la généralisation à n tubes articulés, nous avons essayé de trouver une méthode similaire.

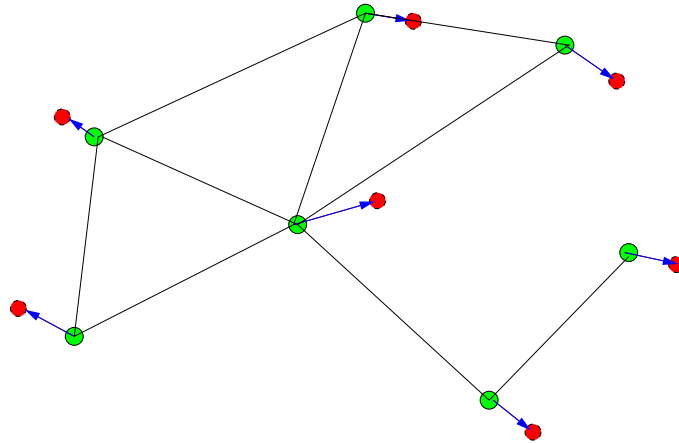


FIG. 3.3 – Problème

- En vert, les n sommets d'origines Ω_a , $a \in [0, n-1]$ avec en bleu, leurs vecteurs de déplacement V_a tels que $X_a = \Omega_a + \vec{V}_a$ (points rouges). Les X_a sont les positions qu'auraient les sommets à l'instant $t + \Delta t$ si les tubes étaient otés du système.
- En noir, les tubes (on note $T(\Omega_i, \Omega_j)$ un tube reliant le point Ω_i au point Ω_j , $(i \neq j, (i, j) \in [0, n-1]^2)$)
- On pose $f_a = \frac{\|\vec{v}_a\|}{\sum \|\vec{v}_i\|}$ (proportion de la force au point a par rapport aux forces totales)

$\{S_a, a \in [0, n-1]\}$ est l'ensemble des points solutions tels que :

$$\min_i \sum_0^{n-1} (f_i \|\vec{X}_i S_i\|)$$

avec comme contraintes :

pour tous les $T(\Omega_i, \Omega_j)$, $\|\overrightarrow{\Omega_i \Omega_j}\| = \|\overrightarrow{S_i S_j}\|$

Autrement dit, on cherche à minimiser les distances entre les X_a et les S_a correspondants (et ce de manière pondérée par le vecteur V_a de chacun, afin de valoriser les sommets qui se déplacent le plus), tout en conservant les longueurs des tubes.

Nous avons considéré que ce problème de minimisation, bien que solvable dans bien des cas, était trop complexe pour être résolu classiquement.

3.4 Algorithme proposé

Nous avons cherché à développer un algorithme qui calcule une solution approchée du problème en un temps raisonnable. Il est possible de considérer chaque ensemble de tubes comme un graphe non orienté où les sommets sont les extrémités des tubes et les liens les tubes eux même ; notre objectif était que l'algorithme ne traite chaque sommet qu'une seule fois.

3.4.1 Initialisation

La première étape est de recalculer la position de chaque tube comme s'il était indépendant :

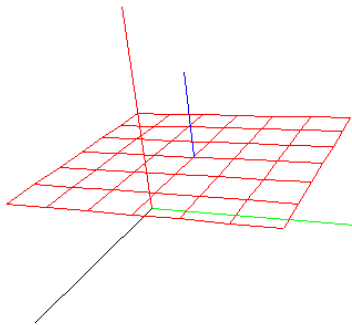


FIG. 3.4 – t_0

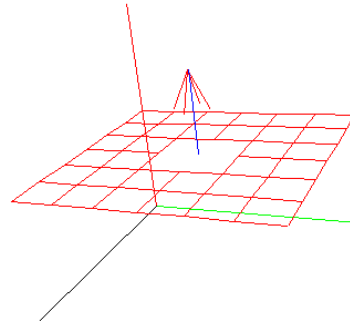


FIG. 3.5 – (2) $t+1$ avec Delta $t = 1$

1. La structure initiale, simple maillage plat de tubes. Une force s'exerce sur le point central.
2. Ce que l'on obtiendrait si chaque tube n'était relié à aucun autre.

Notre méthode consiste à corriger ces données initiales incorrectes : des tubes précédemment reliés ont maintenant leurs extrémités disjointes. L'algorithme sera donc un parcours en largeur du graphe G où pour chaque sommet, les extrémités des tubes qui y aboutissent sont "recollées".

3.4.2 Boucle principale

```
liste<sommet> graphe
liste<sommet> à_parcourir
liste<sommet> parcourus
```

```
à_parcourir.insere( heuristique1( graphe ) )      (1)
```

```

tant que (! à_parcourir.vide())

    si non parcourus.contient( à_parcourir.tete() ) {

        joindre_tubes( à_parcourir.tete() )      (2)

        parcourus.ajouter( à_parcourir.tete() )
        à_parcourir.ajouter_fin( à_parcourir.tete().voisins() )
        à_parcourir.supprimer( à_parcourir.tete() )

    fin si

fin tant que
    
```

Cet algorithme générique permet de ne parcourir chaque sommet qu'une seule fois comme nous le voulions, mais cela nécessite que la méthode `joindre_tubes()` soit telle qu'elle n'annule pas ce qui a été fait à un précédent sommet !

Une conséquence importante est l'invariant de boucle suivant : il existe un sous-graphe G_T de G qui est correct :

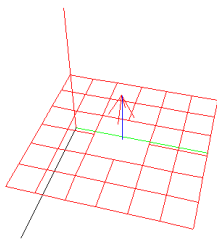


FIG. 3.6 – Initialement.

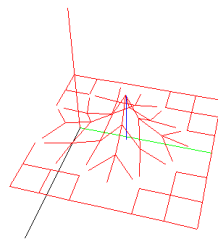


FIG. 3.7 – Après avoir traité quelques sommets...

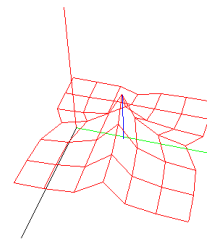


FIG. 3.8 – À la fin

3.4.3 Jointure de n tubes

Notations

En entrée, nous avons n segments représentant les tubes $t_a : [X_a T_a]$ (les X_a étant les extrémités à relier).

En sortie, on obtient n nouveaux segments de la forme $[MU_a]$ et tels que $X_a T_a = MU_a$.

Nous avons classifié les tubes de la manière suivante :

Type de t_a	Caractéristique
Libre	Aucune des extrémités du tube n'a été traitée.
Semi-fixé	Une seule des deux extrémités a été traitée.
Fixé	Les deux extrémités ont été traitées.

La fonction de jointure ne peut qu'avoir à faire à des tubes libres ou semi-fixés, car la présence d'un tube fixé implique que le sommet a déjà été traité.

3.4.3.1 Jointures de n tubes libres

Avec des tubes libres, tous les mouvements sont permis.

