



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Modélisation Numérique 3D d'un Tissu Épithélial

ALDAZ CORRALES Jayro Renato

Août 2017

THÈSE DE MASTER

Département d'informatique

présenté à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève
pour l'obtention d'une maîtrise en sciences informatiques

Superviseur: Professeur Bastien Chopard
Superviseur: PhD Orestis Malaspinas
Superviseur: PhD Candidate F. Aziza Merzouki

Contenu

1	Introduction	6
1.1	Contexte	6
1.2	Objectifs	6
1.3	Limitations	7
1.4	Contributions	7
1.5	Structure du document	7
2	Cellules épithéliales	8
2.1	Fonction des cellules épithéliales	9
2.2	Caractéristiques des cellules épithéliales	9
2.3	Classification des épithéliums	12
3	Modélisation 2D d'un tissu épithélial	14
3.1	Description physique d'un tissu épithélial	14
3.1.1	Modèle numérique	14
3.1.2	Énergie du tissu en fonction des coordonnées des sommets	15
3.1.3	Forces mécaniques	16
3.2	Évolution d'un tissu épithélial	17
3.2.1	Dynamique des cellules	17
3.2.2	Prolifération cellulaire	18
3.2.2.1	Stratégies de division cellulaire	19
3.2.3	Changements topologiques	23
3.3	Normalisation des paramètres du modèle	25
4	Modélisation 3D d'un tissu épithélial	26
4.1	Du et al.	26
4.1.1	Modèle numérique	26
4.1.2	Énergie du tissu en fonction des coordonnées des sommets	27
4.1.3	Forces mécaniques	28
4.2	Bielmeier et al.	31
4.2.1	Modèle numérique	31
4.2.2	Forces mécaniques	32
4.2.3	Transitions topologiques	34
4.3	Misra et al.	35
4.3.1	Modèle numérique	35
5	Implémentation	38
5.1	Implémentation d'un tissu épithélial	38
5.1.1	Architecture logicielle	39
5.1.2	Stockage de l'information	40
5.1.3	Traitement de l'information	41
5.2	Évolution du modèle 2D vers 3D	41
5.2.1	Division cellulaire	42
5.2.2	Transition cellulaire	42

6	Simulations	45
6.1	Relaxation du tissu épithélial	45
6.2	Application des forces externes sur le tissu	46
6.3	Compression du tissu épithélial	47
6.4	Migration Cellulaire	48
6.5	Prolifération Cellulaire	49
6.6	Buckling avec prolifération cellulaire et transition T1	49
6.7	Mort Cellulaire	50
6.8	Prolifération cellulaire à partir d'un tissu cubique	51
6.9	Prolifération cellulaire avec un environnement de résistance	52
7	Performances du système	53
7.1	Création d'un tissu épithélial	53
7.2	Énergie du tissu épithélial	53
7.3	Relaxation du tissu épithélial en fonction du temps	55
7.4	Division cellulaire	56
8	Conclusion	57
8.1	Perspectives	58
	Annexes	59
A	Force resistente à la flexion du tissu	59
B	Force contribuée par l'aire et le volume cellulaire sur un sommet en tenant en compte des centres de masses des surfaces	61

Liste de Figures

1	Introduction aux cellules, source : [26]	8
2	Cellules épithéliales, source : [26]	9
3	Morphologie épithéliale, source : [1]	10
4	Nombre de cellules des tissus épithéliaux, source : [36]	10
5	Jonctions serrées et jonctions communicantes, source : [36]	11
6	Jonction d'ancrage, source : [36]	12
7	Classification des épithéliums, source : [36]	12
8	Représentation des cellules épithéliales, source : [27]	14
9	Ordre antihoraire des sommets dans une cellule, source : [27]	14
10	Triangulation de l'aire d'une cellule	15
11	Prolifération cellulaire, source : [8]	19
12	Stratégies de sélection pour le côté "Side1", source : [34]	20
13	Stratégies de sélection pour le côté "Side2", source : [34]	21
14	Division cellulaire lorsqu'un tissu est contraint à des forces, source : [5]	22
15	Réorganisation des arêtes (Transition T1), les zones où il n'y a pas de cellules sont étiquetées par Void, les sommets situés au bord du tissu sont représentés par des cercles blancs, et les sommets internes à la cellule par des cercles noirs, source : [11].	23
16	Fusion des sommets et élimination d'une cellule (Transition T2). source : [11]	23
17	Méthodes d'intersection des cellules (Transition T3), source : [11]	24
18	Transition T1 appliquée sur une cellule, qui disparaîtra après que la transition T2 soit effectuée, source : [11]	24
19	Simulation du flambement "Buckling", source : [7]	26
20	Triangulation des interfaces cellulaires, source : [4]	31
21	Fonction d'énergie proposée par Bielmeier et al., source : [4]	32
22	Transition T1 dans le modèle 3D de Bielmeier et al., source : [4] Matériel supplémentaire	34
23	Représentation d'une cellule épithéliale, source : [29],[28]	35
24	Contraction d'un anneau ou d'une plaque apicale dans le modèle 3D, source : [29]	36
25	Identifiant unique pour chaque cellule, arête et sommet	38
26	Structure du code représentant un tissu épithélial	39
27	Stockage séparé des arêtes situées au bord du tissu	40
28	Table de connectivité des cellules épithéliales	41
29	Direction non ordonnées des arêtes	41
30	Initialisation d'un tissu cubique en 3D	42
31	Division cellulaire avec gestion de la liste ordonnée antihoraire des sommets	43
32	Transition T1 avec gestion de la liste ordonnée antihoraire de sommets	44
33	Relaxation d'un tissu épithélial plat. L'image supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "line tension" $\bar{A}_{i,j} = 0.0$, à l'inverse de l'image inférieure où $\bar{A}_{i,j} = -0.05$.	45
34	Relaxation d'un tissu épithélial gaussien. La figure située à la partie supérieure correspond à la vue depuis l'axe Z, contrairement à l'image inférieure correspondant à la vue depuis l'axe X-Y.	46
35	Application de forces externes sur un tissu épithélial dans la direction z. La figure supérieure correspond à la vue depuis l'axe Z, contrairement à l'image inférieure correspondant à la vue depuis l'axe Y.	47
36	Compression d'un tissu épithélial. L'image supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "bending" $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, à l'inverse de l'image inférieure où $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$.	47
37	Migration cellulaire dans l'espace 3D	48
38	Prolifération cellulaire dans l'espace 3D	49

39	Buckling avec prolifération cellulaire et transition topologique T1. L'image supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "bending" $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, à l'inverse de l'image inférieure où $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$	50
40	Mort Cellulaire dans l'espace 3D	51
41	Prolifération cellulaire à partir d'un tissu cubique. L'image supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "bending" $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, à l'inverse de l'image inférieure où $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$	51
42	Prolifération cellulaire avec un environnement résistant	52
43	Temps nécessaire pour créer un tissu épithélial en fonction du nombre de cellules	53
44	Énergie du tissu épithélial en fonction du nombre de cellules avec des cellules possédant différents rayons cellulaires	54
45	Relaxation du tissu épithélial en fonction du temps	55
46	Temps de division cellulaire selon une probabilité de sélection	56
47	Détermination de l'aire d'une cellule par triangulation en prenant en compte du centre de masse	61

Liste de Tableaux

1	Dérivées partielles de l'aire d'une cellule dans un espace 3D en tenant en compte les centres de masses des surfaces qui la constituent.	63
---	--	----

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Prof. Bastien Chopard, au Dr. Orestis Malaspina et à la Phd. candidate Aziza Merzouki qui étaient mes superviseurs de travail de recherche. Merci pour tous vos conseils, encouragements et remarques qui ont permis que ce travail se déroule dans les meilleures conditions. Également, un grand remerciement à Jenny Clerc, pour toute son aide pendant ce travail de recherche. Finalement, je remercie toute ma famille, spécialement ma mère Mercedes Corrales, pour son soutien, ses encouragements tout au long de mes études, ainsi que pour tout ce qu'elle a fait pour moi.

1 Introduction

1.1 Contexte

L'épithélium ou tissu épithélial est l'un des quatre types de tissus basiques existant chez les animaux, avec les tissus conjonctifs, musculaires et nerveux. Lors du développement d'un embryon, une série d'organes, ayant une morphologie, une taille et une fonctionnalité spécifique, naît, et cela même face à des perturbations externes importantes. Étant donné que tous ces organes ne dérivent que d'une seule cellule appelée zygote, des mécanismes robustes sont nécessaires. Ces mécanismes exigent la coordination de propriétés biologiques, telles que la croissance, la prolifération et la mort cellulaire, dépendantes de la mécanique des cellules et de l'adhésion cellulaire. De plus, à cause de leur complexité, le fonctionnement de ces mécanismes n'est pas encore compris et pose un défi pour la biologie du développement. Dans le but de combler cette carence de connaissances, plusieurs études sont apparues au fil des années. Farhadifar et al.(2009) montre de quelle manière les propriétés mécaniques d'une cellule influencent sa morphologie lors du développement du tissu épithélial [8]. Du et al.(2013) décrit comment les forces mécaniques, appliquées sur les cellules permettant leur déplacement et leur réorganisation, interagissent entre elles pour créer des mouvements cellulaires à une grande échelle qui, par la suite, influenceront la morphogenèse du tissu [6]. Kursawe et al.(2015) présente comment un embryon de drosophile en développement est capable de former des organes de la bonne taille et cela même lorsque certaines de ces cellules sont perturbées génétiquement [22]. Merzouki et al.(2016) met en évidence la façon dont les propriétés mécaniques des cellules épithéliales influencent les propriétés élastiques du tissu et la façon dont elles évoluent en réaction à des contraintes d'étirement appliquées au tissu [27]. De plus, il est a été constaté que 90 % des cancers humains se développent à partir du tissu épithélial. Bielmeier et al.(2016) aborde cette problématique en montrant que certaines conditions mécaniques des cellules sont nécessaires et suffisantes pour créer des changements au niveau de l'architecture des cellules et, par la suite, entraîner la formation de kystes sur le tissu épithélial [3]. Cette étude essaie d'acquérir des connaissances sur les forces physiques responsables de ces changements dramatiques sur la forme cellulaire, dans le but d'identifier des traitements efficaces contre le cancer. Il est évident que chaque étude, énoncée précédemment, est née grâce à la conception d'un modèle numérique représentant une réalité physique, comme le tissu épithélial ; cela par des modèles conceptuels accessibles à l'analyse et au calcul. Ces modélisations numériques existent tant en 2D, par exemple ; Nagai et al.(2001)[31], Farhadifar et al.(2009)[8], Staple et al.(2010)[38], Fletcher et al.(2013)[11], Merzouki et al.(2016)[27], qu'en 3D ; Honda et al.(2004)[17], Okuda et al.(2013)[32], Osterfield et al.(2013)[33], Hannezo et al.(2014)[16], Murisic et al.(2015)[30], Yasuhiro et al.(2016)[19], Bielmeier et al.(2016)[3]. Ces différentes modélisations numériques ont été créées dans le but de comprendre comment une configuration initiale de cellules, avec certaines caractéristiques, changent vers une autre configuration au cours du développement. Il est intéressant de savoir si cela dépend de propriétés mécaniques des cellules ou/et du taux de prolifération cellulaire. De plus, la science s'est toujours intéressée à l'étude des mécanismes contrôlant les caractéristiques complexes des organes lors du développement. Ainsi, elle peut aborder de nombreux problèmes pouvant surgir de ce point de vue mécanique.

1.2 Objectifs

L'objectif de cette étude est de proposer une ou plusieurs solutions de modélisations numériques 3D du tissu épithélial. Ensuite, parmi ces modélisations 3D proposées, il faut en choisir une à implémenter. Pour ce faire, l'étude a été divisée, grosso modo, en quatre grandes parties:

1. Tout d'abord, avant de commencer toute analyse par rapport au modèle numérique, il est important de savoir qu'est-ce qu'une cellule et un tissu épithélial. Quelles sont ses caractéristiques et ses fonctions dans l'organisme?
2. Une fois que les notions au niveau biologique ont été abordées, il est possible de s'intéresser à l'étude de modélisations numériques 2D existants. Il est essentiel de comprendre comment ces modèles sont

formulés, fonctionnent et évoluent dans le temps. De ce fait, la mécanique des cellules, l'adhésion cellulaire, la prolifération cellulaire, et la réorganisation topologique lors de l'évolution du tissu, sont, tout d'abord, étudiés dans un modèle à deux dimensions.

3. Après avoir acquis les notions essentielles lors de l'étude de la modélisation numérique 2D du tissu épithélial, il est possible d'approfondir ces concepts dans un espace 3D. Par conséquent, trois modèles 3D, avec différentes caractéristiques, sont présentés.
4. Finalement, une fois que le modèle 3D à implémenter a été choisi. Des informations par rapport à son implémentation, aux simulations et aux éventuels tests de performance, sont exposées.

1.3 Limitations

Il est important de savoir qu'il existe en résumé, dans la littérature, deux grandes descriptions de la biophysique des tissus. La première description concerne les modèles appelés discrets, où chaque cellule est considérée comme un élément indépendant dans le tissu. Contrairement aux modèles appelés continus [30], où toutes les cellules sont considérées comme une plaque continue. Dans les modèles discrets, plusieurs modélisations numériques existent comme les "Cellular Potts Models" [14], "Boundary Cell Models" [39] et "Vertex Model". Cette étude se focalise sur les modèles discrets dits "Vertex Model".

1.4 Contributions

Cette étude est effectuée dans le but de faire évoluer le modèle numérique 2D actuel, créé par Merzouki et al.[27], vers un espace 3D. Étant donné que ce modèle est basé sur le "vertex model", des études de modélisations numériques 3D, basées sur ce type de modèle, ont été effectuées. Les solutions proposées doivent être adéquates et avoir pour but de faire évoluer le modèle actuel.

1.5 Structure du document

Le reste de ce document est structuré de la manière suivante: La deuxième section est consacrée à l'étude biologique des cellules épithéliales, ainsi qu'au tissu qu'elles forment. C'est-à-dire qu'elle porte sur leur fonctions, leurs caractéristiques, et leurs classifications. La troisième section concerne, principalement, l'étude du modèle numérique 2D réalisé par Merzouki et al.[27]. Dans cette section, le modèle numérique, les forces mécaniques qui le caractérisent, la dynamique du modèle dont le but est de faire évoluer le tissu au cours du temps, la prolifération cellulaire, les stratégies de division cellulaire, et les changements topologiques sont mis en évidence. La quatrième section est consacrée à l'analyse des modèles numériques 3D pouvant être utilisés pour faire évoluer le modèle numérique 2D actuel vers une dimension 3D. Dans cette section, trois différentes solutions sont proposées. Pour chacune de ces solutions, le modèle numérique 3D, les forces mécaniques appliquées, ainsi que la dynamique du modèle, entre autres, sont présentées. La cinquième section décrit l'implémentation d'un des trois modèles numériques 3D proposés. Par conséquent, des informations concernant l'architecture logicielle, et la manière dont l'information est stockée et traitée, est mise en avant. La sixième section est accordée à un ensemble de simulations réalisées avec le modèle 3D implémenté. Ces simulations permettent de voir le comportement du tissu épithélial dans l'espace 3D. Ensuite, la septième section montre un ensemble de tests de performance, effectués sur le modèle 3D, dans le but d'avoir une quantité numérique sur son fonctionnement, par exemple, le temps de calcul nécessaire pour effectuer une relaxation du tissu, une prolifération cellulaire, etc. Finalement, la huitième section fait une synthèse du travail effectué et présente les perspectives fixées pour l'avenir de cette étude.

2 Cellules épithéliales

Les unités biologiques structurelles et fonctionnelles fondamentales des êtres vivants sont appelées cellules. Elles sont les unités vivantes les plus petites qui ont la capacité de se reproduire de manière autonome. Il existe deux types de cellules: les cellules "eucaryotes", qui sont constituées d'un noyau cellulaire, et les cellules "procaryotes", qui sont sans noyau. Les cellules procaryotes sont retrouvées dans les organismes unicellulaires, comme les bactéries, alors que les cellules eucaryotes sont trouvées dans les organismes multicellulaires, comme le corps humain, et unicellulaires. Pour cette étude, les cellules qui seront étudiées sont les cellules eucaryotes.

Le corps humain est constitué d'une grande quantité de cellules. À l'état adulte, il peut contenir entre 10^{12} et 10^{16} cellules [2], et leur distribution dans l'organisme est effectuée d'une manière ordonnée. Les différents ensembles de cellules, ayant une structure et une fonction commune, formeront par la suite les tissus.