Exemple avec deux tubes

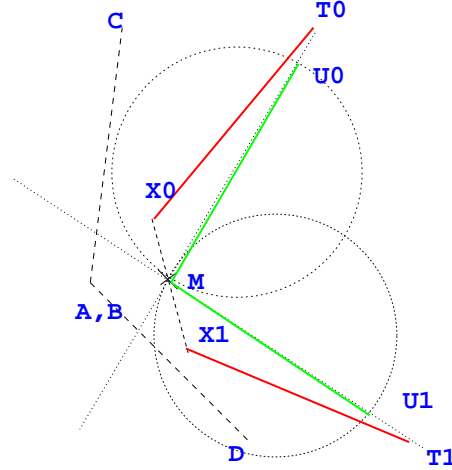


FIG. 3.9 – Recollage libre

Les segments $[AC]$ et $[BD]$ sont les tubes à l'état initial. Leurs destinations théoriques sont respectivement $[X_0T_0]$ et $[X_1T_1]$. $[MU_0]$ et $[MU_1]$ sont leurs destinations finales, extrémités reliées en M , barycentre de X_0 et X_1 . Les points U_0 et U_1 sont alignés sur les droites (MT_0) et (MT_1) de telle sorte que les longueurs des tubes soient conservées.

Généralisation avec n tubes, pondération du barycentre

Tout tube t_a aura comme segment $[MU_a]$ avec :

$$M = \sum_{a=0}^{n-1} H_2(t_a) X_a$$

$H_2 : \text{Tube} \rightarrow \mathbb{R}$ est la deuxième heuristique de l'algorithme. Elle attribue un poids à chaque tube.

$$U_a \in (M, T_a) \text{ avec } MU_a = X_a T_a$$

3.4.3.2 Jointure de n tubes libres et 1 tube semi-fixé

Ce cas est plus simple qu'il n'y paraît : il est solutionné exactement de la même manière que lorsque tous les tubes sont libres. Le seul changement, subtil, mais indispensable, est que lorsque que l'extrémité T_{sf} du tube semi-fixé t_{sf} est déplacée en U_{sf} , il faut appliquer la translation $\overrightarrow{T_{sf}U_{sf}}$ à tous les sommets du sous-graphe G_T auquel le tube t_{sf} est relié par son extrémité T_a .

Exemple

t est le tube semi-fixé parmi tous les tubes rouges que l'on essaie de joindre. En vert, les tubes du graphe G_T , sous-graphe de G .

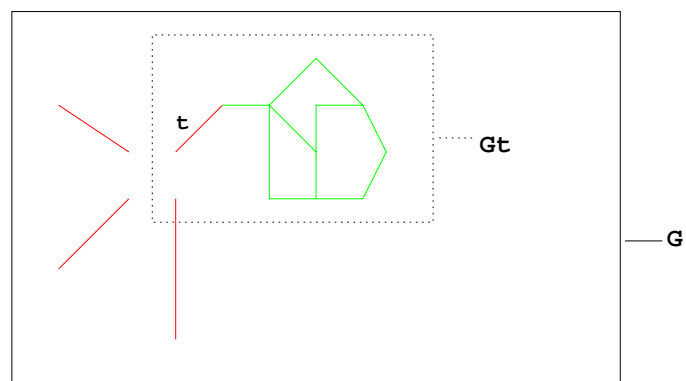


FIG. 3.10 – Données initiales

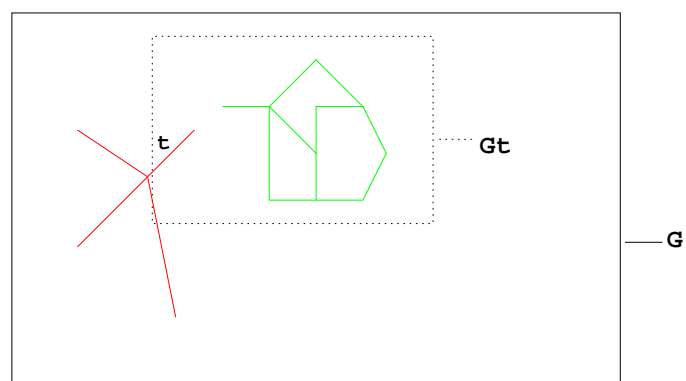


FIG. 3.11 – État intermédiaire

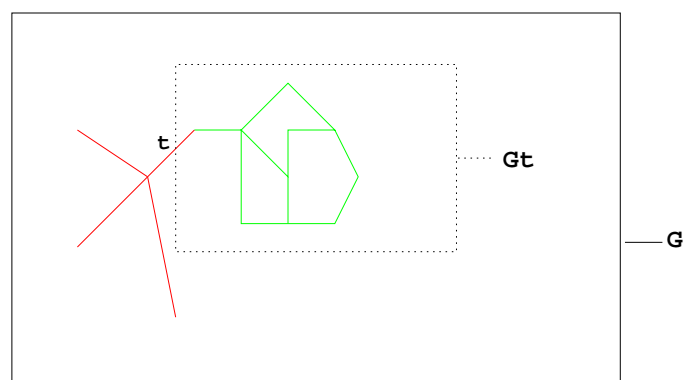


FIG. 3.12 – État final

3.4.3.3 Jointure de n tubes libres et m tubes semi-fixés

Le problème se complique lorsque $m > 1$. En effet, les tubes semi-fixés $\{t_{s0}, t_{s1}, \dots, t_{s(m-1)}\}$ appartiennent tous au sous-graphe G_T . Dans le cas général, il n'existera pas de translation applicable aux sommets de G_T qui permettra de le maintenir relié aux extrémités U_{si} des tubes semi-fixés, et toute autre transformation un peu complexe risquerait à coup sûr de disjointre à nouveau les sommets de G_T , ce à quoi nous nous refusons puisque nous ne voulons traiter chaque sommet qu'une seule fois.

Nous avons pris le parti de considérer chaque point T_{sa} d'un tube semi-fixé comme immobile, ce qui a pour conséquence de réduire l'ensemble des points M possibles à l'intersection des sphères centrées en T_{sa} et de rayon $X_{sa}T_{sa}$. Bien sûr, plus m est grand plus l'existence d'un point d'intersection possible entre les m sphères est improbable. Nous avons donc décidé de nous limiter aux cas $m = 2$ et $m = 3$, ce qui a pour fâcheuse conséquence de limiter la connexité du graphe G à 4.

3.4.3.4 Jointures de n tubes libres et 2 tubes semi-fixés ($n \leq 2$).

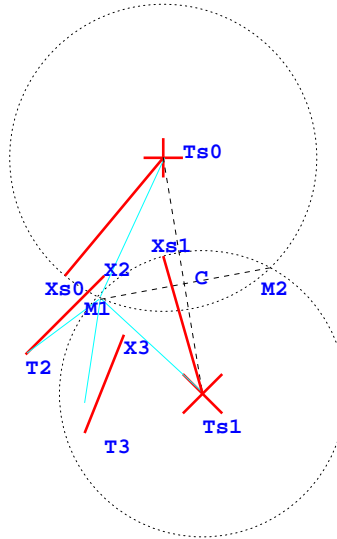


FIG. 3.13 – Deux tubes libres et deux tubes fixés

$[X_2T_2]$ et $[X_3T_3]$ sont des tubes libres. $[T_{s0}, X_{s0}]$ et $[T_{s1}, X_{s1}]$ sont les tubes semi-fixés, avec comme points immobiles T_{s0} et T_{s1} (respectivement).

L'ensemble des points solutions est le cercle de centre C formé par l'intersection des sphères centrées en T_{s0} et T_{s1} et de rayons $T_{s0}X_{s0}$ et $T_{s1}X_{s1}$. On choisit le point qui est le plus proche du barycentre M théorique.

3.4.3.5 Jointure de n tubes libres et 3 tubes semi-fixés ($n = 1$)

Ce cas est similaire au cas précédent, sauf que le choix de points possibles se restreint à 2 au maximum : il s'agit de l'intersection des trois sphères formées par les tubes semi-fixés.

Pour calculer l'intersection de trois sphères S_1, S_2, S_3 , nous procédons de la sorte dans le cas général :

1. Calcul des cercles C_1 et C_2 , intersections de S_1 avec S_2 et de S_2 avec S_3 .
2. Calcul de la droite D , intersection des plans auxquels appartiennent C_1 et C_2 .
3. Calcul des deux points d'intersection de la droite D avec C_1 .

3.4.3.6 Cas dégénérés

Il arrive que certaines fois, l'ensemble des points d'intersection entre 2 ou 3 sphères soit l'ensemble vide. Dans ces cas là, il n'y a que deux solutions :

1. Considérer que la simulation a failli.
2. Exceptionnellement autoriser un tube à s'agrandir et espérer que plus tard il puisse retrouver sa taille initiale. En pratique, c'est souvent ce qu'il se passe.

3.5 Choix des heuristiques

Nous avons parlé à deux reprises de la nécessité de deux heuristiques H_1 et H_2 pour respectivement :

1. Déterminer le sommet de départ de l'algorithme,
2. Pondérer l'influence des tubes dans le calcul des barycentres.

3.5.1 Première heuristique H_1

H_1 peut être très importante, car la méthode que nous avons développée ne donne pas forcément le même résultat selon l'ordre de parcours des sommets. Actuellement, H_1 désigne le sommet qui, s'il n'y avait pas la contrainte des tubes, aurait la plus forte énergie cinétique à l'instant $t + \Delta t$. C'est ainsi que dans le maillage qui nous sert d'exemple tout au long de ce chapitre, H_1 désigne le sommet central (celui où il y a la seule force présente dans la simulation). Si nous imposons arbitrairement de commencer par le sommet S , voici ce que nous obtenons :

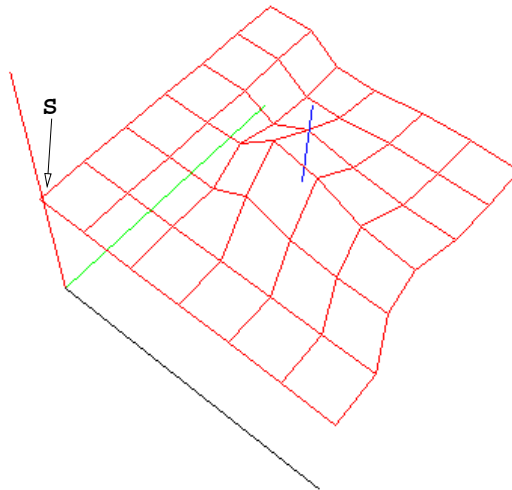


FIG. 3.14 – En commençant par le sommet S

3.5.2 Seconde heuristique H_2

La pondération dans le calcul des barycentres est absolument indispensable.

Imaginons un instant que dans le calcul de M , tous les X_a aient le même poids dans les exemples suivant :

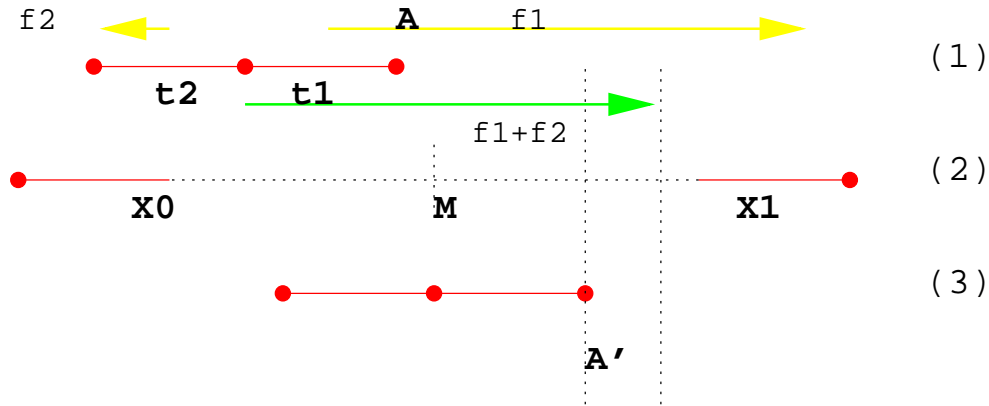


FIG. 3.15 – En (1), l'état initial (vitesse initiale nulle); en (2), les destinations théoriques; en (3), l'état final.

Deux forces opposées \vec{f}_1 et \vec{f}_2 s'appliquent aux tubes de ce simple graphe. En supposant que $\Delta t = 1$, on s'attend à ce que le point A se retrouve en $A + \vec{f}_1 + \vec{f}_2$. Il n'en est manifestement rien. La cause est que dans le calcul $M = \frac{X_0 + X_1}{2}$, les forces n'interviennent pas.

C'est pourquoi nous avons choisi de pondérer le calcul de M par ce qu'on appellerait intuitivement la "quantité de mouvement" ou "l'importance relative du déplacement d'un tube". En l'occurrence, nous avons encore une fois choisi l'énergie cinétique ($\frac{1}{2}mv^2$), qui en pratique correspond à ce que nous souhaitons intuitivement.

3.6 Adaptation aux listes

Après tout, une liste chaînée n'est qu'un graphe non orienté de connexité 2. L'algorithme développé précédemment y fonctionne donc aussi. Mais certaines optimisations sont possibles.

Tout d'abord, il faut constater qu'il n'y a plus lieu de parcourir les sommets dans un ordre précis. Si nous parcourions le graphe en largeur, c'est parce que nous ne savons relier G_T qu'à un seul sommet à la fois (par une simple translation) mais pas à un autre sous-graphe. Or, avec une liste, il existera toujours une translation permettant de relier les extrémités communes de deux tubes :

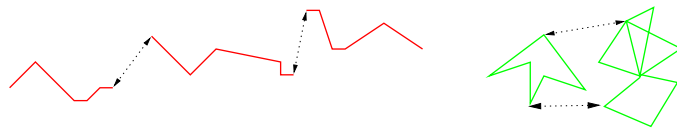


FIG. 3.16 – En rouge, des sous-listes traitées à relier, en vert deux sous-graphes, en pointillé des sommets à relier.

Nous pouvons donc maintenant parcourir les sommets par ordre d'importance (en fonction de H_1) au prix d'un tri en début d'algorithme, mais avec l'avantage d'éliminer le biais dû au choix du sommet qui apparaît avec les graphes.

3.6.1 Exemple : la pelote de laine

Que se passe-t'il si l'on tire sur l'extrémité d'une pseudo-pelote de laine constituée par une liste de centaines de tubes articulés ?