Les tissus se trouvant chez les animaux sont classés en quatre catégories:

1. **Tissus épithéliaux:** recouvrant, protégeant les surfaces externes et internes du corps et des organes. De plus, ces tissus sont en charge d'autres fonctions comme l'absorption, la sécrétion, la réception sensorielle et la perméabilité sélective entre autres. La peau est un exemple de tissu épithélial.
2. **Tissus conjonctifs:** garantissant le soutien, la protection, la croissance et la liaison entre des cellules et des organes d'un corps. Les tendons et les os sont des tissus conjonctifs.
3. **Tissus musculaires:** se contractant lors d'une réponse à une stimulation dans le but d'assurer un mouvement. Ils sont généralement classés en trois types: tissu musculaire squelettique, cardiaque, lisse.
4. **Tissus nerveux:** générant, transmettant et recevant l'influx nerveux. L'influx nerveux est l'activité électrique qui a lieu dans le système nerveux. Il permet à un être vivant de maîtriser ses gestes.

Toutes les cellules, qui constituent les différents tissus énoncés précédemment, sont les descendantes d'une unique cellule appelée "ovocyte fécondé", aussi "zygote" ou **fertilized ovum**. L'ovocyte fécondé naît lorsqu'un spermatozoïde fertilise un ovocyte et possède la capacité de se reproduire.

Les premières divisions cellulaires donnent lieu à des cellules "totipotentes", capables de devenir par la suite n'importe quelle cellule. C'est-à-dire que la catégorie du tissu auquel la cellule appartiendra n'est pas prédéfini. Ensuite, lors de la prolifération cellulaire, plusieurs divisions cellulaires se font simultanément provoquant des contrastes chimiques entre les cellules. Ces différences chimiques sont celles qui activeront ou désactiveront certains gènes spécifiques qui permettent à une cellule de définir son rôle et son appartenance à un des quatre types de tissus existants.

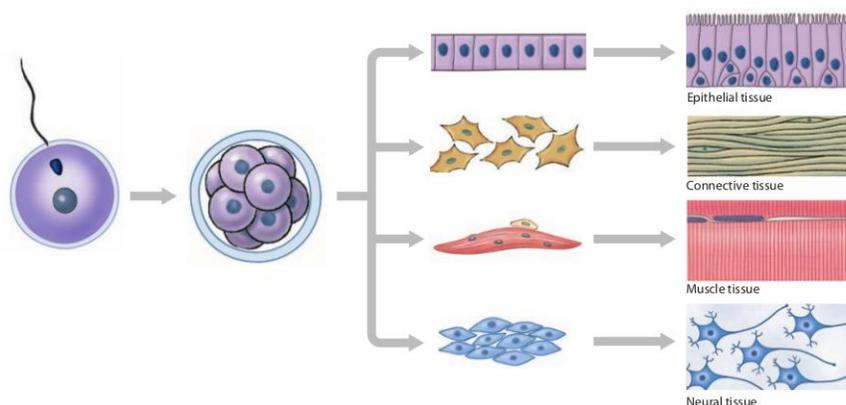


Figure 1: Introduction aux cellules, **source:**[26]

2.1 Fonction des cellules épithéliales

Les tissus épithéliaux possèdent un rôle important dans l'organisme:

- Fournir une protection physique: ils protègent l'organisme du monde extérieur. De plus, ils se chargent de la protection de certaines surfaces internes contre l'abrasion, la déshydratation ou d'une possible destruction provoquée par des agents chimiques ou biologiques.
- Être perméable ou imperméable: toute substance entrante ou sortante du corps traverse un tissu épithélial. Il faut différencier les tissus épithéliaux perméables, lesquels laisseront passer toute substance, de ceux qui sont imperméable, lesquels filtreront certaines substances considérées trop grandes, comme c'est le cas des protéines. La plupart de ces épithéliums sont capables de réaliser les fonctions d'absorption sélective ou de sécrétion.
- Fournir de la sensation: les nerfs sensoriels sont connectés avec la plupart des épithéliums. les cellules épithéliales, de type sensoriel, peuvent détecter des changements dans l'environnement, et ainsi, transmettre les informations par rapport à ces changements au système nerveux.
- Produire des sécrétions spécialisées: les cellules épithéliales, qui produisent les sécrétions, sont appelées cellules glandulaires. Les cellules glandulaires sont souvent dispersées dans un épithélium qui a d'autres fonctions.

2.2 Caractéristiques des cellules épithéliales

Les tissus épithéliaux, également appelés les épithéliums, sont formées de cellules qui sont serrées les unes contre les autres. À cause de cela, elles sont appelées cellules "jointives".

Toutes les cellules épithéliales reposent sur une couche extracellulaire, contenant des protéines, qui est appelée la **membrane basale**. Cette membrane basale, constituée par une lame basale et une lame réticulaire, attache un tissu épithélial à un tissu conjonctif et joue le rôle de filtre. C'est-à-dire qu'elle ne laissera passer que certaines substances importantes vers les cellules. La surface des cellules opposée à la membrane basale est appelée la **surface apicale**. Elle est caractérisée comme étant la plus importante lors du rôle d'un épithélium spécifique: absorption, protection, sécrétion, etc. Les structures apicales, qui peuvent être présentes sur la surface apicale, sont par exemple, les microvillosités (**microvilli**), les stéréocils (**stereocilia**) ou les cils vibratiles (**cilia**).

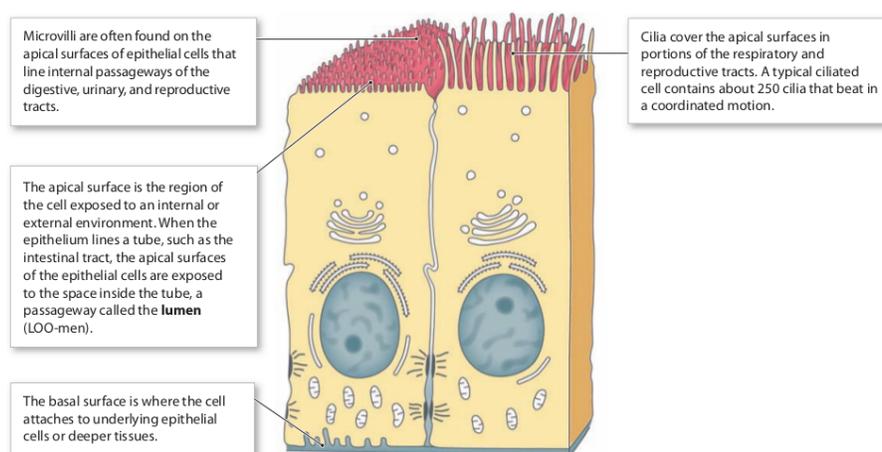


Figure 2: Cellules épithéliales, **source:**[26]

Les cellules épithéliales sont caractérisées par différents critères:

1. **Vascularisation:** les cellules épithéliales sont caractérisées par leur absence de vascularisation.
2. **Génération:** les cellules épithéliales sont constamment renouvelées. À cause de leur durée de vie limitée, les cellules en fin de vie sont remplacées. La vitesse de renouvellement entre un épithélium et un autre est variable.
3. **Morphologiques:** les tissus épithéliaux, dû à leur fonctionnalité et leur étroite juxtaposition des cellules, possèdent une morphologie et une dimension spécifique allant d'une forme cylindrique "columnar" à cubique "cuboidal" et finalement pavimenteuse "squamous".

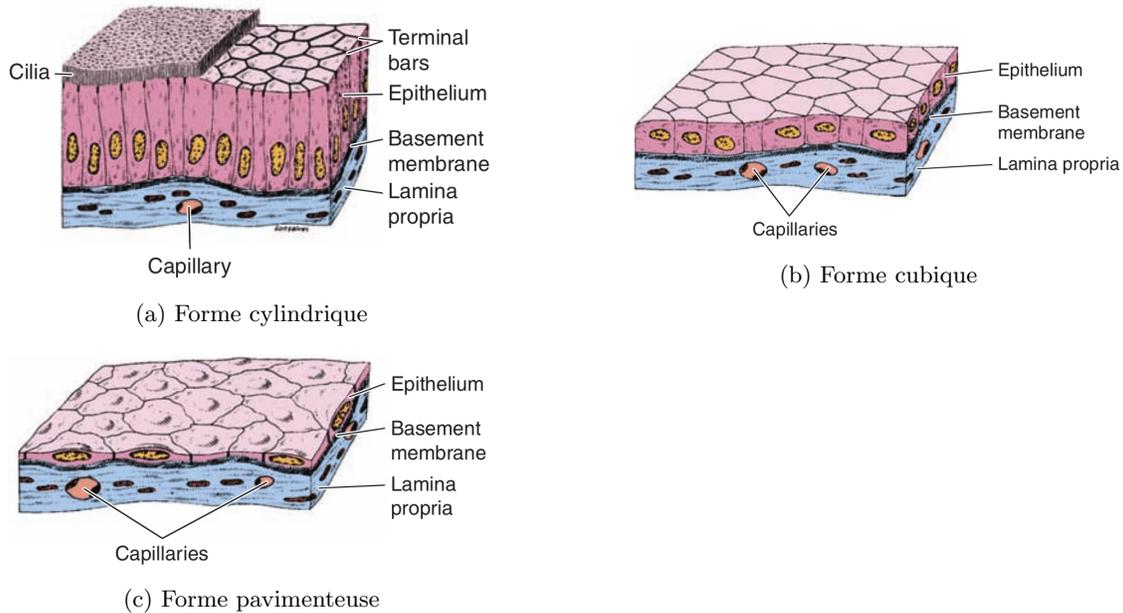


Figure 3: Morphologie épithéliale, **source:**[1]

4. **Nombre de couches de cellules:** les épithéliums sont également caractérisés par le nombre de cellules dont ils sont constitués. Lorsqu'ils sont composés d'une seule couche de cellules, ils sont appelés épithéliums "simples" ou "unistratifiés". À l'opposé des épithéliums "stratifiés" ou "pluristratifiés" qui possèdent plusieurs couches cellulaires. De plus, il existe un dernier type d'épithélium appelé "pseudostratifié". C'est-à-dire que ce tissu semble être stratifié mais en réalité toutes les cellules qui font partie du tissu sont reliées à la membrane basale.

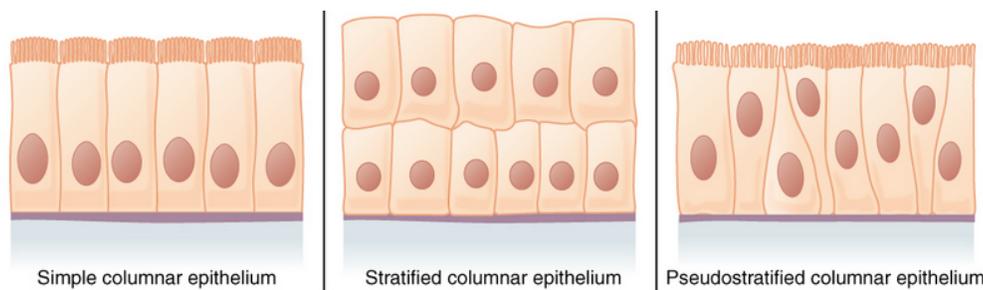


Figure 4: Nombre de cellules des tissus épithéliaux, **source:**[36]

5. **Polarité**: les cellules épithéliales sont polarisées. Elles sont constituées d'une face basale, située au **pôle basal**, qui repose sur le tissu conjonctif sous-jacent par l'intermédiaire d'une lame basale. À l'opposé de la face basale, c'est-à-dire au **pôle apical**, se situe la face apicale qui est caractérisée pour être la plus importante lors du rôle d'un épithélium spécifique.
6. **Interaction cellule-cellule**: les cellules épithéliales sont également caractérisées par le développement important de leur interaction cellule-cellule grâce à des molécules d'adhérence cellulaire et des systèmes de jonction spécialisés.

Il existe trois types de systèmes de jonction permettant plusieurs degrés d'interactions entre les cellules:

- (a) Les jonctions serrées "**tight**", lesquelles séparent la face apicale et la face basale empêchant ainsi la libre diffusion des lipides et des protéines entre ces deux faces. C'est-à-dire que ces jonctions se chargent de maintenir la polarité cellulaire.
- (b) Les jonctions communicantes appelées aussi "**gap**" ou jonction d'échange, elles constituent une zone spécialisée qui permet le passage d'ions et de petites molécules entre les cellules. Elles se situent sur les faces latérales des cellules épithéliales.

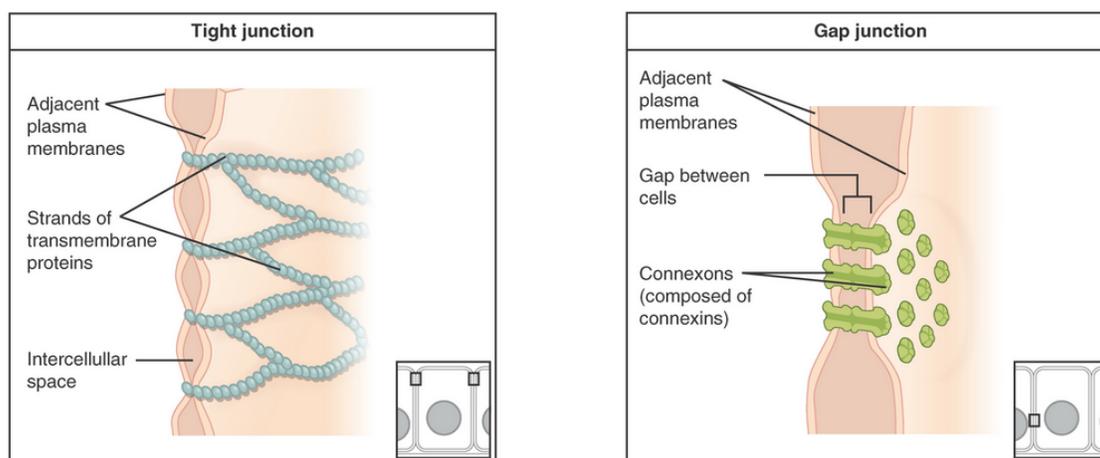
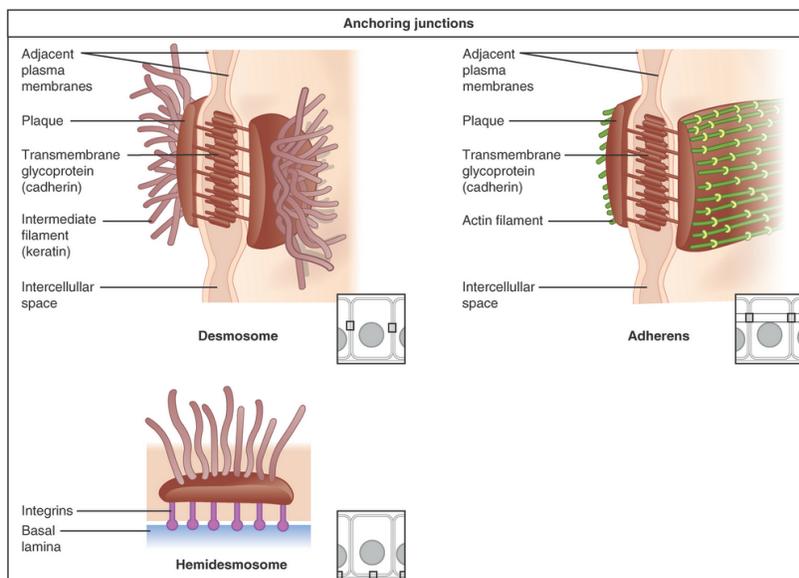


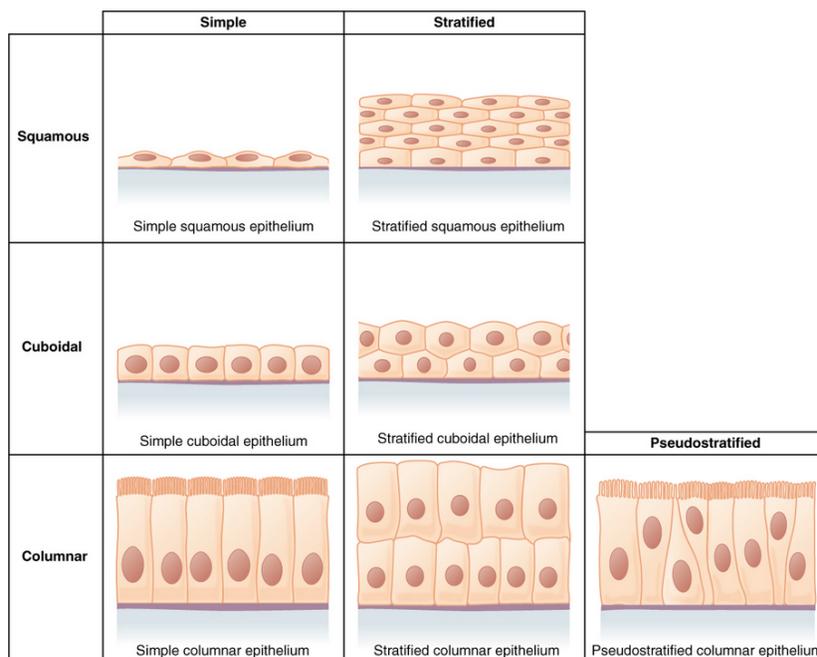
Figure 5: Jonctions serrées et jonctions communicantes, **source**: [36]

- (c) Les jonctions d'ancrage "**anchoring**" permettent à l'épithélium de résister au stress mécanique en lui apportant une cohésion reliant les cytosquelettes de cellules voisines. Ces jonctions d'ancrage sont divisées en trois types: "desmosomes", "hemi-desmosomes" et "adherens".
- **Les desmosomes** sont des jonctions intercellulaires ponctuelles, situées sur les faces latérales des cellules épithéliales. Elles permettent la formation d'un réseau reliant les filaments intermédiaires de kératine d'une cellule à celui des cellules adjacentes. Ce sont des plaques d'adhérences qui donnent une résistance, maintiennent la forme cellulaire et donnent de la rigidité à l'épithélium entier.
 - **Les hémi-desmosomes** sont situés sur la face basale des cellules épithéliales et sont en relation avec les filaments intermédiaires (kératine). Ce sont des ponts créés entre les filaments intermédiaires de kératine de la cellule, la lame basale et la matrice extracellulaire du tissu conjonctif sous-jacent. Ils aident à la rigidité globale des tissus épithéliaux.
 - **Les adherens** sont définies comme des jonctions où la face cytoplasmique est liée au cytosquelette d'actine. Elle sont composées par des protéines comme les **cadherins** entre autres.

Figure 6: Jonction d'ancrage, **source:**[36]

2.3 Classification des épithéliums

En ce qui concerne la classification des tissus épithéliaux, celle-ci est basée sur plusieurs critères: tout d'abord, les épithéliums peuvent être classés par le **nombre de couches cellulaires** (simple, stratifié, pseudostratifié) qui composent le tissu épithélial et la forme des cellules de la couche la plus externe (pavimenteuse, cylindrique, cubique). La figure ci-dessous "Fig 7" met en évidence la classification effectuée par la combinaison de ces deux critères:

Figure 7: Classification des épithéliums, **source:**[36]

De plus, les tissus épithéliaux peuvent être classés **en fonction de leurs rôles**. Lorsqu'une classification par rôle est réalisée, les épithéliums sont alors divisés en trois parties:

1. **Les épithéliums sensoriels**: qui sont constitués de cellules de type sensorielles.
2. **Les épithéliums de revêtement**: sont chargés de recouvrir les surfaces et les cavités du corps. Ils jouent le rôle de protection. Ils contiennent souvent des cellules sécrétrices ou des cellules glandulaires dispersées parmi les autres types de cellules.
3. **Les épithéliums glandulaires**: grâce aux glandes, ils possèdent la capacité d'élaborer un produit de sécrétion appelé "secretum" qui n'est pas utilisé directement par les cellules qui le produisent, mais par d'autres cellules de l'organisme. Il faut remarquer que la fonction glandulaire n'est pas seulement spécifique aux épithéliums. Pour l'élaboration du secretum, la cellule doit récupérer, grâce aux capillaires qui se situent dans les tissus conjonctifs, les métabolites¹ nécessaires à son élaboration. Ensuite, la cellule synthétise le produit de sécrétion, pour finalement l'excréter à l'extérieur de la cellule. Il existe trois types de glandes qui peuvent dériver des épithéliums: les glandes endocrines, exocrines et amphicrines.

¹Composés organiques issus du métabolisme

3 Modélisation 2D d'un tissu épithélial

3.1 Description physique d'un tissu épithélial

Dans cette section, une modélisation 2D d'un tissu épithélial, composé d'une seule couche cellulaire, sera mise en évidence. Ce modèle a été proposé par Farhadifar et al.[9] lors d'une étude qui analyse l'impact des propriétés mécaniques des cellules et de la prolifération cellulaire sur la géométrie cellulaire. De plus, ce modèle a été utilisé par Merzouki et al. [27] pour mettre en évidence la façon dont les propriétés mécaniques des cellules épithéliales influencent les propriétés élastiques du tissu et la façon dont elles évoluent en réaction à des contraintes d'étirement appliquées au tissu.

3.1.1 Modèle numérique

Un tissu épithélial est un ensemble de cellules qui sont attachées les unes aux autres d'une manière uniforme. Chaque cellule ' α ' du tissu est représentée par un polygone où chaque arête ' $e_{i,j}$ ', qui la compose, relie exactement deux sommets voisins, notés v_i et v_j . Chaque sommet possède un identifiant unique et une localisation précise dans le plan 2D. Par exemple, le sommet v_i est situé au point (x_i, y_i) . Il faut remarquer que cette modélisation permet à deux cellules qui adhèrent entre elles de partager une même arête. Une représentation graphique de cette modélisation est présentée dans la "Fig. 8". De plus, une énergie H est assignée à ce modèle et elle est dépendante de trois termes:

$$H = \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} \Gamma_{\alpha} L_{\alpha}^2 + \sum_{\text{all edges } e_{i,j}} A_{i,j} L_{i,j} \quad (1)$$

Tout d'abord, le premier terme représente l'**élasticité de l'aire de la cellule** qui est dépendante d'un coefficient d'élasticité K_{α} , d'une aire cellulaire A_{α} et d'une aire de préférence A_{α}^0 vers laquelle la cellule tend lorsqu'elle se trouve dans un état d'équilibre. Ensuite, le deuxième terme représente la **contractilité du périmètre de la cellule** qui est exercée au niveau du cytosquelette de la cellule par la présence des protéines comme l'actine-myosine. Ce terme est constitué par Γ_{α} , un coefficient de contractilité du périmètre, et L_{α} qui est le périmètre de la cellule. Finalement, le troisième terme, décrit l'**adhésion cellulaire** ou jonctions cellule-cellule qui caractérisent les tissus épithéliums. Ce dernier terme est constitué par un coefficient de traction $A_{i,j}$, appelé "line tension", qui est exercé tout au long des jonctions séparant les sommets v_i et v_j , ainsi que de leur respectives distances $L_{i,j}$ existantes. Il est possible de déterminer la topologie du modèle en minimisant l'énergie H . L'état stationnaire du modèle est trouvé lorsque son énergie est minimale.

Étant donné que les coefficients d'élasticité de l'aire K_{α} et de contractilité du périmètre Γ_{α} sont positifs, l'énergie concernant ces deux termes, dans l'équation (1), est minimale lorsque l'aire de la cellule est proche de l'aire de préférence et le périmètre tend vers une petite valeur produisant des "cellules de forme arrondies".

En ce qui concerne le coefficient "line tension" $A_{i,j}$, il peut être positif ou négatif et varie d'une arête à une autre. Lorsque $A_{i,j}$ est positif, il s'agit d'une jonction qui essaie de détacher les deux cellules. Au contraire, si $A_{i,j}$ est négatif, il s'agit d'une jonction qui tend à les adhérer[9]. Les coefficients $K_{\alpha}, \Gamma_{\alpha}, A_{i,j}$ sont appelés les **propriétés mécaniques** d'une cellule épithéliale.

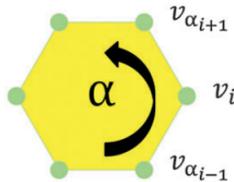


Figure 9: Ordre anti-horaire des sommets dans une cellule, **source:** [27]

Pour calculer l'aire et le périmètre d'une cellule, il est nécessaire de connaître les coordonnées de tous les sommets dont elle est constituée. La figure "Fig. 9" montre de quelle manière les sommets sont ordonnés.

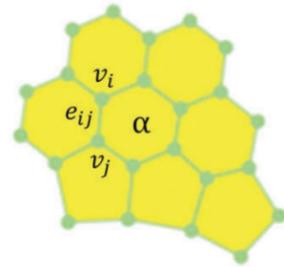


Figure 8: Représentation des cellules épithéliales, **source:** [27]

3.1.2 Énergie du tissu en fonction des coordonnées des sommets

Avant d'introduire la dynamique de cellules, il est utile de réécrire l'énergie H en fonction des coordonnées $\mathbf{r}_i = \langle x_i, y_i \rangle$ des sommets:

$$H = \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} \Gamma_{\alpha} L_{\alpha}^2 + \sum_{\text{all edges } e_{ij}} A_{i,j} L_{i,j}$$

Tout d'abord, la **longueur d'une arête** $L_{i,j}$, qui sépare le sommet v_i en position (x_i, y_i) du sommet v_j en position (x_j, y_j) , est déterminée selon Euclide par:

$$H = \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} \Gamma_{\alpha} L_{\alpha}^2 + \sum_{\text{all edges } e_{ij}} A_{i,j} \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2}$$

En ce qui concerne le **périmètre de la cellule** L_{α} :

$$H = \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} \Gamma_{\alpha} L_{\alpha}^2 + \sum_{\text{all edges } e_{ij}} A_{i,j} \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2}$$

Il est déterminé par la somme de toutes les longueurs des arêtes $L_{i,j}$ qui la composent. En se basant sur la notation des sommets dans une cellule (Fig. 9), le périmètre est déterminé par:

$$H = \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} \Gamma_{\alpha} \left(\sum_{\forall v_i \in \alpha} \sqrt{(x_i - x_{\alpha_{i+1}})^2 + (y_i - y_{\alpha_{i+1}})^2} \right)^2 + \sum_{\text{all edges } e_{ij}} A_{i,j} \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2}$$

Par rapport à l'**aire d'une cellule** A_{α} :

$$H = \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} \Gamma_{\alpha} \left(\sum_{\forall v_i \in \alpha} \sqrt{(x_i - x_{\alpha_{i+1}})^2 + (y_i - y_{\alpha_{i+1}})^2} \right)^2 + \sum_{\text{all edges } e_{ij}} A_{i,j} \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2}$$

Elle est déterminée par la somme des aires de tous les triangles qui la composent (Fig. 10). Un triangle est défini par deux sommets consécutifs, par exemple v_i et $v_{\alpha_{i+1}}$, et un centre ' $c_{\alpha} = (x_{c_{\alpha}}, y_{c_{\alpha}})$ ' qui peut être déterminé par la moyenne des coordonnées de tous les sommets constituant la cellule. L'aire d'un triangle A_{\blacktriangle} peut être déterminée à partir de coordonnées de ses sommets. Elle est notée $A_{\blacktriangle_{xy}}$ pour une modélisation 2D et elle est définie par:

$$A_{\blacktriangle_{xy}(v_i, v_{\alpha_{i+1}}, c_{\alpha})} = \frac{1}{2} \left\| \begin{bmatrix} x_i - x_{c_{\alpha}} \\ y_i - y_{c_{\alpha}} \\ 0 \end{bmatrix} \wedge \begin{bmatrix} x_{\alpha_{i+1}} - x_{c_{\alpha}} \\ y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_{\alpha}} \\ 0 \end{bmatrix} \right\|$$

Ensuite, après avoir calculé le produit vectoriel entre ces deux vecteurs et sa norme. L'aire d'un triangle de la cellule vaut:

$$A_{\blacktriangle_{xy}(v_i, v_{\alpha_{i+1}}, c_{\alpha})} = \frac{1}{2} \left((x_i - x_{c_{\alpha}})(y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_{\alpha}}) - (y_i - y_{c_{\alpha}})(x_{\alpha_{i+1}} - x_{c_{\alpha}}) \right) \quad (2)$$

Ce qui donne, finalement, pour l'aire de toute la cellule:

$$A_{\alpha} = \sum_{\forall v_i \in \alpha} A_{\blacktriangle_{xy}(v_i, v_{\alpha_{i+1}}, c_{\alpha})}$$

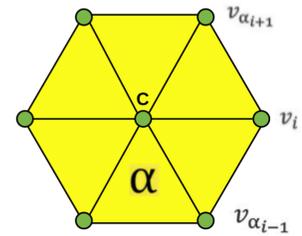


Figure 10: Triangulation de l'aire d'une cellule

Une fois que ces trois termes sont réécrits en fonction des coordonnées des sommets. Finalement, l'énergie H peut être décrite par:

$$H = \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} \left(\sum_{\forall v_i \in \alpha} \frac{1}{2} \left((x_i - x_{c_{\alpha}})(y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_{\alpha}}) - (y_i - y_{c_{\alpha}})(x_{\alpha_{i+1}} - x_{c_{\alpha}}) \right) - A_{\alpha}^0 \right)^2 + \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} \Gamma_{\alpha} \left(\sum_{\forall v_i \in \alpha} \sqrt{(x_i - x_{\alpha_{i+1}})^2 + (y_i - y_{\alpha_{i+1}})^2} \right)^2 + \sum_{\text{all edges } e_{ij}} A_{i,j} \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2} \quad (3)$$

3.1.3 Forces mécaniques

Au sens physique, l'énergie représente la capacité d'un système à modifier un état et à produire un travail entraînant du mouvement, de la chaleur ou de la lumière. De plus, elle est caractérisée pour être la fonction dont la dérivée donne la force. Par conséquent, la force \mathbf{F}_i , exercée sur un sommet v_i localisé à la position $\mathbf{r}_i = \langle x_i, y_i \rangle$, est déterminée par l'opposé de la dérivée de l'énergie H par rapport à la position du sommet \mathbf{r}_i :

$$\mathbf{F}_i = - \frac{dH}{d\mathbf{r}_i} \quad (4)$$

L'énergie minimale du système est trouvée lorsque la dérivée de l'énergie H , par rapport à la position du sommet \mathbf{r}_i , vaut zéro, et donc lorsque la force vaut également zéro. Le calcul de la dérivée des trois termes, qui composent l'énergie H (équation 3), sera présenté dans les sections suivantes d'une manière séparée dans le but de faciliter la compréhension et la lisibilité du résultat.

Force contribué par l'élasticité de l'aire de la cellule

Le terme caractérisant l'élasticité de l'aire de la cellule est défini par:

$$H_1 = \sum_{\text{all cell } \alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2,$$

sa dérivée, par rapport à la position \mathbf{r}_i du sommet v_i , est égale à:

$$\frac{dH_1}{d\mathbf{r}_i} = \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} \frac{1}{2} K_{\alpha} \cdot \frac{d}{d\mathbf{r}_i} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0) \left(\frac{dA_{\alpha}}{d\mathbf{r}_i} \right) = \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0) \left(\frac{dA_{\alpha}}{d\mathbf{r}_i} \right)$$

où:

$$\frac{dA_{\alpha}}{d\mathbf{r}_i} = \frac{1}{2} \left\langle y_{\alpha_{i+1}} - y_{\alpha_{i-1}}, x_{\alpha_{i-1}} - x_{\alpha_{i+1}} \right\rangle$$

Une fois que $\left(\frac{dA_{\alpha}}{d\mathbf{r}_i} \right)$ a été calculé, son résultat est ajouté à la formule de départ de la dérivée, et finalement, il peut être conclu que la force contribué par l'élasticité de l'aire de la cellule, qui est appliquée au sommet v_i situé au point \mathbf{r}_i , est déterminée par:

$$\frac{dH_1}{d\mathbf{r}_i} = \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0) \left\langle y_{\alpha_{i+1}} - y_{\alpha_{i-1}}, x_{\alpha_{i-1}} - x_{\alpha_{i+1}} \right\rangle \quad (5)$$

Remarque: La dérivée se fait par rapport aux cellules qui contiennent le sommet v_i . Si une cellule ne contient pas le sommet v_i , alors sa dérivée, par rapport à \mathbf{r}_i , sera égale à zéro.

Force contribué par la contractilité du périmètre de la cellule

En ce qui concerne le terme qui définit la contractilité du périmètre,

$$H_2 = \sum_{\text{all cell } \alpha} \frac{1}{2} \Gamma_\alpha (L_\alpha)^2 ,$$

sa dérivée, par rapport à la position \mathbf{r}_i du sommet v_i , est égale à:

$$\frac{dH_2}{d\mathbf{r}_i} = \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} \frac{1}{2} \Gamma_\alpha \cdot \mathcal{L}(L_\alpha) \left(\frac{dL_\alpha}{d\mathbf{r}_i} \right) = \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} \Gamma_\alpha L_\alpha \left(\frac{dL_\alpha}{d\mathbf{r}_i} \right)$$

Ensuite, une fois que le terme $\frac{dL_\alpha}{d\mathbf{r}_i}$ a été calculé, il peut être conclu que la force contribué par la contractilité du périmètre de la cellule, qui est appliquée au sommet v_i localisé au point \mathbf{r}_i , est déterminée par:

$$\frac{dH_2}{d\mathbf{r}_i} = \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} \Gamma_\alpha L_\alpha \left\langle \frac{x_i - x_{\alpha_{i+1}}}{L_{i,\alpha_{i+1}}} + \frac{x_i - x_{\alpha_{i-1}}}{L_{\alpha_{i-1},i}} , \frac{y_i - y_{\alpha_{i+1}}}{L_{i,\alpha_{i+1}}} + \frac{y_i - y_{\alpha_{i-1}}}{L_{\alpha_{i-1},i}} \right\rangle \quad (6)$$

Remarque: Comme il a été mis en évidence dans l'équation (5) et (6) et sera, également, mis en avant dans l'équation caractérisant la force contribué par l'adhésion cellulaire, la force exercée sur le sommet v_i peut être déterminée simplement à partir des coordonnées des sommets voisins $v_{\alpha_{i+1}}$ et $v_{\alpha_{i-1}}$.