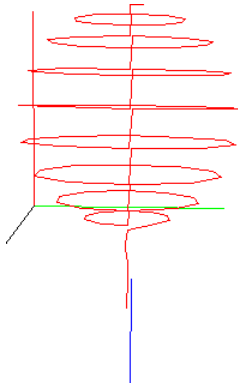


FIG. 3.17 – Initialement.



FIG. 3.18 – Plus tard...



FIG. 3.19 – Encore plus tard...

3.7 Résultats, discussion et perspectives

Nous avons maintenant un système permettant de simuler la déformation d'un graphe de tubes en ne traitant qu'une seule fois chaque sommet, ce qui permet d'obtenir des performances très raisonnables. Le temps réel est atteint lorsque le nombre de sommet ne dépasse pas plusieurs centaines, et nous sommes convaincus qu'il est possible de faire beaucoup mieux étant donné que l'implémentation n'a pas du tout été optimisée.

L'ajout d'armatures souples dans nos simulations est désormais possible sans être coûteuse. Nous sommes convaincus que cela offrira plus de souplesse à nos futurs modèles de cellule.

La qualité des résultats est bien sûr fonction du pas de temps. Si Δt est trop grand, l'algorithme calculera une déformation sans avoir pris suffisamment en compte que les sommets voient leurs vitesses respectives changer entre les instants t et $t + \Delta t$. Ceci ne serait pas forcément un problème dans d'autres utilisations. Il est en effet tout à fait possible de partir d'un graphe de départ et de préciser la destination théorique d'un ou plusieurs sommets afin d'obtenir un graphe déformé.

Il serait éventuellement intéressant d'explorer d'autres heuristiques. Celles que nous utilisons actuellement sont centrées sur un unique sommet et ses tubes, et on peut légitimement se demander si une méthode un peu plus globale ne pourrait pas donner de meilleurs résultats, notamment en ce qui concerne les cas dégénérés sur lesquels nous aboutissons parfois, ou des tubes ne peuvent plus être reliés.

Chapitre 4

Membrane cellulaire

Aux chapitres précédents, nous avons défini comment modéliser la structure interne, maintenant nous avons besoin de simuler la membrane cellulaire : on sait en effet que les déformations de celle-ci influencent grandement le comportement de la cellule. Par exemple, une cellule située dans un tissu dense, sous forte pression des autres cellules, a tendance à devenir cubique ; la mitose est aussi facilitée. *A contrario*, isolée, la cellule reste sphérique et se meurt plus rapidement. [4]

Voici quels sont nos besoins :

- La forme de la membrane doit être déterminée à partir des éléments internes (c'est-à-dire les tubes et les élastiques) mais aussi par les éventuelles autres cellules.
- Le volume de la cellule doit si possible rester constant ; le cytoplasme n'étant pas (ou peu) composé de gaz, il est incompressible.
- La membrane doit rétroagir sur les éléments internes, afin que l'ensemble reste cohérent (il ne faudrait pas, sous prétexte que le volume doit demeurer constant, que la structure interne n'ait rien à voir avec la forme de la cellule !).

Nous ne cherchons pas cependant à modéliser une membrane réaliste ; ce qui doit l'être *in fine*, ce sont les contraintes de forme et de volume sur le cytosquelette.

4.1 Présentation de la superellipsoïde

4.1.1 Généralités

La superellipsoïde (aussi appelée ellipsoïde superquadrique) est la généralisation de l'ellipsoïde classique. Son équation est :

$$\left(\left(\frac{x}{r_x} \right)^{\frac{2}{n_2}} + \left(\frac{y}{r_y} \right)^{\frac{2}{n_2}} \right)^{\frac{n_2}{n_1}} + \left(\frac{z}{r_z} \right)^{2/n_2} = 1$$

Il existe aussi une paramétrisation équivalente [20] :

$$\begin{cases} x(\phi, \beta) &= a \cos^{n_1} \phi \cos^{n_2} \beta \\ y(\phi, \beta) &= b \cos^{n_1} \phi \sin^{n_2} \beta \\ z(\phi) &= c \sin^{n_1} \phi \end{cases} \quad (\phi \in [-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}], \beta \in [-\pi, \pi])$$

r_x , r_y et r_z sont les rayons de la superellipsoïde. n_1 et n_2 les puissances déterminant la forme. Voici les différentes formes que l'on peut obtenir avec une superellipsoïde.

Seule une partie de ces formes possibles nous intéresse : il s'agit de l'ensemble de celles qui vont de la sphère au cube, avec toujours $n_1 = n_2$. Nous pouvons décrire ces surfaces par l'équation suivante :

$$\left| \frac{x}{a} \right|^n + \left| \frac{y}{b} \right|^n + \left| \frac{z}{c} \right|^n = 1$$

Il apparaît clairement que si $n = 2$, nous obtenons une ellipsoïde classique, et que lorsque $n \rightarrow \infty$, la surface est un pavé de longueurs a, b, c . [17]

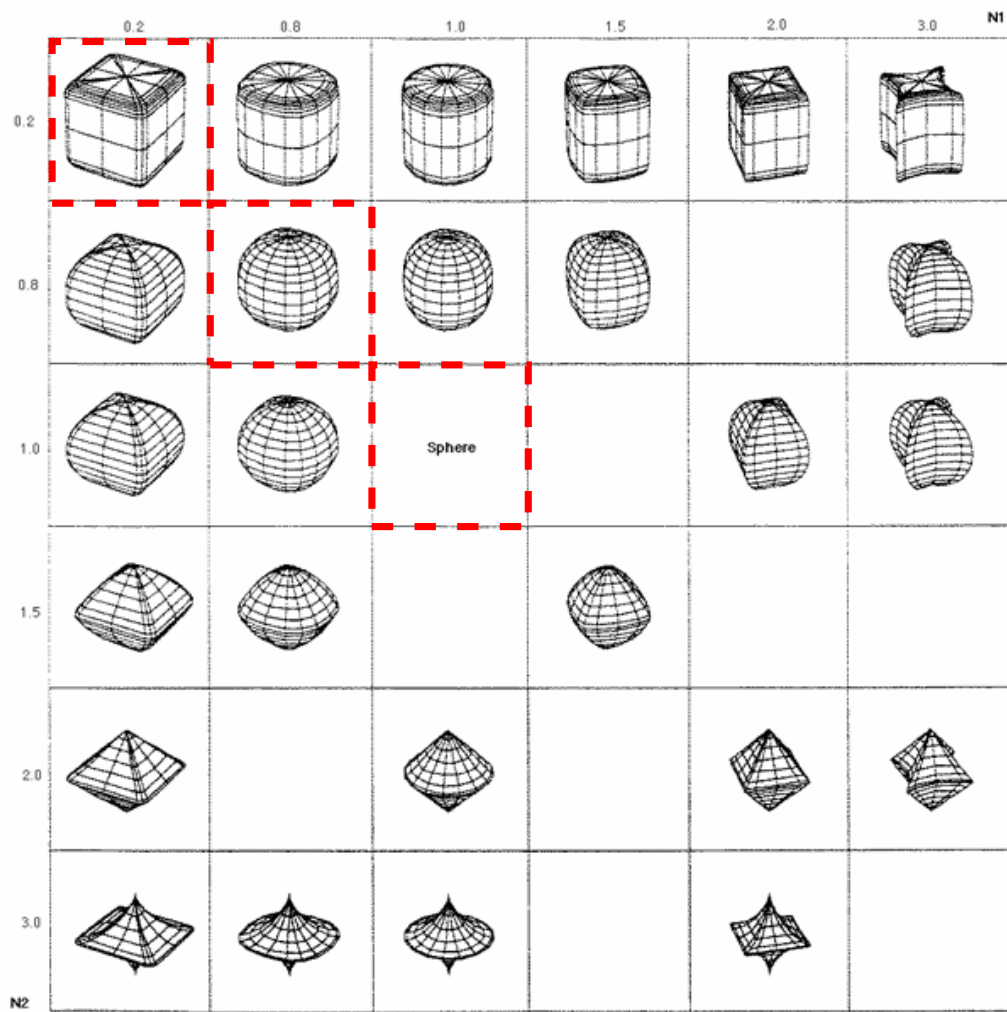


FIG. 4.1 – Différentes superquadriques

Calcul du volume [20] :

$$V(a, b, c, n) = abcV_{base}(n)$$

$$V_{base}(n) = 2^{3-\frac{2}{n}}\pi^{\frac{1}{2}}\Gamma\left(1 + \frac{1}{n}\right)^2 \frac{\Gamma\left(1 + \frac{2}{n}\right)}{\Gamma\left(\frac{1}{2} + \frac{1}{n}\right)\Gamma\left(1 + \frac{3}{n}\right)}$$

La fonction Γ est la factorielle généralisée aux réels (sauf les entiers ≤ 0 où elle n'est pas définie).

Paramètres supplémentaires :

Afin d'avoir un modèle complet, il nous faut :

- Un centre C
- Un repère orthonormé $(\vec{u}, \vec{v}, \vec{w})$

Ceci afin que nos superellipsoïdes puissent être orientées et placées.

4.1.2 Conservation du volume

La superellipsoïde apparaît idéale avec ses quatre paramètres, trois pour ses dimensions et un pour sa forme. Cependant, parmi nos exigences il en est une qui consiste à ce que les paramètres varient de telle sorte que le volume reste constant.

Nous proposons donc d'utiliser une superellipsoïde à cinq paramètres (V_0, a, b, c, n) , à partir desquels on calcule $\theta = \sqrt[3]{\frac{V(a,b,c,n)}{V_0}}$:

$$\left|\frac{x}{\theta a}\right|^n + \left|\frac{y}{\theta b}\right|^n + \left|\frac{z}{\theta c}\right|^n = 1$$

Comme précédemment, $n \in [2, \infty[$ est le paramètre de forme (de la sphère au cube parfait). a, b et c sont les rayons relatifs, donnant les proportions des uns par rapport aux autres.

V_0 est le **volume désiré**.

Cette surparamétrisation est extrêmement commode. Elle permet de faire varier indépendamment chacun des paramètres sans se préoccuper d'aucun autre. Si l'on fixe V_0 , le volume restera constant.

4.2 Collisions

À terme, si nous voulons simuler plusieurs cellules et leurs interactions, il nous faudra être capable de traiter les collisions entre membranes. Pour le moment, nous avons décidé de simuler les collision de manière très sommaire, car notre objectif est tout d'abord de simuler **une** cellule.

4.2.1 Boîte englobante

Une *Oriented Bounding Box* semble être une enveloppe adéquate pour détecter les collisions.

Les 8 sommets de l'OBB d'une superellipsoïde $V(a, b, c, n)$ se calculent très facilement, par deux méthodes différentes :

1. À partir de l'équation paramétrique :

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \begin{cases} x(\phi_i, \beta_i) \\ y(\phi_i, \beta_i) \\ z(\phi_i, \beta_i) \end{cases} \quad \{(\phi_i, \beta_i)\} \text{ donnant les huit extrémités..}$$

2. Plus simplement, à partir du centre C et du repère orthonormé $(\vec{u}, \vec{v}, \vec{w})$, toute extrémité E se calcule :

$$E = C \pm a\vec{u} \pm b\vec{v} \pm c\vec{w}$$

4.2.2 Détection

Nous proposons non pas de détecter les collisions entre deux OBB, mais entre une OBB et une superellipsoïde de la manière suivante :

Pour toute extrémité E de l'OBB de la superellipsoïde S_1 il y a collision avec la superellipsoïde S_2 si :

$$\exists E(x, y, z) \text{ tel que } f_{S_2}(x, y, z) \leq 1 + \epsilon$$

ou

$$\exists F(x_2, y_2, z_2) \text{ tel que } f_{S_1}(x_2, y_2, z_2) \leq 1 + \epsilon$$

F étant une extrémité de l'OBB de S_2 , et f_{S_i} désignant l'équation cartésienne de S_i .

ϵ est la tolérance que l'on désire. En théorie, on détecterait la collision lorsque $f_{S_i}(x, y, z) = 1$, ce qui signifierait que le point (x, y, z) est exactement sur la surface de la superellipsoïde.

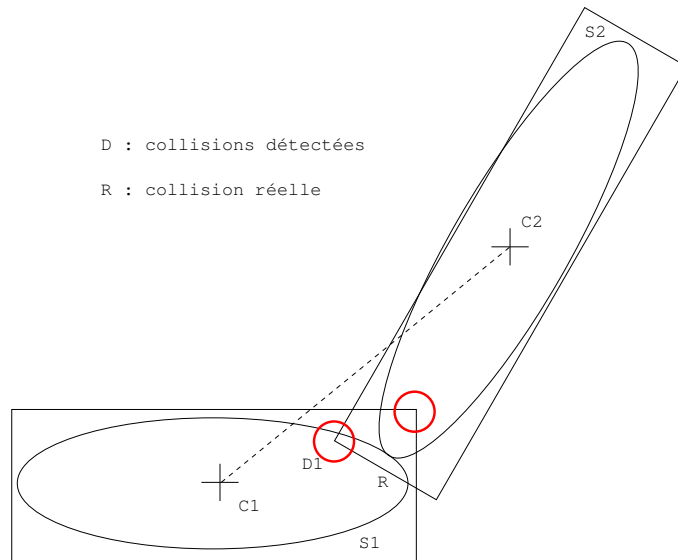


FIG. 4.2 – Collisions

Nous pensons que ce système détecte très rapidement la plupart des collisions. Il subsiste des cas rares où elles ne le sont pas, par exemple si deux sphères de même taille se choquent frontalement, aucune des extrémités de leurs OBB ne sera à l'intérieur de l'autre sphère. Ce problème est contournable en rajoutant des points de détection (par exemple au centre des faces de l'OBB) pour les petites valeurs de n .

4.2.3 Réaction

Pour l'instant, nous réagissons de la manière la plus simple possible :

- Augmentation du coefficient n de chaque superellipsoïde
- Répulsion des centres proportionnelle à l'intensité de la collision.

Cette méthode est extrêmement sommaire, et nous sommes sûrs qu'à partir du même système de détection il est possible de faire bien mieux (et de gérer les rotations créées par les collisions). Ce n'est pas très important, car notre priorité est de simuler avant tout **une** cellule.