Force contribué par l'adhésion cellulaire

La dérivée, par rapport à la position \mathbf{r}_i du sommet v_i , est égale à:

$$H_3 = \sum_{\text{all edges } e_{ij}} \Lambda_{i,j} L_{i,j} \Rightarrow \frac{dH_3}{d\mathbf{r}_i} = \sum_{\text{all edges } e_{ij}} \Lambda_{i,j} \left(\frac{dL_{i,j}}{d\mathbf{r}_i} \right) = \sum_{\text{all edges } e_{ij}} \Lambda_{i,j} \frac{d(\sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2})}{d\mathbf{r}_i}$$

Par conséquent, la dérivée du terme représentant l'adhésion cellulaire, par rapport au point \mathbf{r}_i , est égale à:

$$\frac{dH_3}{d\mathbf{r}_i} = \sum_{\text{all edges } e_{ij}} \Lambda_{i,j} \left\langle \frac{x_i - x_j}{L_{i,j}} , \frac{y_i - y_j}{L_{i,j}} \right\rangle \quad (7)$$

Après avoir calculé la dérivée des trois termes qui caractérisent l'énergie, "equ. (5), (6) et (7)", il peut être finalement conclu que la force \mathbf{F}_i , exercée sur un sommet v_i , localisé à la position $\mathbf{r}_i = \langle x_i, y_i \rangle$ sachant la position de son sommet précédent $v_{\alpha_{i-1}} = (x_{\alpha_{i-1}}, y_{\alpha_{i-1}})$ et son sommet suivant $v_{\alpha_{i+1}} = (x_{\alpha_{i+1}}, y_{\alpha_{i+1}})$ dans la cellule α , est déterminée par:

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_i = -\frac{dH}{d\mathbf{r}_i} = & -\frac{1}{2} \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} K_\alpha (A_\alpha - A_\alpha^0) \left\langle y_{\alpha_{i+1}} - y_{\alpha_{i-1}}, x_{\alpha_{i-1}} - x_{\alpha_{i+1}} \right\rangle \\ & - \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} \Gamma_\alpha L_\alpha \left\langle \frac{x_i - x_{\alpha_{i+1}}}{L_{i,\alpha_{i+1}}} + \frac{x_i - x_{\alpha_{i-1}}}{L_{\alpha_{i-1},i}} , \frac{y_i - y_{\alpha_{i+1}}}{L_{i,\alpha_{i+1}}} + \frac{y_i - y_{\alpha_{i-1}}}{L_{\alpha_{i-1},i}} \right\rangle \\ & - \sum_{\text{all edges } e_{ij}} \Lambda_{i,j} \left\langle \frac{x_i - x_j}{L_{i,j}} , \frac{y_i - y_j}{L_{i,j}} \right\rangle \end{aligned} \quad (8)$$

3.2 Évolution d'un tissu épithélial

3.2.1 Dynamique des cellules

Une fois que la force \mathbf{F}_i , appliquée sur chaque sommet, est connue, alors il est possible de déterminer l'accélération $\frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2}$ de chaque sommet grâce à la loi de Newton qui dit que l'accélération d'un sommet est égale à la force exercée sur le sommet divisé par sa masse m_i :

$$\frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i} \quad (9)$$

Une fois que l'accélération des sommets est connue, il est possible de déterminer leur vitesses et leur nouvelles positions au temps $(t + \delta t)$ en intégrant. La méthode d'intégration qui sera mise en évidence par la suite est appelée la méthode de Verlet. Elle est définie par:

$$\mathbf{r}_i(t + \delta t) = 2 \cdot \mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \delta t) + \delta t^2 \cdot \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \quad (10)$$

C'est-à-dire que la position \mathbf{r}_i du sommet au temps $(t + \delta t)$ est dépendante de la position actuelle $\mathbf{r}_i(t)$, de la position précédente \mathbf{r}_i au temps $(t - \delta t)$ et de l'accélération $\frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2}$.

Les positions des sommets \mathbf{r}_i , au temps $(t + \delta t)$ et $(t - \delta t)$, peuvent être estimées grâce au développement de Taylor qui, à partir d'une fonction connue comme "la position d'un sommet", sa première dérivée "la vitesse", sa deuxième dérivée "l'accélération", calcule les nouvelles positions des sommets au temps $(t + \delta t)$ et $(t - \delta t)$. Par conséquent, les deux estimations données par Taylor:

$$f(t + \delta t) = f(t) + f'(t) * \delta t + \frac{f''(t) * (\delta t)^2}{2} + O(3)$$

$$f(t - \delta t) = f(t) - f'(t) * \delta t + \frac{f''(t) * (\delta t)^2}{2} + O(3)$$

peuvent être écrites par:

$$\mathbf{r}_i(t + \delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i(t) * \delta t + \frac{\mathbf{a}_i(t) * (\delta t)^2}{2} + O(3)$$

$$\mathbf{r}_i(t - \delta t) = \mathbf{r}_i(t) - \mathbf{v}_i(t) * \delta t + \frac{\mathbf{a}_i(t) * (\delta t)^2}{2} + O(3)$$

Ensuite, l'addition des deux termes ci-dessus donne bien l'équation (10) de Verlet:

$$\mathbf{r}_i(t + \delta t) + \mathbf{r}_i(t - \delta t) = 2\mathbf{r}_i(t) + \mathbf{a}_i(t) * (\delta t)^2 + O(3)$$

$$\mathbf{r}_i(t + \delta t) = 2 \cdot \mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \delta t) + \mathbf{a}_i * (\delta t)^2 + O(3)$$

$$\mathbf{r}_i(t + \delta t) = 2 \cdot \mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \delta t) + \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} * (\delta t)^2$$

Dans l'article proposé par Merzouki et al.[27], un amortissement physique η a été ajouté à l'équation (10) de Verlet, car les sommets de cellules sont supposés être fixés à un environnement visqueux. Donc, η est le paramètre qui contrôle la viscosité du mouvement des sommets pendant la simulation. Cet amortissement ajouté est, en fait, un frottement qui se fait dans le sens contraire de la vitesse:

$$\mathbf{r}_i(t + \delta t) = (2 - \eta \cdot \delta t) \cdot \mathbf{r}_i(t) - (1 - \eta \cdot \delta t) \cdot \mathbf{r}_i(t - \delta t) + \delta t^2 \cdot \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \quad (11)$$

3.2.2 Prolifération cellulaire

Les différents types de cellules existant dans l'organisme d'un être humain dérivent d'une seule cellule appelée "zygote". Celle-ci naît lorsqu'un spermatozoïde fertilise un ovocyte et est capable de se reproduire. Lors d'une prolifération cellulaire, plusieurs processus vont intervenir, comme le processus de croissance et de division cellulaire. Le processus de division cellulaire, qui est effectué d'une manière aléatoire ou stochastique, provoque un changement géométrique au niveau des cellules. La première étude réalisée, dans le but de comprendre ces changements morphologiques après une division cellulaire, date de 1928, et elle a été réalisée par F.T. Lewis. Selon les études [24] et [25], F.T. Lewis constate que, lors de la division cellulaire, des cellules possédant un nombre différent de voisins sont apparues et que leur surface variait linéairement

avec le nombre de voisins qu'elles possédaient.

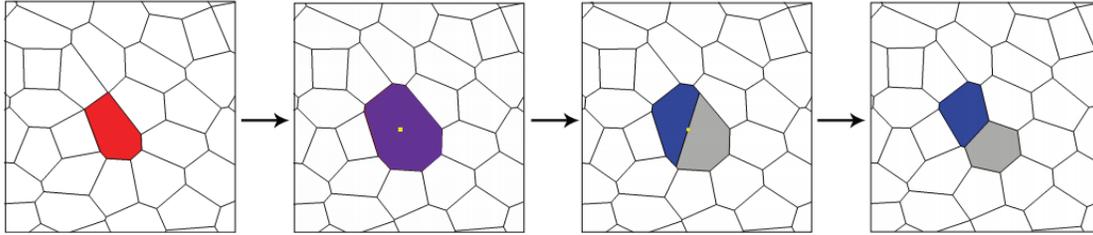


Figure 11: Prolifération cellulaire, **source:** [8]

Dans les sections précédentes, il a été mis en évidence que lorsque l'énergie du tissu épithélial est minimale, le système est alors dans un état stationnaire. Ce dernier est représenté visuellement par une forme géométrique stable des cellules. Lors d'une prolifération cellulaire, cet état stationnaire sera troublé par certaines perturbations locales, comme la croissance et la division. À chaque fois qu'une perturbation a lieu, le système tend à retrouver un nouvel état d'équilibre. Par conséquent, une prolifération cellulaire peut être vue comme un ensemble de configurations stables qui se réorganisent à un moment donné dans le but de répondre aux perturbations locales qui affectent leur état stationnaire.

Dans cette section, un algorithme de prolifération cellulaire appliqué sur un "**vertex model**" est décrit. Cet algorithme a été utilisé par Farhadifar et al.[9] pour comprendre l'impact des propriétés mécaniques des cellules sur la géométrie cellulaire lors du processus de prolifération:

Une fois que le système se trouve dans un état stationnaire ou relaxé, c'est-à-dire lorsque la norme de la somme des forces \mathbf{F}_i appliquées sur chaque sommet de chaque cellule est nulle, une cellule α est tout d'abord choisie aléatoirement. Ensuite, celle-ci sera divisée en deux cellules filles. Pour cela, l'aire de préférence de la cellule choisie A_α^0 est doublée d'une manière quasi-statique. Au fur et à mesure que l'aire de préférence augmente, le tissu est simultanément relaxé, c'est-à-dire que la fonction d'énergie est minimisée (Fig. 11, image une et deux). Une fois que l'aire de préférence a été doublée, une division cellulaire est effectuée en ajoutant une nouvelle frontière cellulaire qui coupe la cellule en deux nouvelles parties. Cette nouvelle frontière est créée grâce à la génération d'une nouvelle arête, qui passe par le centre de la cellule et dont la direction est déterminée par un angle aléatoire (Fig. 11, image deux et trois). Le centre de la cellule, point jaune sur la Fig. 11, est déterminé par la moyenne des coordonnées de tous les sommets qui constituent une cellule. Ensuite, une fois que les deux cellules filles ont été créées, elles obtiennent les paramètres des cellules voisines, K , Γ et A_α^0 . De plus, la nouvelle arête générée reçoit une tension Λ approximativement égale aux autres arêtes déjà existantes. Finalement, cette nouvelle configuration du tissu est relaxée jusqu'à trouver la configuration stable la plus proche (Fig. 11, image quatre). Il est important de remarquer que, pour Farhadifar, la relaxation du tissu donnant l'état stable du système se fait grâce à la méthode d'optimisation du "**gradient conjugué**" [8] laquelle a comme objectif de minimiser l'énergie. En différence, à la méthode de Merzouki qui utilise la dynamique de Newton (section 3.2.1) dans ce même objectif et additionnellement pour avoir l'évolution physique du tissu au cours du temps.

3.2.2.1 Stratégies de division cellulaire

Lors de la prolifération cellulaire décrite dans la section précédente, la technique utilisée par Farhadifar et al.[9], pour diviser une cellule-mère en deux nouvelles cellules filles, se fait en créant une nouvelle frontière cellulaire qui passe par le centre de la cellule et dont sa direction est déterminée par un angle aléatoire.

Cependant, il est important de remarquer qu'il existe plusieurs stratégies pour réaliser une division cellulaire. Patel et al.[34] étudie l'impact du voisinage cellulaire et l'influence temporaire des cellules-mères sur le choix du plan de clivage. Dans ce but, une série de stratégies de division cellulaire sont mises en évidence et sont présentées dans cette section. Tout d'abord, le **CPM** "Cleavage Plane Regulation Model" est une partie centrale du modèle proposé par Patel et al.[34], qui décrit la manière dont les cellules en mitose choisissent leurs plans de clivage. Les deux principaux paramètres locaux du CPM, qui influencent par la suite la topologie globale du tissu épithélial, sont: (1) L'orientation du plan de clivage, qui est influencé par le voisinage local entourant la cellule, et (2) la symétrie topologique avec laquelle un voisinage est distribué aux deux cellules filles. Par conséquent, cet algorithme de division cellulaire s'effectue en deux étapes. C'est-à-dire qu'une fois que le "Side1" est déterminé, il faut, ensuite, trouver le "Side2" avec lequel le plan de clivage aura lieu. En ce qui concerne la sélection du premier côté "Side1", il existe quatre méthodes:

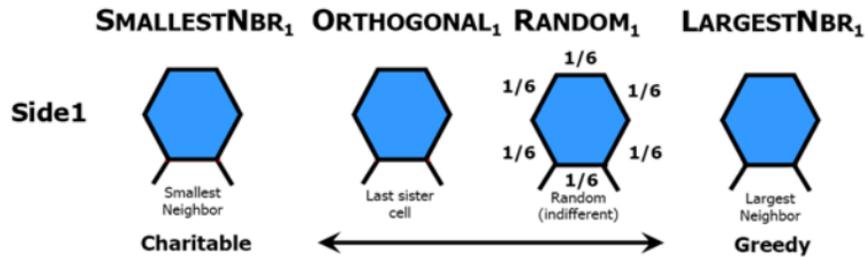


Figure 12: Stratégies de sélection pour le côté "Side1", **source:** [34]

1. **Random₁** ou "uniformément aléatoire": méthode qui choisit l'orientation du plan de clivage sans tenir en compte de la topologie locale de l'épithélium. C'est-à-dire que, parmi tous les côtés dont une cellule est constituée, le "Side1" est sélectionné d'une manière uniformément aléatoire. Cette stratégie simule un modèle géométrique où les cellules voisines ne jouent aucun rôle important dans le choix du plan de clivage.

$$q_{\text{random}_1}(k) = \frac{1}{n} \quad (12)$$

Remarque: la notation $q_A(k)$ désigne la probabilité qu'une arête " k ", d'une cellule constituée de n -arêtes, soit choisie par le CPM "A" comme "Side1".

2. **Smallest Neighbor₁** ou "plus petit nombre de voisins": méthode qui prend en compte la topologie du voisinage cellulaire pour choisir l'orientation du plan de clivage. Cette stratégie choisit le "Side1" de telle sorte que cela favorise le côté cellulaire qui possède le plus petit nombre de voisins. Par conséquent, selon cette stratégie, ce côté exerce plus de tension sur la cellule. Ainsi dans le but de réduire cette tension, le plan de clivage s'effectue dans cette direction.

$$q_{\text{smallest-nbr}_1}(k) = 1, \quad k = \min_j \{n_j\} \quad (13)$$

Remarque: la notation n_k correspond au nombre des arêtes du voisin k .

3. **Largest Neighbor₁**: ou "plus grand nombre de voisins": méthode qui, également, prend en compte la topologie locale du voisinage d'une cellule. Au contraire à la stratégie, "Smallest Neighbor", cette méthode choisit le "Side1" de telle sorte que cela favorise le côté cellulaire qui possède le plus grand nombre de voisins.

$$q_{\text{largest-nbr}_1}(k) = 1, \quad k = \max_j \{n_j\} \quad (14)$$

4. **Orthogonal₁**: ce type de stratégie est connue pour être commun chez les plantes[10], où le plan de clivage tourne de 90° à chaque successive division cellulaire. Topologiquement, la frontière cellulaire, créée lors de la division cellulaire précédente, est sélectionnée comme "Side1".

$$q_{\text{orthogonal}_1}(k) = 1, \quad k = \text{lastsistercell} \quad (15)$$

Comme il a déjà été énoncé précédemment, le deuxième facteur important qui détermine l'orientation du plan de clivage est basé sur la manière dont un voisinage cellulaire est ségrégé en deux cellules filles. Une séparation cellulaire égale du voisinage est appelée une division cellulaire symétrie. Au contraire, une division asymétrique sépare un voisinage d'une manière inéquitable. Les différentes stratégies, pour choisir le deuxième côté "Side2", sont:

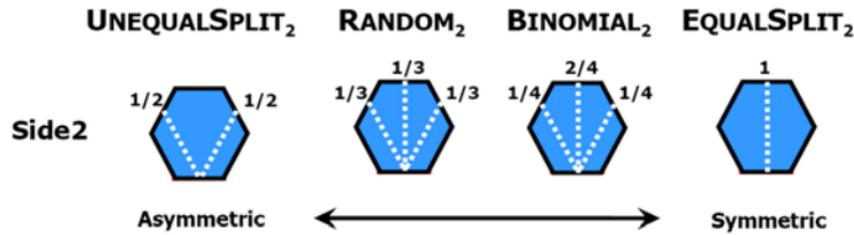


Figure 13: Stratégies de sélection pour le côté "Side2", source: [34]

1. **Random₂**: le côté "Side2" est choisi parmi les arêtes qui ne sont pas adjacentes à l'arête "Side1". Ce choix est effectué d'une manière uniformément aléatoire. Cette stratégie permet d'effectuer tant des divisions symétriques que asymétriques.

$$r_{\text{random}_2}(\ell) = \frac{1}{n-3} \quad (16)$$

Remarque: L'ensemble $\ell \notin \{0, 1, n-1\}$, car l'arête 0 correspond à l'arête "Side1" choisie par le système décrit précédemment. Les arêtes 1 et $n-1$ correspondent aux arêtes adjacentes à "Side1". De plus, la notation $r_A(\ell)$ décrit la probabilité que le CPM "A" choisisse l'arête ℓ comme "Side2".