4.3 Interactions avec la structure interne

Comment la membrane, simulée par une superellipsoïde, peut-elle influencer sur le cytosquelette, quelque soit la façon dont il est modélisé? Et, réciproquement, quelle est l'influence du cytosquelette sur la membrane?

4.3.1 m-Liens

Nous proposons une méthode à la fois souple et indépendante des choix effectués pour la simulation du cytosquelette. Un *m-lien* (m comme “membrane”) consisterait à “accrocher” un sommet de la structure interne à un point de la membrane, déterminé en permanence par ses paramètres ϕ, β .

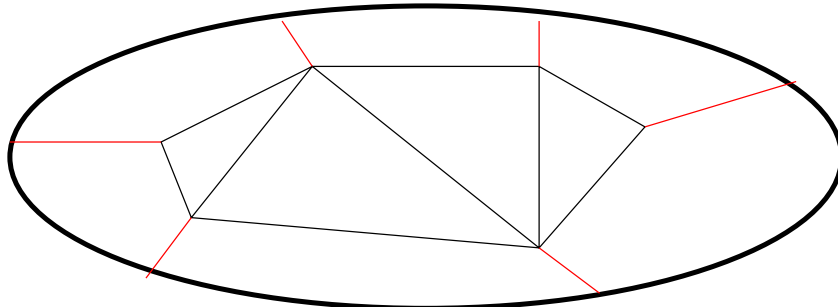


FIG. 4.3 – Les m-liens

En rouge, les m-liens entre la membrane (en L_i , de paramètres ϕ_i, β_i) et une hypothétique structure interne (sommet S_i).

Ces m-liens sont d'un genre particulier ; ils exercent des forces sur un point de la structure interne de manière à maintenir la distance entre leur localisation sur la surface et ce point. Nous utilisons donc un lien qui s'apparente à un ressort assez puissant (c'est-à-dire, rien d'autre qu'un élastique qui repousse ses extrémités vers l'extérieur lorsqu'il est non seulement détendu mais compressé).

4.3.2 Orientation et centre

Les liens contraignent la structure interne, de manière plus ou moins intense selon le module de Young qu'on décide de leur attribuer. Cependant, s'ils constituaient à eux seuls les interactions entre la membrane, celle-ci n'en serait pas une mais s'apparenterait plutôt à une coquille inamovible dans laquelle on aurait suspendu une structure : toute translation et toute rotation serait impossible.

Les liens proposés ci dessus ne doivent pas empêcher la structure de se déplacer et la membrane doit suivre les rotations de la structure interne. Deux approches sont possibles :

Points significatifs

Cette méthode consiste à faire de la membrane un objet physique comme un autre, c'est-à-dire avec des paramètres dont on intégrerait les variations :

- Le centre de la superellipsoïde : il est intégré à la structure interne et donc soumis lui aussi aux forces.
- L'orientation : il est imaginable de maintenir une vitesse angulaire, déterminée par les variations des L_i .
- a, b et c se déduisent en fonction des écarts maximums des coordonnées des points de la structure interne dans le repère $(\vec{u}, \vec{v}, \vec{w})$ de la superellipsoïde. Ce repère est soumis à la vitesse angulaire précédemment calculée.

- Le calcul de n n'est pas abordé ici. Il n'influe pas sur le calcul de l'orientation et du centre.

Vecteurs propres

On se base sur le nuage de points P_i formé par les n sommets de la structure interne.

- Le centre : $C = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} P_i$ (un simple barycentre).
- Les axes : ils s'agit des vecteurs propres la matrice d'inertie du nuage de point.
- On déduit (a, b, c) de la même manière que précédemment.

4.4 Résultats & discussion

Nous avons un modèle de membrane cellulaire souple et commode. Certes, il ne simule pas l'apparence de l'enveloppe d'une cellule, mais il offre des bonnes possibilités pour appliquer les contraintes de forme et de volume. Les collisions, bien qu'encore à un stade embryonnaire, pourront être gérées bien plus facilement que s'il s'agissait de calculer celles entre deux systèmes de tenségrité, par exemple. De plus, la superellipsoïde constitue un moyen simple de conserver un volume constant, sans pour autant brider les déformations possibles. Voilà qui nous servira sans doute aussi pour modéliser le noyau ou tout autre forme similaire.

Il reste à choisir entre les deux méthodes possibles pour le calcul de l'orientation et du centre : les points significatifs ou les vecteurs propres. Nous trouvons que la première pose quelques difficultés sensibles. Le fait que le centre soit intégré à la structure ne risque-t-il pas d'imposer quelques limitations quant à la conception de celle-ci ? Il n'est pas sûr que nous voulions par exemple relier les sommets d'un dôme de tenségrité en un point central, car cela risquerait de modifier du tout au tout son comportement. Globalement, cette approche accorde trop d'importance à la superellipsoïde, qui n'est au départ qu'un manière de modéliser une contrainte de forme et de volume. Est-il raisonnable de noyer le déplacement d'un sommet dans une vitesse angulaire moyenne ?

C'est pourquoi nous préférons la deuxième approche, qui rend la membrane moins influente mais permet de continuer à calculer (a, b, c) de la même manière, c'est-à-dire celle où c'est la structure interne qui en régit les variations. Cependant, le calcul des axes par la méthode des valeurs propres et celui du centre par la moyenne ne fonctionnent correctement que lorsque que le nuage de point formé par les sommets est suffisamment bien réparti :

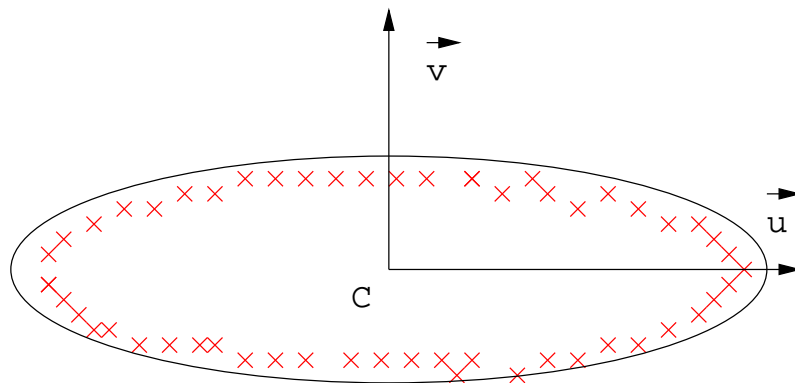


FIG. 4.4 – Sommets correctement répartis.

Quant au paramètre de forme n , nous laissons à la structure interne, ou à l'environnement externe, la charge de le modifier. De manière simple, n peut augmenter lorsque la structure interne se rétracte à cause de l'environnement (autres cellules en collision), et diminuer lorsqu'elle s'étend jusqu'à donner une sphère parfaite. Toutes les possibilités sont envisageables et dépendent de la cellule.

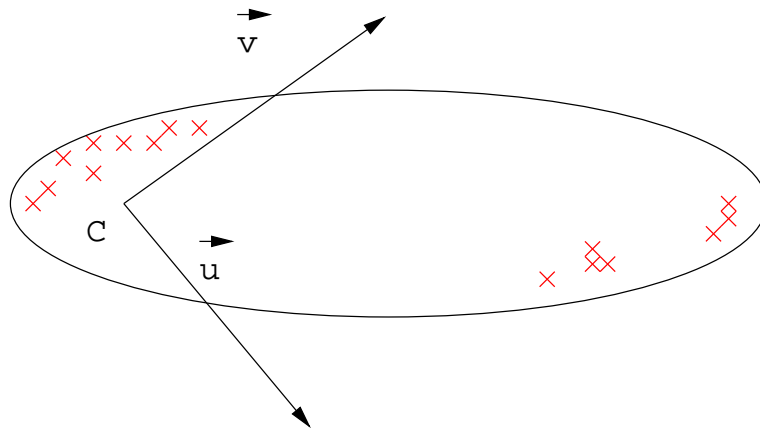


FIG. 4.5 – Il serait possible de trouver des axes meilleurs malgré des densités inégales du nuage de points, mais les méthodes existantes ne s'exécutent pas en temps raisonnable.

Chapitre 5

Modèle proposé pour l'approche *bottom-top*

L'approche *bottom-top* se base le plus possible sur les connaissances dont on dispose sur les structures régissant le comportement mécanique de la cellule, afin de les simuler. Bien sûr, comme les connaissances sont partielles, le comportement macroscopique risque d'être éloigné de la réalité.

Des données plus classiques issues généralement de la biochimie sont disponibles et nous permettront de développer un autre modèle.

5.1 Données

Avec les outils dont nous disposons maintenant, il nous est possible de soumettre un modèle préliminaire respectant une approche *bottom-top*. Il est en effet assez reconnu que la cellule humaine contient trois sortes de filaments :

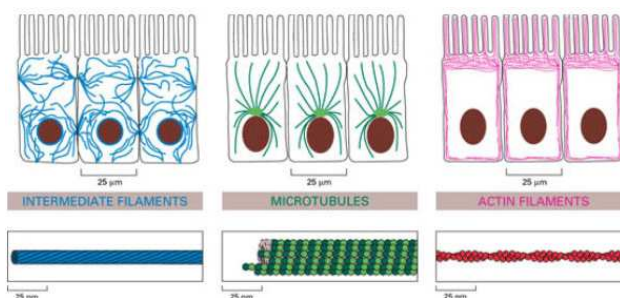


FIG. 5.1 – [4]

[4]

Les propriétés mécaniques de ces filaments sont aussi relativement connues :

Ces filaments sont tout à fait implémentables dans notre simulateur ; ce sont des élastiques à peine plus complexes. En plus de leur module de Young k , on ajoute les deux propriétés suivantes :

1. L'intensité I_1 de la force à partir de laquelle le filament ne s'étire plus.
2. L'intensité I_2 de la force à partir de laquelle le filament casse (on a forcément $I_1 \geq I_2$).

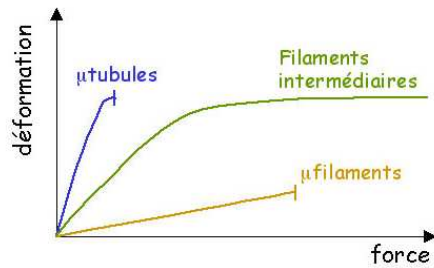


FIG. 5.2 –

5.2 Structure interne modélisée

5.2.1 Filaments d'actine

Les filaments d'actine semblent être répartis tout autour de la membrane. Nous allons les modéliser en générant une telle couche de filament au hasard (avec comme paramètres le nombre de sommets, et le nombre de liens par sommets) ; les sommets seront reliés à la membrane. (fig 5.3)

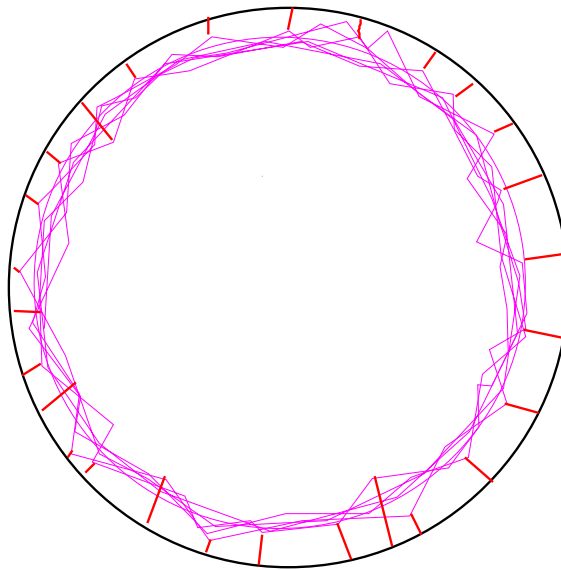


FIG. 5.3 – Filaments d'actines

5.2.2 Microtubules

Les microtubules modélisés partiront d'un même point et seront reliés :

- À certains sommets du réseau de filament d'actine
- Au noyau, simulé par une membrane.

5.2.3 Filaments intermédiaires

Les connaissances sur les filaments intermédiaires sont assez faibles. Dans le temps qui nous était imparti, nous n'avons pas pu recouper suffisamment d'information pour synthétiser leur rôle

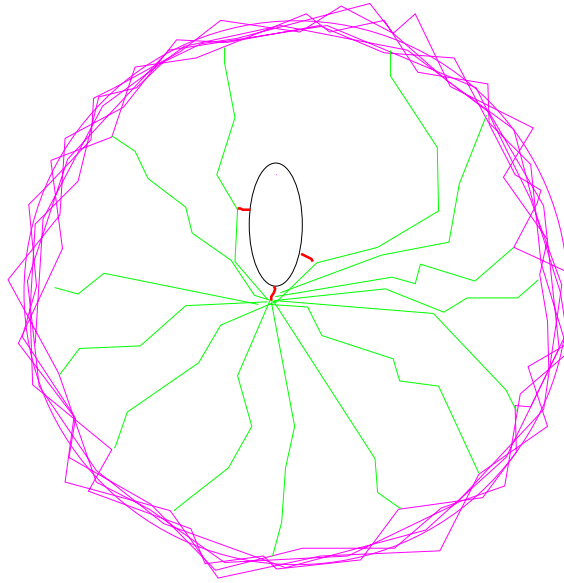


FIG. 5.4 – Actine et microtubules

exact. Certaines études montrent quelques unes de leur propriété mécanique [19], mais ils en parlent toujours de manière isolé ; il nous manque des données sur leurs interactions.

5.3 Résultats et discussion

Nous n'avons eu que le temps de proposer ce modèle de façon théorique. Un début d'implémentation a été effectué, mais il n'est pas assez probant pour effectuer de véritables tests. Nous pouvons seulement affirmer que la simulation est réalisable, même avec des centaines de sommets.