2. **EqualSplit₂**: le côté "Side2" est choisi dans le but de diviser les jonctions d'une cellule-mère d'une manière égale entre ses deux cellules filles. C'est-à-dire que cette stratégie simule un modèle géométrique où le plan de clivage génère deux cellules filles ayant approximativement une aire équivalente.

$$r_{\text{EqualSplit}_2}(\ell) = \begin{cases} 1, & \ell = \frac{n}{2}, \text{ if } n \text{ is even} \\ \frac{1}{2}, & \ell = \frac{(n \pm 1)}{2}, \text{ if } n \text{ is odd} \end{cases} \quad (17)$$

3. **Binomial₂**: le côté "Side2" est sélectionné, parmi les arêtes non adjacentes à l'arête "Side1", selon une loi binomiale. Dans cette stratégie, les divisions symétriques sont plus probables que celles asymétriques. Une modélisation mathématique de cette stratégie est mise en évidence par Gibson et al.[13].

$$r_{\text{Binomial}_2}(\ell) = \binom{n-4}{\ell-2} \left(\frac{1}{2}\right)^{\ell-2} \quad (18)$$

4. **UnEqualSplit₂**: cette stratégie réalise des divisions asymétriques. C'est-à-dire que le "Side2" est choisi dans le but d'avoir un plan de clivage qui divise une cellule-mère d'une manière inéquitable.

Cette division donne naissance à une cellule qui possède quatre côtés et une autre qui possède " n " côtés. Cette stratégie permet d'évaluer l'impact des divisions asymétriques sur la topologie globale du tissu.

$$r_{\text{UnEqualSplit}_2}(\ell) = \frac{1}{2}, \ell \in \{2, n-2\} \quad (19)$$

Remarque: Il est intéressant de savoir que certaines études, comme celle de Bosveld et al.[5], ont montré expérimentalement que lorsqu'un tissu est contraint à des forces, par exemple d'étirement provoquant ainsi l'allongement des cellules, il est préférable de réaliser une division cellulaire qui soit dans le sens perpendiculaire à leur axe le plus long.

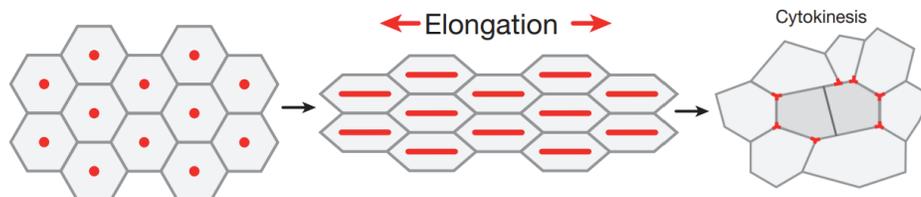


Figure 14: Division cellulaire lorsqu'un tissu est contraint à des forces, **source:** [5]

3.2.3 Changements topologiques

Lors de la relaxation du système, certaines transitions topologiques surgissent dans le but de réorganiser le tissu épithélial. Il existe trois types de transition. La première transition, également connue comme "T1 swap", concerne la **réorganisation des arêtes** et par conséquent la réorganisation du voisinage cellulaire. Cette transition se fait lorsque la distance qui sépare deux sommets v_i et v_j est plus petite que d_{min} , c'est-à-dire la plus petite distance qui doit séparer deux sommets. Dans ce cas, tout d'abord, l'arête est rétrécie en un seul sommet et ensuite elle est étirée perpendiculairement au sens dans lequel elle vient d'être rétrécie, à une distance de séparation d_{sep} , définie par

$$d_{sep} = k_{sep} \cdot d_{min}$$

où k_{sep} est connu comme le taux de séparation (Fig. 15, image a et b). Cette transition garantie que tous les sommets, qui ne se trouvent pas au bord du tissu épithélial, soient toujours connectés à exactement trois cellules. De plus, ce type de réorganisation est appliquée sur les sommets, situés au bord du tissu épithélial, qui interviennent avec une ou deux cellules (Fig. 15, image c et d).

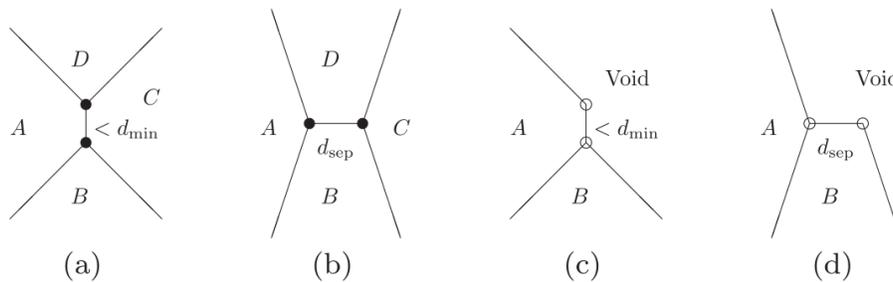


Figure 15: Réorganisation des arêtes (Transition T1), les zones où il n'y a pas de cellules sont étiquetées par Void, les sommets situés au bord du tissu sont représentés par des cercles blancs, et les sommets internes à la cellule par des cercles noirs, **source:** [11].

Un cas particulier de cette réorganisation donne lieu lorsque les deux sommets, situés au bord du tissu, interviennent avec une seule cellule. Dans ce cas, les deux sommets sont simplement fusionnés (Fig. 16, image a et b). Comme il est mis en évidence dans la figure (Fig. 15, image a et b) la transition T1 change la relation de voisinage entre les cellules.

La deuxième transition, également connue comme "T2 swap", simule une **extrusion** ou une **mort cellulaire**. Cette transition remplace une cellule α par un sommet v_i lorsque l'aire de cette cellule est plus petite qu'une aire minimale fixée au préalable $A_\alpha < A_{min}$ (Fig. 16, image c et d).

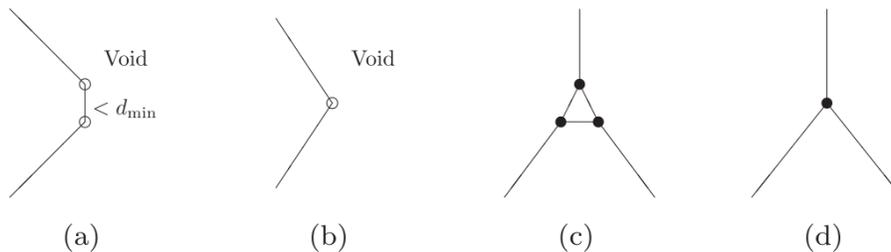


Figure 16: Fusion des sommets et élimination d'une cellule (Transition T2). **source:** [11]

Pour finir, une troisième transition, connue comme "T3 swap", a été mise en évidence par Fletcher et al. lors de ces études [11] et [12]. Cette transition permet **l'intersection de deux cellules** situées aux bords. La figure Fig. 17 montre les quatre principales classes d'intersections cellulaires. Il est important de souligner que tant la transition T2 comme T3 ne sont pas implémentées dans le modèle de Merzouki. Ces informations permettent de mettre en avant l'ensemble de transitions topologiques existant dans la littérature.

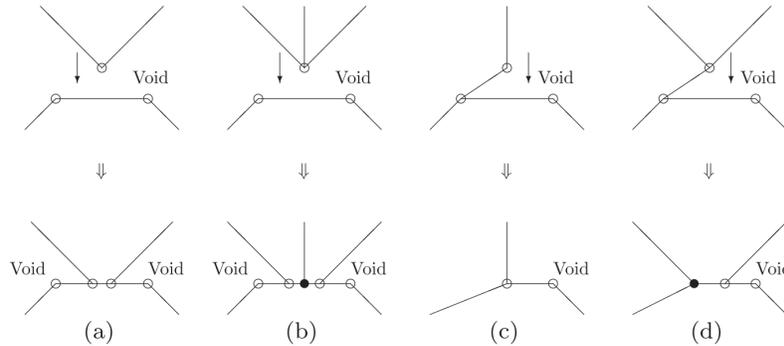


Figure 17: Méthodes d'intersection des cellules (Transition T3), **source:** [11]

Remarques:

1. La figure Fig. 18 montre l'application de la transition T1 sur une cellule dont la taille a été doublée. Après avoir appliqué la transition T1, la transition T2 peut être exécutée. C'est-à-dire que la cellule finira par disparaître. Selon Fletcher et al.[11], pour éviter que des arêtes de la cellule se croisent lors de l'application de la transition T1, il est important de restreindre le déplacement d'une arête. Par conséquent, le déplacement maximum d'une arête doit être égale à $\frac{d_{min}}{2}$.

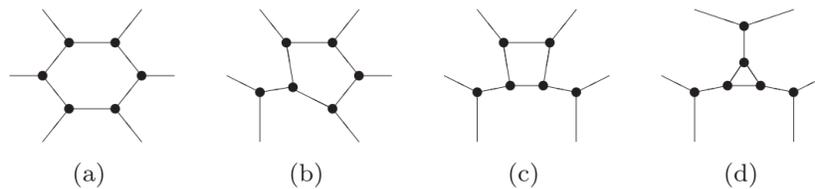


Figure 18: Transition T1 appliquée sur une cellule, qui disparaîtra après que la transition T2 soit effectuée, **source:** [11]

2. L'algorithme de Farhadifar et al.[9] décrit dans la section 3.2.2, est simplement répété jusqu'à ce que la condition d'arrêt choisie soit satisfaite. C'est-à-dire qu'il est possible de faire grandir un tissu épithélial constitué d'un nombre initialement petit de cellules vers un tissu possédant un nombre arbitrairement grand. De plus, la dynamique appliquée par Farhadifar et al. ne met qu'en évidence les états stables du système, lesquels sont trouvés grâce à la méthode du "gradient conjugué". Cependant, il est important de remarquer que des études, comme Merzouki et al.[27], entre autres, utilisent la dynamique de Newton dans le but d'avoir une évolution physique du tissu qui se fait au niveau du temps (en secondes) et, ainsi, ne pas être limité qu'aux états stables. Ci-dessous, un pseudo-code "Algorithme 1" est mis en évidence dans le but de synthétiser et mettre ensemble les notions vues dans les sections Forces mécaniques (3.1.3), Dynamique des cellules (3.2.1), Prolifération cellulaire (3.2.2), Stratégies de division cellulaire (3.2.2.1), Changements topologiques (3.2.3):

Algorithm 1: Pseudo-code d'une évolution d'un tissu épithélial

```

Result: Évolution d'un tissu épithélial
1 while not_condition_d'arrêt do
2   Calculer la force  $F_i$  exercée sur chaque sommet (voir section "Forces mécaniques" 3.1.3);
3   Mettre à jour les positions de tous les sommets (voir section "Dynamique des cellules" 3.2.1);
4   if cycle_de_division then
5     Sélectionner  $N$  cellules pour entrer en mitose;
6   end
7   if cycle_mitose then
8     foreach cellule_en_mitose do
9       if cellule_atteint_sa_taille_double then
10        Diviser la cellule (voir section "Stratégies de division cellulaire" 3.2.2.1);
11        Mettre à jour les paramètres  $K$ ,  $\Lambda$ ,  $\Gamma$  et  $A^0$  des deux cellules filles;
12      else
13        Croître l'aire de préférence de la cellule (Croissance cellulaire)
14      end
15    end
16  end
17  if cycle_transitions_topologiques then
18    Si nécessaire, réorganiser le tissu grâce aux transitions (T1  $\rightarrow$  réorganisation des arêtes, T2  $\rightarrow$ 
    exclusion ou mort cellulaire, T3  $\rightarrow$  intersection cellulaire)(voir section
    "Changements topologiques" 3.2.3);
19  end
20 end

```

3.3 Normalisation des paramètres du modèle

Selon les études effectuées par Farhadifar et al.[9], l'énergie assignée à un tissu épithélial, où toutes les propriétés mécaniques des cellules sont identiques et égales à $K_\alpha = K$, $A_\alpha^0 = A^0$, $\Gamma_\alpha = \Gamma$ et $L_{i,j} = \Lambda$, peut être réduite à un système qui n'est dépendant que de deux variables; $\bar{\Gamma}$ et $\bar{\Lambda}$. Ces deux paramètres représentent respectivement la normalisation de la contractilité du périmètre de la cellule et celle de l'adhésion cellulaire. L'utilisation de $K \cdot (A^0)^2$ et $\sqrt{A^0}$, comme unité d'énergie et de longueur, et en divisant les deux côtés de l'équation (1) par $K \cdot (A^0)^2$, cela donne:

$$\frac{H}{K \cdot (A^0)^2} = \frac{1}{2} \sum_{\text{all cells } \alpha} \left(\frac{A_\alpha}{A^0} - 1\right)^2 + \frac{1}{2} \frac{\Gamma}{K \cdot A^0} \sum_{\text{all cells } \alpha} \left(\frac{L_\alpha}{\sqrt{A^0}}\right)^2 + \frac{\Lambda}{K \cdot (A^0)^{\frac{3}{2}}} \sum_{\text{all edges } e_{ij}} \frac{L_{i,j}}{\sqrt{A^0}}$$

Où:

$$\bar{H} = \frac{H}{K \cdot (A^0)^2}, \quad \bar{A}_\alpha = \frac{A_\alpha}{A^0}, \quad \bar{\Gamma} = \frac{\Gamma}{K \cdot A^0}, \quad \bar{L}_\alpha = \frac{L_\alpha}{\sqrt{A^0}}, \quad \bar{\Lambda} = \frac{\Lambda}{K \cdot (A^0)^{\frac{3}{2}}} \quad \text{et} \quad \bar{L}_{i,j} = \frac{L_{i,j}}{\sqrt{A^0}}.$$

Par conséquent, le système réduit, dépendant des variables $\bar{\Gamma}$ et $\bar{\Lambda}$, est égal à:

$$\bar{H} = \frac{1}{2} \sum_{\text{all cells } \alpha} (\bar{A}_\alpha - 1)^2 + \frac{1}{2} \bar{\Gamma} \sum_{\text{all cells } \alpha} (\bar{L}_\alpha)^2 + \bar{\Lambda} \sum_{\text{all edges } e_{ij}} \bar{L}_{i,j} \quad (20)$$

La force dans le système normalisé ci-dessus est donnée par: $\bar{F} = \frac{F}{K \cdot (A^0)^{\frac{3}{2}}}$

Étant donné que toutes les informations essentielles, par rapport à la modélisation numérique 2D d'un tissu épithélial, ont été présentées, dans la section suivante des modèles numériques 3D existants seront présentées.

4 Modélisation 3D d'un tissu épithélial

4.1 Du et al.

Dans cette section, une modélisation 3D du tissu épithélial est mise en évidence. Ce modèle a été créé en 2014 par Du et al.[7] lors d'une étude qui, à partir d'un modèle 2D, propose une représentation en trois dimensions. Grâce à cette caractéristique, il est possible de construire des formes complexes tridimensionnelles à partir d'une couche de cellules qui possède une description mécanique en deux dimensions, tout en ayant la complexité de calcul des modèles 2D. En plus de cela, cette étude met en avant l'impact provoqué par le flambement², "buckling" en anglais, et la réorganisation des cellules sur leur morphologie.