Si l'on veut aller plus loin avec ce genre de modèle, il faudra de toute façon collecter bien plus de données que celles dont nous disposons. Ce qui est parfaitement envisageable en attendant, est de ne reprendre que le réseau d'actine - pour lequel nous disposons de bonnes informations - de l'affiner sensiblement, et d'essayer d'en découvrir les propriétés. Notamment, il nous paraît fortement intéressant de savoir si c'est ce réseau d'actine qui induit la forme de la cellule (sphérique sans pression, carrée dans un voisinage dense), s'il lui est une condition nécessaire ou s'il la subit. Dans les deux premiers cas, nous pourrions alors chercher à trouver quelles déféctuosités conduisent au comportement mécanique que l'on observe chez certaines cellules malades.

Chapitre 6

Conclusion & perspective de thèse

Nous avons proposé deux modèles de cellule, correspondant chacun à une approche antagoniste : l'un permettra à terme de reproduire des propriétés globales, l'autre se base sur des connaissances mécaniques très locales. Il faut bien reconnaître que le premier modèle, issu des structures de tensegrité, semble plus prometteur dans un terme relativement proche. Le second contient ses limites dans ses prémisses : si l'on veut se baser sur les composants réels de la cellule, il faut que les données soient suffisamment fournies, autrement, on s'écarte vite de l'approche *bottom-top*.

Contrairement aux apparences, ces deux approches ne sont pas incompatibles ; rien n'empêche en effet d'utiliser une approche *bottom-top* pour ce que l'on connaît assez bien, et l'approche *bottom-top* pour le reste, mesurable à un niveau plus élevé. Par exemple, le comportement des filaments d'actines, répartis autour de la membrane, est suffisamment connu pour que l'on puisse les modéliser directement. Leur combinaison avec un système de tensegrité simulant les autres filaments permettrait de valider leur modèle si l'ensemble produit est lui-même valide, et des expériences sur ce modèle hybride pourraient même, *in fine*, aider à formuler quelques hypothèses sur les filaments intermédiaires et les microtubules.

Nous avons également proposé un premier modèle de membrane qui permettra à terme de simuler la forme et l'étirement des cellules d'une manière efficace. Celui-ci est interfaçable aussi bien avec une structure de tensegrité qu'avec des données directement issues de la biologie. Des travaux récemment effectués sur les superquadriques [18] - dont les superellipsoïdes sont une sous-classe - laissent envisager la possibilité de passer automatiquement d'une image issue de la biologie médicale à une membrane de notre modèle.

Cependant, il faut bien reconnaître que nous manquons de comparaisons avec des données réelles ; il faudra à terme valider et affiner ces modèles avec des expériences biologiques, en permettant une paramétrisation utile et concrète, et envisager de passer automatiquement d'images médicales à une instance d'un modèle global. Alors nous aurons bien plus qu'une simulation de la cellule : un modèle qui permettra de formuler et tester des hypothèses sérieuses. Nous espérons que tout ou partie de ceci sera abordé dans le cadre d'une thèse en collaboration avec l'université de Liverpool, partenaires essentiels de ce projet.

Bibliographie

- [1] Huang S. and Ingber D.E., *The structural and mechanical complexity of cell growth control*, Nature Cell Biology, 1, pp E131-E138, 1999.
- [2] Ingber D.E., "The Architecture of Life", Sci. Am., Jan 1998, pp48-57 .
- [3] Chen C.S., Mrksich M., Huang S., Whitesides G. and Ingber D.E., *Geometric control of cell life and death*. Science, 276, pp1425-1428, 1997.
- [4] P. Lustenberg, *Cours de maîtrise MSBM - Biotechnologies et ingénierie biomédicale de Biologie Cellulaire*. [en ligne]. <[http ://www.sante.univ-nantes.fr/med/biolcell/cytosquelette/index.htm](http://www.sante.univ-nantes.fr/med/biolcell/cytosquelette/index.htm)>. (Consulté le 20.06.2004).
- [5] A-Hassan E., Heinz W.F., Antonik M.D., D'Costa M.P., Nageswaran S., Schoenenberger C. and Hoh J.H., *Relative microelastic mapping of living cells by atomic force microscopy*, Biophysical Journal, 74, pp1564-1578, 1998.
- [6] Heidemann S.R., Kaech S., Buxbaum R.E. and Matus A., *Direct observations of the mechanical behaviours of the cytoskeleton in living fibroblasts*, J. of Cell Biology, 145, pp 109-122, 1999.
- [7] Knock T.A., Munkel C. and Langowski J., *New 3-dimensional structure of chromosome territories and the human cell nucleus : about the structure of a self replicating nano-fabrication site*, 6th Foresight Conf on Molecular Nanotechnology, San Francisco 2003.
- [8] Cheng Y., Hartemink A., Hartwig J.H. and Forbes Dewy C., *Three-dimensional reconstruction of the actin cytoskeleton from stereo images*, J. of Biomech., 33, pp105-113, 2000.
- [9] Wang N., Naruse K., Stamenovic D., Fredburg J.J., Mijailovich S.M., Tolic-Norrelykke I.M., Polte T., Mannix *Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, pp7765-7770, 2001.
- [10] Wang N. and Stamenovic D., *Contribution of intermediate filaments to cell stiffness, stiffening and growth*, Am. J. Cell Physiol., 279(1), C188-194, 2000.
- [11] Thomas Sauvaget, *Modélisation et simulation 3D des interactions cellules/matrice*, Mémoire de DEA Modèles et Instruments en Médecine et Biologie, Université Joseph Fourier de Grenoble, 2001.
- [12] D.E. Ingber, *Cellular tensegrity : defining new rules of biological design that govern the cutoskelton*, Journal of Cell Science, 104, pp 613-627, 1993.
- [13] Dimitrije Stamenovic, Jeffrey J. Fredberg, Ning Wang, James P. Butler, Donald E. Ingber, *A microstructural approach to Cytoskeletal Mechanics based on tensegrity*, Journal of Theoretical Biology, 181, pp 125-136, 1996.
- [14] Robert William Burkhardt, Jr. *A Practical Guide to Tensegrity Design. (En ligne)*. <[http ://www.channel1.com/users/bobwb/tenseg/book/cover.html](http://www.channel1.com/users/bobwb/tenseg/book/cover.html)>. (Consulté le 20 juin 2004).
- [15] Andrew Witkin, David Baraff and Michael Kass, *An Introduction to Physically Based Modeling*, course of SIGGRAPH'97.
- [16] Fabrice Jaillet, *Contribution à la reconstruction et à l'animation d'objets déformables définis à partir de données structurées en sections*, Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon I, 1999.

- [17] Paul Bourke, *Superellipse and Superellipsoid : A Geometric Primitive for Computer Aided Design*, 1990. (**en ligne**). <<http://astronomy.swin.edu.au/~pbourke/surfaces/superellipse/>>. (Consulté le 20.06.2004).
- [18] Laurent Chevalier, *Modélisation et indexation d'objets 3D à l'aide de superellipsoïdes*, Thèse de doctorat, Université Claude Bernard Lyon I, 2004.
- [19] Ying-Hao Choua and Robert D. Goldman, *Intermediate Filaments on the Move*, The Journal of Cell Biology, Volume 150, Number 3, August 7, 2000 pp 101-106.
- [20] Ales Jaklic, Ales Leonardis and Franc Solina, *Segmentation and Recovery of Superquadrics*, Computational imaging and vision, Vol. 20, Kluwer, Dordrecht, 2000.