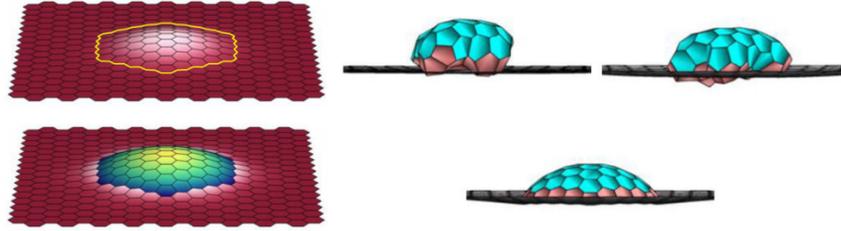


Figure 19: Simulation du flambement "Buckling", **source:** [7]

4.1.1 Modèle numérique

Le modèle utilisé, pour cette représentation 3D, est le modèle à sommets "vertex model" (décrit dans la section 3.1.1), où chaque cellule α du tissu est représentée par un polygone qui est constitué de sommets v_i reliés par des arêtes. La fonction d'énergie qui est associée à ce modèle est la suivante:

$$E = \sum_{\alpha} a_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_{\alpha} b_{\alpha} L_{\alpha}^2 + \sum_{\langle i,j \rangle} \sigma_{ij} \ell_{ij} + \sum_{\langle \alpha,\beta \rangle} c_{\alpha\beta} (-\hat{\mathbf{A}}_{\alpha} \cdot \hat{\mathbf{A}}_{\beta} + 1)$$

Lorsque certaines variables sont substituées de la manière suivante:

$$E = H; \quad a_{\alpha} = K_{\alpha}; \quad b_{\alpha} = \Gamma_{\alpha}; \quad \sigma_{ij} = \Lambda_{ij}; \quad \ell_{ij} = L_{ij} ,$$

la fonction d'énergie devient:

$$H = \sum_{\alpha} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_{\alpha} \Gamma_{\alpha} L_{\alpha}^2 + \sum_{\langle i,j \rangle} \Lambda_{i,j} L_{i,j} + \sum_{\langle \alpha,\beta \rangle} c_{\alpha\beta} (-\hat{\mathbf{A}}_{\alpha} \cdot \hat{\mathbf{A}}_{\beta} + 1) \quad (21)$$

Si cette fonction d'énergie est comparée à la fonction d'énergie proposée par Farahdifar et al. (Equ. 1 , notée ci-dessous):

$$H = \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0)^2 + \sum_{\text{all cells } \alpha} \frac{1}{2} \Gamma_{\alpha} L_{\alpha}^2 + \sum_{\text{all edges } e_{ij}} \Lambda_{i,j} L_{i,j}$$

Il peut être remarqué que ces deux fonctions sont très semblables. La seule différence qui caractérise cette nouvelle fonction d'énergie, par rapport à celle de Farahdifar et al., est l'effacement du facteur $\frac{1}{2}$ dans la première et la deuxième composante de l'équation, ainsi que la proposition d'un quatrième terme. Le premier terme de l'énergie représente **l'élasticité de l'aire**, le deuxième concerne **la contractilité du périmètre** et le troisième correspond à la **"line tension"** exercée tout au long des jonctions cellulaires. Une description

²Phénomène d'instabilité d'une structure subissant une compression et qui tend à se déformer dans une direction perpendiculaire à l'axe de compression

détaillée de ces termes est mise en évidence dans la section 3.1.1. En ce qui concerne le quatrième terme, il s'agit d'une **force qui résiste à la flexion** de la couche épithéliale. Il est premièrement composé par un coefficient de pliage $c_{\alpha\beta}$, où les indices α et β correspondent aux cellules partageant une même arête, et, deuxièmement, par deux vecteurs unitaires normaux aux surfaces apicales des cellules, notés $\hat{\mathbf{A}}_\alpha$ et $\hat{\mathbf{A}}_\beta$. C'est ce dernier terme qui donnera les effets 3D. Il faut noter que dans une représentation 2D, la valeur de $\hat{\mathbf{A}}_\alpha \cdot \hat{\mathbf{A}}_\beta$ vaut toujours 1, ce qui annule ce dernier terme de l'équation de l'énergie. De plus, ce terme est fréquemment utilisé dans les modèles décrivant la courbure des membranes fines [37]. Une bonne partie de l'analyse faite dans la section 3, "modélisation 2D d'un tissu épithélial", sera réutilisée dans cette section, dans le but de mieux se concentrer sur les différences qui ont été apportées.

4.1.2 Énergie du tissu en fonction des coordonnées des sommets

Comme cela a été fait pour la modélisation 2D, il est utile de commencer par écrire la fonction d'énergie en fonction des coordonnées des sommets constituant le tissu épithélial. Tout d'abord, la **longueur d'une arête** $L_{i,j}$, qui sépare le sommet v_i du sommet v_j , vaut:

$$L_{i,j} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2} \quad (22)$$

Ensuite, le **périmètre de la cellule** L_α est déterminé par la somme des arêtes dont la cellule est composée:

$$L_\alpha = \sum_{\forall v_i \in \alpha} \sqrt{(x_i - x_{\alpha_{i+1}})^2 + (y_i - y_{\alpha_{i+1}})^2 + (z_i - z_{\alpha_{i+1}})^2} \quad (23)$$

En ce qui concerne l'**aire de la cellule** A_α , elle est déterminée par la somme des aires des triangles A_\blacktriangle , qui la constituent (voir Fig. 10). La méthode de triangulation appliquée dans le modèle 2D, qui permet de déterminer l'aire d'un triangle A_\blacktriangle de la cellule, reste valable. À la différence, cette fois-ci, que la composante "z" est prise en considération. Par conséquent, l'aire d'un triangle, dépendant des trois coordonnées x, y, z, notée ($A_{\blacktriangle_{xyz}}$), donne:

$$A_{\blacktriangle_{xyz}(v_i, v_{\alpha_{i+1}}, c_\alpha)} = \frac{1}{2} \|(v_i - v_{c_\alpha}) \wedge (v_{\alpha_{i+1}} - v_{c_\alpha})\|$$

Finalement, pour obtenir l'aire de la cellule, il faut additionner l'aire de tous ses triangles, ce qui donne:

$$A_\alpha = \sum_{\forall v_i \in \alpha} \frac{1}{2} \|(v_i - v_{c_\alpha}) \wedge (v_{\alpha_{i+1}} - v_{c_\alpha})\| \quad (24)$$

Il est important de remarquer que dans l'étude effectuée par Du et al.[7], une simplification a été introduite lors du calcul de l'aire d'une cellule. En supposant que les sommets définissant une cellule sont approximativement coplanaires, alors l'aire d'une cellule dans l'espace 3D peut être approximée par:

$$A_\alpha = \sum_{\forall v_i \in \alpha} \frac{1}{2} \|(v_i - v_{c_\alpha}) \wedge (v_{\alpha_{i+1}} - v_{c_\alpha})\| \approx \left\| \sum_{\forall v_i \in \alpha} \frac{1}{2} (v_i - v_{c_\alpha}) \wedge (v_{\alpha_{i+1}} - v_{c_\alpha}) \right\| \quad (25)$$

Cette approximation est utile car maintenant l'équation (25) ne dépend pas du centre de la cellule " v_{c_α} ". C'est-à-dire que cette dernière équation ne dépend pas de la triangulation et v_{c_α} peut être remplacé par l'origine du système de coordonnées. Une fois que v_{c_α} est remplacé par 0, tout d'abord, le **vecteur** perpendiculaire à l'aire de la cellule peut être déterminé par:

$$\vec{A}_\alpha = \frac{1}{2} \sum_{\forall v_i \in \alpha} (v_i \wedge v_{\alpha_{i+1}}) = \frac{1}{2} \cdot \sum_{\forall v_i \in \alpha} \begin{bmatrix} y_i z_{\alpha_{i+1}} - z_i y_{\alpha_{i+1}} \\ z_i x_{\alpha_{i+1}} - x_i z_{\alpha_{i+1}} \\ x_i y_{\alpha_{i+1}} - y_i x_{\alpha_{i+1}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_\alpha^1 \\ A_\alpha^2 \\ A_\alpha^3 \end{bmatrix} \quad (26)$$

où A_α^k , avec $k \in \{1, 2, 3\}$, est la k-ième composante du vecteur \vec{A}_α . Ensuite, selon l'équation (25), l'aire de la cellule vaut:

$$A_\alpha \approx \left(\sum_{k=1}^3 (A_\alpha^k)^2 \right)^{\frac{1}{2}} = \left(\frac{1}{2} \cdot \sum_{\forall v_i \in \alpha} ((y_i z_{\alpha_{i+1}} - z_i y_{\alpha_{i+1}})^2 + (z_i x_{\alpha_{i+1}} - x_i z_{\alpha_{i+1}})^2 + (x_i y_{\alpha_{i+1}} - y_i x_{\alpha_{i+1}})^2) \right)^{\frac{1}{2}} \quad (27)$$

Cette indépendance de la triangulation est basée sur le **Théorème de Stokes** et elle est démontrée dans les documents supplémentaires associés à cette étude[7]. Une description plus détaillée de la réécriture de ces trois termes, mais pour un modèle 2D, a été décrite dans la section 3.1.2. Ces informations ont été réutilisées pour étendre l'analyse à un modèle 3D.

Finalement, dans le cas de la dernière expression, qui **résiste à la flexion** du tissu épithélial:

$$\sum_{\langle \alpha, \beta \rangle} c_{\alpha\beta} (-\hat{\mathbf{A}}_\alpha \cdot \hat{\mathbf{A}}_\beta + 1)$$

Grâce au vecteur perpendiculaire à la surface de la cellule (équation 26) et l'aire de la cellule (équation 27), il est simple de définir le vecteur unitaire normal à la surface de la cellule α qui est noté $\hat{\mathbf{A}}_\alpha$:

$$\hat{\mathbf{A}}_\alpha = \frac{\vec{A}_\alpha}{\|\vec{A}_\alpha\|} = \frac{\vec{A}_\alpha}{A_\alpha}$$

Cette même procédure est appliquée pour la cellule voisine β . Une fois que les deux termes ($\hat{\mathbf{A}}_\alpha$, $\hat{\mathbf{A}}_\beta$) sont connus, il est possible de calculer le produit scalaire, entre ces deux vecteurs unitaires normaux. Une fois que le produit scalaire a été calculé, il faut ajouter les valeurs manquantes à la dernière expression. Par conséquent ce dernier terme peut être écrit en fonction des coordonnées des sommets par:

$$\sum_{\langle \alpha, \beta \rangle} c_{\alpha\beta} (-\hat{\mathbf{A}}_\alpha \cdot \hat{\mathbf{A}}_\beta + 1) = \sum_{\langle \alpha, \beta \rangle} c_{\alpha\beta} \left(-\frac{1}{A_\alpha A_\beta} \cdot \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) + 1 \right) \quad (28)$$

Une fois que ces quatre termes sont écrits en fonction des coordonnées des sommets, équations (22, 23, 27, 28), l'énergie H vaut:

$$\begin{aligned} H = \sum_{\alpha} K_\alpha & \left(\left(\frac{1}{2} \cdot \sum_{\forall v_i \in \alpha} ((y_i z_{\alpha_{i+1}} - z_i y_{\alpha_{i+1}})^2 + (z_i x_{\alpha_{i+1}} - x_i z_{\alpha_{i+1}})^2 + (x_i y_{\alpha_{i+1}} - y_i x_{\alpha_{i+1}})^2) \right)^{\frac{1}{2}} - A_\alpha^0 \right)^2 \\ & + \sum_{\text{all cells } \alpha} \Gamma_\alpha \left(\sum_{\forall v_i \in \alpha} \sqrt{(x_i - x_{\alpha_{i+1}})^2 + (y_i - y_{\alpha_{i+1}})^2 + (z_i - z_{\alpha_{i+1}})^2} \right)^2 \\ & + \sum_{\text{all edges } e_{ij}} \Lambda_{i,j} \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2} \\ & + \sum_{\langle \alpha, \beta \rangle} c_{\alpha\beta} \left(-\frac{1}{A_\alpha \cdot A_\beta} \cdot \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) + 1 \right) \end{aligned} \quad (29)$$

4.1.3 Forces mécaniques

Comme il a été mis en évidence dans la modélisation 2D, la force \mathbf{F}_i , exercée sur un sommet v_i localisé à la position $\mathbf{r}_i = \langle x_i, y_i \rangle$, est déterminée par le gradient négatif de l'énergie:

$$\mathbf{F}_i = -\frac{dH}{d\mathbf{r}_i}$$

Étant donné que la fonction d'énergie est dépendante de quatre termes, il est possible de trouver la force totale qui s'applique sur un sommet v_i grâce à:

$$\mathbf{F}_i = \sum_{\alpha} \mathbf{F}_{i,\alpha}^A + \sum_{\alpha} \mathbf{F}_{i,\alpha}^L + \sum_{\langle i,j \rangle} \mathbf{F}_i^{\langle i,j \rangle} + \sum_{\langle \alpha,\beta \rangle} \mathbf{F}_i^c + \mathbf{F}_i^{ext} \quad (30)$$

où le premier et deuxième terme représentent la force contribué par les facteurs comme l'aire "A" et le périmètre "L" de la cellule "α". Ensuite, la troisième expression correspond à la force de traction, appelée "line tension", qui est exercée tout au long des jonctions $\langle i,j \rangle$ des cellules et qui séparent les sommets v_i et v_j . Le quatrième terme désigne la force provoquée par l'énergie de flexion entre n'importe quelle couple de cellules adhérentes $\langle \alpha,\beta \rangle$. Finalement, un dernier terme a été ajouté, \mathbf{F}_i^{ext} , qui désigne toute autre force externe appliquée au sommet v_i comme, par exemple, des forces qui simulent le contact avec une surface extérieure ou des forces extérieures de traction qui provoquent des étirements du tissu.

Détermination des forces

Dans cette section, chaque terme de l'équation (30) sera calculé de manière séparée. Tout d'abord, la **force contribué par l'adhésion cellulaire** au point \mathbf{r}_i est déterminée par:

$$\sum_{\langle i,j \rangle} \mathbf{F}_i^{\langle i,j \rangle} = - \sum_{\text{all edges } e_{ij}} A_{i,j} \left(\frac{dL_{i,j}}{d\mathbf{r}_i} \right) = - \sum_{\text{all edges } e_{ij}} A_{i,j} \left\langle \frac{x_i - x_j}{L_{i,j}}, \frac{y_i - y_j}{L_{i,j}}, \frac{z_i - z_j}{L_{i,j}} \right\rangle \quad (31)$$

Ensuite, la **force contribué par le périmètre de la cellule** L_{α} au point \mathbf{r}_i est donnée par:

$$\sum_{\alpha} \mathbf{F}_{i,\alpha}^L = - \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} 2\Gamma_{\alpha} L_{\alpha} \left(\frac{dL_{\alpha}}{d\mathbf{r}_i} \right)$$

$$\sum_{\alpha} \mathbf{F}_{i,\alpha}^L = - \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} 2\Gamma_{\alpha} L_{\alpha} \left\langle \frac{x_i - x_{\alpha_{i+1}}}{L_{i,\alpha_{i+1}}} + \frac{x_i - x_{\alpha_{i-1}}}{L_{\alpha_{i-1},i}}, \frac{y_i - y_{\alpha_{i+1}}}{L_{i,\alpha_{i+1}}} + \frac{y_i - y_{\alpha_{i-1}}}{L_{\alpha_{i-1},i}}, \frac{z_i - z_{\alpha_{i+1}}}{L_{i,\alpha_{i+1}}} + \frac{z_i - z_{\alpha_{i-1}}}{L_{\alpha_{i-1},i}} \right\rangle \quad (32)$$

Des informations plus détaillées par rapport aux deux calculs ci-dessus ont déjà été présentés dans la section 3.1.3. Il existe une légère différence entre les forces, ci-dessus, et celles présentées dans la modélisation 2D. Cette dissemblance se fait au niveau du terme caractérisant la force contribué par le périmètre cellulaire, car un facteur de deux a été ajouté à ce terme. C'est-à-dire que par rapport au modèle, proposé par Farahdifar et al.[9] ou Merzouki et al.[27], le terme de Du et al.[7] apportera deux fois plus en force que dans ces deux derniers modèles. En ce qui concerne **la force contribué par l'élasticité de l'aire de la cellule** sur le point \mathbf{r}_i , elle est définie par :

$$\sum_{\alpha} \mathbf{F}_{i,\alpha}^A = - \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} 2 \cdot K_{\alpha} (A_{\alpha} - A_{\alpha}^0) \left(\frac{dA_{\alpha}}{d\mathbf{r}_i} \right) \quad (33)$$

où la dérivée de l'aire de la cellule A_{α} , équation (27), par rapport au point \mathbf{r}_i donne:

$$\frac{dA_{\alpha}}{d\mathbf{r}_i} = \sum_{k=1}^3 \frac{\cancel{2} \cdot A_{\alpha}^k}{\cancel{2} \cdot \left(\sum_{k=1}^3 (A_{\alpha}^k)^2 \right)^{\frac{1}{2}}} \cdot \frac{dA_{\alpha}^k}{d\mathbf{r}_i} = \frac{1}{A_{\alpha}} \sum_{k=1}^3 A_{\alpha}^k \cdot \frac{dA_{\alpha}^k}{d\mathbf{r}_i} \quad (34)$$

Ensuite, le calcul du terme $\frac{dA_{\alpha}^k}{d\mathbf{r}_i}$ est facile à identifier grâce à l'équation (26):

$$\vec{A}_{\alpha} = \frac{1}{2} \cdot \begin{bmatrix} y_i z_{\alpha_{i+1}} - z_i y_{\alpha_{i+1}} + \dots + y_{\alpha_{i-1}} z_i - z_{\alpha_{i-1}} y_i \\ z_i x_{\alpha_{i+1}} - x_i z_{\alpha_{i+1}} + \dots + z_{\alpha_{i-1}} x_i - x_{\alpha_{i-1}} z_i \\ x_i y_{\alpha_{i+1}} - y_i x_{\alpha_{i+1}} + \dots + x_{\alpha_{i-1}} y_i - y_{\alpha_{i-1}} x_i \end{bmatrix}$$

Lorsque la dérivée de \vec{A}_{α} , par rapport aux coordonnées x, y, et z, est calculée, cela donne:

$$\frac{d\vec{A}_\alpha}{dx_i} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} 0 \\ z_{\alpha_{i-1}} - z_{\alpha_{i+1}} \\ y_{\alpha_{i+1}} - y_{\alpha_{i-1}} \end{bmatrix}; \quad \frac{d\vec{A}_\alpha}{dy_i} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} z_{\alpha_{i+1}} - z_{\alpha_{i-1}} \\ 0 \\ x_{\alpha_{i-1}} - x_{\alpha_{i+1}} \end{bmatrix}; \quad \frac{d\vec{A}_\alpha}{dz_i} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} y_{\alpha_{i-1}} - y_{\alpha_{i+1}} \\ x_{\alpha_{i+1}} - x_{\alpha_{i-1}} \\ 0 \end{bmatrix}$$

Par conséquent, il peut être conclu que:

$$\frac{dA_\alpha^k}{d\mathbf{r}_i} = \frac{1}{2}(v_{\alpha_{i-1}} - v_{\alpha_{i+1}}) \wedge \mathbf{e}^k \quad (35)$$

où \mathbf{e}^k est un vecteur unitaire dans la direction k-ième.

Lorsque les équations (34, 35) sont mises ensemble, le terme final calculant la force contribué par l'élasticité de l'aire de la cellule, est défini par:

$$\sum_{\alpha} \mathbf{F}_{i,\alpha}^A = - \sum_{\text{cell } \alpha \text{ contains } v_i} 2K_\alpha (A_\alpha - A_\alpha^0) \cdot \left(\frac{1}{A_\alpha} \sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot \frac{1}{2}(v_{\alpha_{i-1}} - v_{\alpha_{i+1}}) \wedge \mathbf{e}^k \right) \quad (36)$$

En ce qui concerne la **force qui résiste à la flexion** de la couche épithéliale, elle est déterminée par:

$$\sum_{\langle \alpha, \beta \rangle} \mathbf{F}_i^c = \sum_{\langle \alpha, \beta \rangle \text{ contains } v_i} c_{\alpha\beta} \cdot \frac{d}{d\mathbf{r}_i} \left(\frac{1}{A_\alpha \cdot A_\beta} \cdot \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) \right)$$

où la dérivée par rapport au point \mathbf{r}_i donne:

$$\sum_{\langle \alpha, \beta \rangle} \mathbf{F}_i^c = \sum_{\langle \alpha, \beta \rangle \text{ contains } v_i} c_{\alpha\beta} \cdot \left(- \frac{\frac{d}{d\mathbf{r}_i}(A_\alpha) \cdot A_\beta + A_\alpha \cdot \frac{d}{d\mathbf{r}_i}(A_\beta)}{(A_\alpha \cdot A_\beta)^2} \cdot \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) + \frac{1}{A_\alpha \cdot A_\beta} \cdot \frac{d}{d\mathbf{r}_i} \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) \right) \quad (37)$$

Remarque: Le détail du calcul ci-dessus se trouve dans la section "Annexe A" de ce document.

Du et al.[7], pour simuler le flambement, ajoute une **force externe** \mathbf{F}_i^{ext} qui concerne une pression contribuant à réaliser les simulations 3D, elle est définie par:

$$\mathbf{F}_i^{ext} = \mathbf{F}_i^P = \sum_j P \frac{1}{n_j} A_{\alpha_j} \hat{\mathbf{A}}_{\alpha_j} \quad (38)$$

où la somme sur "j" indique la somme sur les cellules voisines contenant le sommet "i" en question. "P" est une constante représentant une pression exercée sur ce sommet, et "n_j" correspond au nombre de jonctions de la cellule voisine "j". Finalement, A_{α_j} et $\hat{\mathbf{A}}_{\alpha_j}$ représentent respectivement l'aire de la cellule "j" et le vecteur unitaire normal qui est perpendiculaire à la surface de la cellule. Ce dernier terme met en évidence le fait que la pression exercée sur une cellule est distribuée de manière équitable entre tous les sommets qui la constituent. Des informations supplémentaires par rapport à cette force sont mises en évidence dans la thèse de Du [6].

Finalement, une fois que toutes les différentes forces s'appliquant sur un sommet v_i sont déterminées, équations (31, 32, 36, 37 et 38), il est alors possible de calculer la force totale, qui s'applique sur ce dernier (équation 30), et ainsi de déterminer la trajectoire de tous les sommets constituant le tissu épithélial. Il faut tenir compte que lorsqu'un bord se retrécit jusqu'à la longueur zéro, alors les équations précédentes deviennent indéfinies. Dans ce cas, la connectivité des cellules doit être modifiée grâce à certaines transformations topologiques qui ont été mise en évidence dans la section 3.2.3.

Conditions au bord du tissu

Dans ce modèle, il est important d'avoir une frontière qui permet de différencier la zone du tissu épithélial, qui sera influencée par le flambement, de celle qui doit rester stable. Par conséquent, des conditions, au niveau des sommets des cellules se trouvant sur cette frontière, doivent être appliquées. Dans la figure "Fig. 19", cette frontière est mise en évidence par une ligne jaune. Étant donné que ces cellules, situées aux bords, sont toujours plates, le paramètre représentant la force de flexion appliquée sur le tissu a été enlevé. C'est-à-dire que le paramètre de pliage $c_{\alpha\beta}$ est égal à zéro pour ces cellules périphériques.

Dans cette section, une modélisation numérique 3D du tissu épithélial, créée par Du et al.[7], a été mise en évidence. Elle permet de simuler des formes complexes tridimensionnelles tout en ayant la complexité de calcul des modèles 2D. Dans la section suivante, une deuxième modélisation numérique sera présentée, laquelle est entièrement définie dans un espace 3D.

4.2 Bielmeier et al.

En 2016, Bielmeier et al.[4] démontrent, dans leur étude, que la contractilité actomyosine au niveau des cellules épithéliales entraîne l'élimination, la séparation des cellules et la formation de kystes. C'est-à-dire que ces kystes n'apparaissent pas à cause des caractéristiques biologiques spécifiques de certaines cellules, mais à cause d'une juxtaposition des deux populations de cellules qui se déplacent dans des directions opposées. Le modèle utilisé dans cette étude est considéré, par les auteurs, comme une généralisation du modèle 2D proposé par Farahdifar et al.[9], car il prend en considération la surface apicale et basale des cellules modélisées en 2D, reliées ensemble. Cela permet ainsi au tissu de se déformer en 3D.

4.2.1 Modèle numérique

Le modèle utilisé est le "vertex model", (décrit dans la section 3.1.1), qui est constitué d'un ensemble de sommets. L'ensemble de sommets associés à la surface apicale de l'épithélium, ainsi que ceux associés à la surface basale, sont notés respectivement par \mathbf{x}_a et \mathbf{x}_b . Ces sommets sont interconnectés, formant un réseau des liaisons apicales, basales et latérales qui représentent, par la suite, les contours d'une cellule. Pour que cette interconnexion des sommets se fasse de manière correcte, il faut que la topologie des sommets de la surface apicale et basale soit identique. Pour être plus formel, une cellule α est représentée par un ensemble M de sommets apicaux $\mathbf{x}_a^{\alpha,i}$ et basaux $\mathbf{x}_b^{\alpha,i}$ ($i = 1..M$) reliés avec leur liens respectifs. Étant donné que les sommets constituant une surface ne sont pas nécessairement coplanaires, alors la surface entourant la cellule doit être déterminée. Chaque côté ou **interface** k de la cellule est défini par un sous-ensemble de sommets notés $\mathbf{x}_1^k, \dots, \mathbf{x}_N^k$. La ligne de contour C , de l'interface k , est alors donnée par le chemin ($\mathbf{x}_1^k \rightarrow \mathbf{x}_2^k \dots \mathbf{x}_N^k \rightarrow \mathbf{x}_1^k$) et son centre de masse associé \mathbf{c}^k est défini par:

$$\mathbf{c}^k = \frac{1}{L} \int_C r(s) ds = \frac{1}{\sum_i \|\mathbf{x}_i^k - \mathbf{x}_{i+1}^k\|} \cdot \sum_i \|\mathbf{x}_i^k - \mathbf{x}_{i+1}^k\| \cdot \frac{\mathbf{x}_i^k + \mathbf{x}_{i+1}^k}{2}, \quad (39)$$

où $\mathbf{r}(s)$ est un vecteur qui pointe sur le contour C , s est une coordonnée euclidienne allant le long du contour C , et la somme sur tous les sommets i, j est effectuée sur les sommets appartenant à l'interface k . Ensuite, grâce au centre de masse \mathbf{c}^k , il est possible de faire de la triangulation en reliant ce point \mathbf{c}^k à toutes les paires voisines de sommets appartenant à l'interface k . C'est-à-dire que chaque cellule est délimitée par un ensemble de triangles planaires "Fig. 20" et cette triangulation est utilisée pour calculer le volume, ainsi que l'aire de la surface apicale, basale et latérale des cellules.

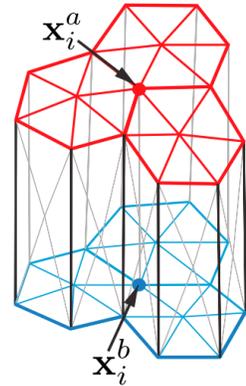


Figure 20: Triangulation des interfaces cellulaires, **source**: [4]

Equilibre mécanique

Toutes les informations importantes concernant l'énergie W associée au "vertex model", la détermination des forces appliquées à un sommet i et l'état d'équilibre du système, sont mises en évidence dans la figure ("Fig. 21").

$$\begin{array}{c}
 \mathbf{A} \quad \text{Volume Control} \quad \text{Surface Tension} \quad \text{Line Tension} \quad \text{ECM Attachment} \quad \text{Tissue compression} \\
 W = \underbrace{\sum_{\alpha} -P_{\alpha} V_{\alpha}}_{W_i} + \underbrace{\sum_k T_k A_k + \sum_{ij} \Lambda_{ij} l_{ij}}_{W_i} + \underbrace{\sum_{\text{basal } i} \frac{k_i}{2} (z_i - z^{\text{ECM}})^2 - T_{\text{ext}} A^{\text{tot}}}_{W_e}
 \end{array}$$

Force on vertex i

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial W}{\partial \mathbf{x}_i}$$

Equilibrium

$$\mathbf{F}_i = 0 \text{ for all } i$$

Figure 21: Fonction d'énergie proposée par Bielmeier et al., **source**: [4]

Le premier terme **contrôle le volume cellulaire**. Il est composé par le volume de la cellule α , noté V_{α} , et un paramètre représentant la pression intracellulaire P_{α} qui contraint le volume de la cellule. Par exemple, les cellules ont tendance à avoir un volume de préférence. Cela veut dire que le paramètre P_{α} représente la déviation du volume d'une cellule par rapport au volume de préférence:

$$P_{\alpha} = -K_{\alpha}(V_{\alpha} - V_{\alpha}^0), \quad (40)$$

où V_{α}^0 désigne le volume de préférence et K_{α} est le module d'élasticité isostatique³ (bulk modulus en anglais). Le deuxième terme détermine la tension exercée sur les surfaces ou interfaces d'une cellule. Ce terme est constitué par l'aire de l'interface k de la cellule, notée A_k , et un paramètre T_k qui représente la tension T exercée sur l'interface k . La troisième expression exprime l'adhésion cellulaire entre les cellules du tissu. Elle est formée par un paramètre $\Lambda_{i,j}$ qui représente la "line tension" exercée sur l'arête (i, j) et sa longueur, $l_{i,j}$, qui separe le sommet i du sommet j . En ce qui concerne le quatrième terme, il représente l'attachement du pôle basal de la cellule à la matrice extracellulaire (ECM)⁴, ainsi que la résistance d'une déformation, dans l'axe z , des sommets basaux i par rapport à un plan de référence z^{ECM} . La matrice extracellulaire est considérée comme une surface plane, qui est située à l'axe $z = 0$. De plus, il faut noter que l'attachement, k_i , est différent de zéro pour les sommets se trouvant dans la face basale de la cellule. Finalement, le dernier terme fait référence à certaines forces externes T_{ext} , qui provoquent une compression au niveau de la surface totale A^{tot} du tissu. Selon les données expérimentales, $T_{\text{ext}} < 0$.

4.2.2 Forces mécaniques

Dû aux forces appliquées sur un sommet du tissu, ce dernier bougera dans une direction plutôt que dans une autre. Comme il a été vu dans les sections précédentes, ces forces dérivent du travail W exercé sur ces sommets. Les auteurs, comme il est mis en avant dans la figure "Fig. 21", identifient dans leur modèle 3D deux types de forces. Le premier type concerne la force exercée par les tensions internes du tissu épithélial, notée δW_i , et le deuxième type concerne la force provoquée par des contraintes mécaniques externes, notée δW_e . Par conséquent, lorsque ces deux contributions sont mises ensemble, la force totale appliquée sur le tissu épithélial est donnée par:

³Une compression isostatique est l'exercice d'une pression isotrope. C'est-à-dire qui a la même valeur dans toutes les directions.

⁴Désigne l'ensemble de macromolécules extracellulaires du tissu conjonctif et des autres tissus.

$$\delta W = \delta W_i + \delta W_e \quad (41)$$

dont les forces internes du tissu sont déterminées par l'expression:

$$\delta W_i = \sum_k T_k \delta A_k + \sum_{i,j} A_{ij} \delta l_{ij} - \sum_\alpha P_\alpha \delta V_\alpha \quad (42)$$

où δA_k , δl_{ij} et V_α correspondent respectivement à la dérivée de l'aire, de la longueur et du volume d'une cellule, et dont les forces externes sont caractérisées par:

$$\delta W_e = \sum_v k_v x_v \delta x_v - T_{ext} \delta A^{tot}, \quad (43)$$

où la plus proche distance d'un sommet v , par rapport à la matrice extracellulaire ECM, est notée x_v , et que sa dérivée est notée par δx_v . Ensuite, le paramètre d'attachement entre le sommet v et l'ECM est noté k_v . Finalement, δA^{tot} est la dérivée de l'aire totale du tissu. Étant donnée que ces deux types de forces, internes et externes, sont appliquées sur les sommets v_i se trouvant à la position \mathbf{x}_i de la cellule, alors la force exercée sur ce sommet est déterminée par le gradient négatif de l'énergie par rapport à la position \mathbf{x}_i des sommets. Par conséquent:

$$\mathbf{F}_i = -\frac{dW}{d\mathbf{x}_i} \quad (44)$$

Comme les centres de masses des surfaces sont pris en compte (équation 39), alors ils doivent également être considérés lors du calcul des forces agissant sur les sommets. Il faut donc savoir que l'équation (41) est une fonction dépendante des sommets et des centres des masses $\delta \bar{W}(\mathbf{x}_i, \mathbf{c}_i)$. Ensuite, étant donné que les centres des masses sont dépendants des positions des sommets, alors le terme représentant l'énergie, ou le travail effectué de l'équation (44), peut être exprimé par:

$$\delta W(\mathbf{x}_i) = \delta \bar{W}(\mathbf{x}_i, \mathbf{c}_k(\mathbf{x}_i)) \quad (45)$$

Ce qui permet de trouver la force appliquée sur n'importe quel sommet i par:

$$\mathbf{F}_i = -\frac{d\bar{W}}{d\mathbf{x}_i} - \sum_{k=1}^M \frac{d\bar{W}}{d\mathbf{c}^k} \frac{d\mathbf{c}^k}{d\mathbf{x}_i} \quad (46)$$

où M , dans l'expression (46), est l'ensemble de centres de masses "sommets" des interfaces de la cellule.

Finalement, l'équilibre du tissu est trouvé lorsque la force, sur tous les sommets i constituant le tissu, est égale à zéro.

Aspects numériques du calcul de l'aire et du volume d'une cellule

Comme il a été énoncé dans les sections précédentes, l'aire d'une cellule prend en compte les centres de masses de chaque interface k et ceux-ci sont notés \mathbf{c}^k . L'aire de la cellule α est égale à la somme des aires des interfaces:

$$A_\alpha = \sum_{k=1}^{n_S} A_k \quad (47)$$

où n_S correspond au nombre d'interfaces de la cellule α . Ensuite, l'aire de l'interface k , notée A_k , est déterminée par la somme des aires de tous les triangles qui la composent (Fig. 20):

$$A_k = \sum_{i=0}^n |\vec{A}_i^k| \quad (48)$$

$$\vec{A}_i^k = \frac{1}{2} \left((\mathbf{x}_i^k - \mathbf{c}^k) \wedge (\mathbf{x}_{i+1}^k - \mathbf{c}^k) \right)$$

où n et \mathbf{c}^k correspondent respectivement au nombre de sommets appartenant à l'interface ' k ' et à son centre de masse qui est déterminé par l'équation (39). Ensuite, le volume d'une cellule peut être calculé par:

$$V_\alpha = \sum_{k=0}^{n_S} V_k \quad (49)$$

$$V_k = \sum_{i=0}^n \frac{1}{3} \bar{A}_i^k \cdot \mathbf{c}^k$$

où V_k est égal au volume signé, "signed volume" en anglais, d'un tétraèdre ayant les sous-éléments triangulaires comme base et l'origine du système de coordonnées comme apex.⁵ Finalement, le volume de la cellule V_α est calculé en additionnant les volumes signés V_k de toutes les interfaces de la cellule. Grâce à ces informations, il est possible de déterminer la force contribué par l'élasticité de l'aire de cellule et la compressibilité⁶ du volume cellulaire sur un sommet \mathbf{x}_i . Ces deux calculs sont détaillés dans la section Annexe B. De plus, il est important de remarquer que le calcul du volume cellulaire, présenté antérieurement, a été inspiré de l'étude effectuée par Misra et al.[28](2016). Cependant, d'autres techniques pour calculer le volume sont décrites dans [40], [20], [21].

4.2.3 Transitions topologiques

Dans la section 3.2.2, une description détaillée des transitions topologiques, qui peuvent avoir lieu lors d'une relaxation du tissu épithélial, a été mise en évidence. En ce qui concerne cette étude, la seule transition utilisée est celle connue comme "T1 swap", qui réalise une réorganisation des arêtes provoquant ainsi une modification du voisinage cellulaire. La différence entre la transition T1, expliquée dans la section 3.2.2 et celle proposée par Bielmeier et al, est que cette dernière se fait simultanément au niveau de la surface basale et apicale. Par conséquent, comme il est possible de voir sur la Fig. 22, lorsque les longueurs des arêtes, l_a du pôle apical et l_b du pôle basal séparant la première cellule de la troisième, sont plus petites qu'un seuil l^{T1} représentant la plus petite distance requise entre une arête "e", alors cette arête "e" est rétrécie en un seul sommet connectant les quatre cellules. Ensuite, ce sommet peut être remplacé par une nouvelle arête reliant les cellules une et trois, qui ne l'étaient pas antérieurement. Pour décider si cette dernière transition peut avoir lieu, il faut créer une arête hypothétique $e^{1,3}$, qui va dans la direction des centres de masses de deux autres cellules, c'est-à-dire, les cellules deux et quatre. Les centres de masse de la surface apicale et basale de la cellule α sont notés respectivement \mathbf{M}_a^α et \mathbf{M}_b^α . En ce qui concerne les forces, \mathbf{F}_a^2 et \mathbf{F}_a^4 correspondent aux forces agissant sur les sommets apicaux de l'arête hypothétique e , qui font partie des cellules deux et quatre. La même chose se produit pour les forces \mathbf{F}_b^2 et \mathbf{F}_b^4 mais au niveau des sommets basaux. Les forces séparant l'arête hypothétique $e^{1,3}$ sont données par la projection de la force sur la direction d'ouverture:

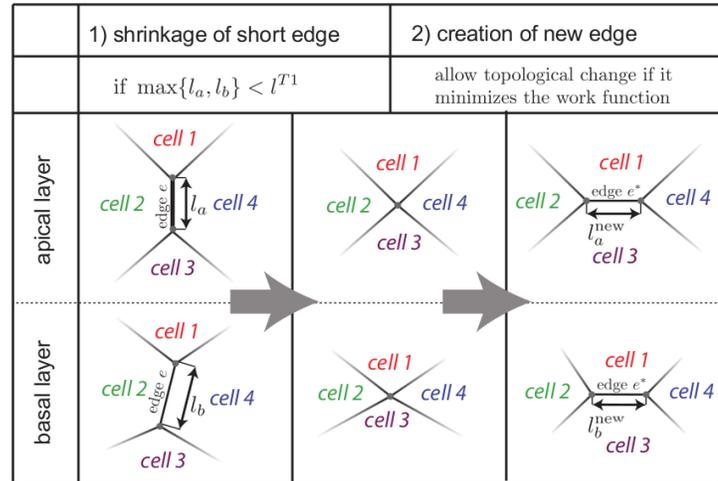


Figure 22: Transition T1 dans le modèle 3D de Bielmeier et al., **source:** [4] Matériel supplémentaire

⁵Nom du sommet le plus élevé, en principe il est opposé à la base.

⁶Il s'agit d'une caractéristique d'un corps, définissant le changement relatif de son volume suite à une pression appliquée.

$$f_a^{1,3} = (\mathbf{F}_a^2 - \mathbf{F}_a^4) \cdot \frac{\mathbf{M}_a^2 - \mathbf{M}_a^4}{\|\mathbf{M}_a^2 - \mathbf{M}_a^4\|} \quad (50)$$

$$f_b^{1,3} = (\mathbf{F}_b^2 - \mathbf{F}_b^4) \cdot \frac{\mathbf{M}_a^2 - \mathbf{M}_a^4}{\|\mathbf{M}_a^2 - \mathbf{M}_a^4\|} \quad (51)$$

$$f^{1,3} = f_a^{1,3} + f_b^{1,3} \quad (52)$$

L'arête hypothétique $e^{1,3}$ est autorisée si $f_a^{1,3} > 0$, et $f_b^{1,3} > 0$. Il est assigné à cette nouvelle arête une nouvelle longueur apicale l_a^{new} , également dans la face basale l_b^{new} . Il faut bien tenir compte que cette dernière topologie n'aurait pas eu lieu si l'autorisation n'aurait pas été permise. C'est-à-dire que la topologie précédente, où toutes les cellules étaient reliées à un seul sommet, n'aurait pas été modifiée. Dans cette étude, la minimisation de la fonction d'énergie, dans le but de trouver son équilibre, est réalisée grâce à la variante de Polak-Ribière de l'algorithme du gradient conjugué. Une implémentation numérique de l'algorithme est disponible en C++[35].

Cette modélisation numérique permet de faire une évolution complète du modèle en 2D vers un espace 3D. De plus, il est intéressant de remarquer que la plupart des termes récurrents dans un modèle numérique 3D d'un tissu épithélial, ainsi que les calculs numériques respectifs, sont déjà définis dans les modèles 3D déjà développés.

4.3 Misra et al.

Misra et al.[29] proposent, en 2016, un modèle numérique 3D dans le but d'étudier certains processus morphogénétiques qui ont lieu lors de l'embryogenèse, comme la gastrulation[23] qui est l'étape où le disque embryonnaire dermique devient un embryon tridermique donnant naissance à trois structures importantes appelées: la ligne primitive, la corde et le tube neural. Pour être plus précis, cette étude analyse la première phase de la gastrulation, appelée *invagination*. De plus, le processus morphogénétique d'*évagination*⁷ est, également, mis en avant.

4.3.1 Modèle numérique

Le modèle numérique 3D est basé sur les modèles dits "**vertex model**", où chaque cellule 'c' du tissu épithélial est représentée par un prisme hexagonal constituant les surfaces apicale et basale d'une cellule épithéliale, ainsi que les surfaces latérales reliant ces deux dernières (Fig. 23 A).

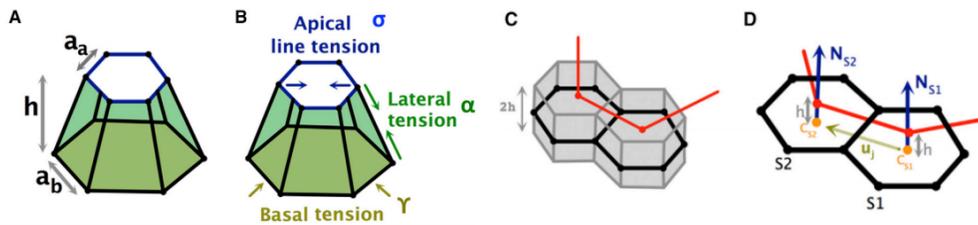


Figure 23: Représentation d'une cellule épithéliale, **source:** [29],[28]

Une fonction d'énergie E est associée à ce modèle et elle est composée de quatre termes:

$$E_{3D} = \sigma \sum_e l_e + \alpha \sum_l S_l + \gamma \sum_b S_b + B \sum_c (V_c - V_c^0)^2 \quad (53)$$

⁷Saillie anormale d'un organe hors de l'enveloppe qui l'entourne "gaine".

Le premier terme correspond à la "line tension" exercée le long des arêtes apicales e . Ce terme est caractérisé par un coefficient σ , représentant la **line tension apicale**, ainsi que par la distance l_e séparant deux sommets consécutifs d'une cellule. Le deuxième et troisième termes représentent la contribution apportée par les **tensions latérales et basale** d'une cellule. Celles-ci sont proportionnelles à l'aire de leurs surfaces, latérale S_l et basale S_b , avec leurs coefficients respectifs α et γ . Ces coefficients modélisent la résistance apportée par le cytosquelette de la cellule (Fig. 23 B). Finalement, le dernier terme décrit l'**incompressibilité du volume cellulaire** provoqué par le cytoplasme. Ce terme pénalise la déviation du volume de la cellule V_c , par rapport au volume de préférence V_c^0 , vers lequel la cellule tend lorsqu'elle se trouve dans un état d'équilibre. De plus, cette expression est constituée d'un coefficient B décrivant le module d'élasticité isostatique, "bulk modulus" en anglais. En ce qui concerne les calculs numériques, par exemple la longueur d'une arête, l'aire d'une surface et le volume d'une cellule, ceux-ci ont déjà été présentés dans les sections précédentes (Équ. 22, (47-48) et 49). Il faut remarquer que dans cette étude, le centre de masse C_s , nécessaire pour calculer l'aire d'une surface s par triangulation, est déterminé par la moyenne des coordonnées des sommets appartenant à la surface. En revanche, l'étude effectuée par Bielmeier et al.[4] détermine le centre de masse d'une surface par l'équation (39). Dans le but de simuler l'*évacuation* ou l'*invagination*, les auteurs ont ajouté au modèle numérique 3D une contrainte sur les arêtes apicales formant un anneau R ou une plaque de cellule P se contractant (Fig. 24 A1,B1). Par conséquent, un nouveau terme est ajouté à la fonction d'énergie et il est défini par:

$$E_\Gamma = \Gamma \sum_{i \in R \text{ or } P} l_i \quad (54)$$

où i correspond aux arêtes apicales appartenant à l'anneau apical R ou à la plaque apicale P . C'est-à-dire que la "line tension" apicale, attribuée aux arêtes appartenant à l'ensemble i , est égale à $(\sigma + \Gamma)$.

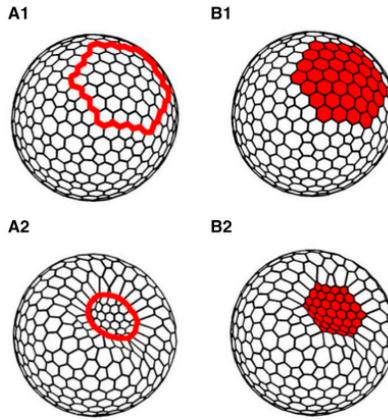


Figure 24: Contraction d'un anneau ou d'une plaque apicale dans le modèle 3D, **source:** [29]

Modèle numérique 2D

Il est important de remarquer que Misra et al.[29], avant de proposer le modèle numérique 3D actuel, ont commencé par étudier les déformations 3D pouvant avoir lieu à partir d'un modèle 2D. Le modèle numérique 2D, créé pour ce fait, est défini par:

$$E_{2D} = \mu \sum_c (A_c - A_c^0)^2 + \sigma \sum_j l_j + \beta \sum_{j'} \left((1 - \mathbf{N}_{s2(j')} \cdot \mathbf{N}_{s1(j')}) + k_{j'} (\mathbf{N}_{s2(j')} - \mathbf{N}_{s1(j')}) \cdot \mathbf{u}_{j'} \right) \quad (55)$$

Tout d'abord, le premier terme représente l'**élasticité de l'aire** de la cellule, qui est dépendante d'un coefficient d'élasticité μ , d'une aire cellulaire A_c , et d'une aire de préférence A_c^0 vers laquelle la cellule c tend lorsqu'elle se trouve dans un état d'équilibre. Ensuite, le deuxième terme décrit l'**adhésion cellulaire**. Ce terme est constitué d'un coefficient de traction σ , appelé line tension, qui est exercé le long des jonctions j séparant deux sommets voisins, ainsi que de leur distances l_j respectives. En ce qui concerne la troisième composante, elle correspond à l'énergie nécessaire pour effectuer une flexion du tissu épithélial. Ce terme concerne toutes les arêtes j' partagées entre deux cellules voisines, $s1(j')$ et $s2(j')$. Il est constitué d'un coefficient d'élasticité de pliage β , ainsi que d'un coefficient $k_{j'}$ représentant la courbure locale du tissu ($k_{j'}$ est approximativement la valeur restante de l'angle dièdre entre les surfaces adjacentes à l'arête j'). De plus, dans cette dernière expression, \mathbf{N}_s correspond au vecteur unitaire normal "outward" perpendiculaire à la surface s de la cellule. La valeur $\mathbf{u}_{j'}$ est le vecteur unitaire normal reliant les centres de masses des deux cellules voisines $\mathbf{C}_{s1(j')}$ et $\mathbf{C}_{s2(j')}$ (Fig. 23 D), défini par:

$$\mathbf{u}_{j'} = \frac{\mathbf{C}_{s2(j')} - \mathbf{C}_{s1(j')}}{\|\mathbf{C}_{s2(j')} - \mathbf{C}_{s1(j')}\|} \quad (56)$$

Lors de l'évolution du modèle 2D vers celui en 3D, les auteurs ont considéré leur modèle 2D comme la surface médiane d'une monocouche épithéliale 3D (Fig. 23 C). Ensuite, dans le but de simuler la contraction sur les arêtes apicales qui appartiennent à l'anneau R ou à la plaque P des cellules, il faut ajouter un nouveau terme E_Γ qui est dépendant d'une "line tension" Γ et d'un paramètre de décalage h (Fig. 23 D):

$$E_\Gamma = \Gamma \sum_{i \in R \text{ or } P} \left(\|\mathbf{C}_{s2(i)} - \mathbf{C}_{s1(i)}\| - h(\mathbf{N}_{s2(i)} - \mathbf{N}_{s1(i)}) \cdot \mathbf{u}_i \right) \quad (57)$$

Modélisation 2D-3D en tenant en compte de certaines contraintes

Mirsa et al.[29] ont ajouté certaines contraintes à leur modèle numérique. Par exemple, ils considèrent une configuration initiale sphérique homogène, possédant une cavité interne remplie par un fluide, ainsi qu'une membrane rigide externe influençant la courbure du tissu épithélial. Ces deux contraintes sont ajoutées aux deux termes d'énergie présentés précédemment:

$$E = B_Y(V_Y - V_Y^0)^2 + \epsilon \sum_k \frac{1}{(R_C - R_k)^n} + E_{2D/3D} + E_\Gamma \quad (58)$$

Le premier terme pénalise la déviation du volume initial de la cavité interne V_Y par rapport à son volume de préférence V_Y^0 . De plus, ce terme est, également, constitué d'un coefficient, noté B_Y , représentant le module d'élasticité isostatique. Ensuite, le deuxième terme correspond à la rigidité de la membrane externe, énoncée précédemment, qui s'étend sur tous les sommets situés sur les surfaces apicales du tissu et qui restreint le mouvement radial des sommets à l'intérieur d'une sphère de rayon R_c . Cette sphère est concentrique à la configuration sphérique initiale homogène à partir de laquelle le système est initialisé. Le centre de la configuration sphérique initiale sert de centre de référence pour déterminer la distance radiale des sommets. Etant donnée que le terme R_k désigne la distance radiale du sommet k par rapport au centre de la configuration sphérique initiale, le terme $R_k - R_C$ représente donc l'épaisseur de la membrane externe près de ce sommet. De plus, un coefficient ϵ , exprimant la rigidité de la membrane, et un exposant n assigné au terme potentiel répulsif, sont ajoutés à ce deuxième terme. Finalement, le troisième et le quatrième terme correspondent respectivement à l'énergie du modèle en tant que tel, ainsi qu'à l'énergie supplémentaire appliquée sur les arêtes apicales appartenant à l'anneau R ou à la plaque P des cellules.

5 Implémentation

Dans cette section, des informations nécessaires concernant la création des structures de données géométriques sont mises en avant. Ces systèmes sont également connus sous le nom de "**structures mesh**" et sont généralement utilisés pour représenter des subdivisions des surfaces grâce à l'aide d'un ensemble de polygones. Les éléments de base constituant ces structures sont les "**sommets**", lesquels sont interconnectés par des "**arêtes**" formant, par la suite, des "**surfaces**" de forme polygonale. Ces types de structures sont énormément employées dans le monde informatique. La topologie, ou les relations existantes entre les différents éléments de base, est habituellement donnée par une table de connectivité. C'est grâce à cette table de connectivité que des informations essentielles sont mises à disposition, par exemple, le voisinage cellulaire du tissu épithélial. Il est important de remarquer qu'il existe plusieurs méthodes permettant de créer ces systèmes mesh. La première méthode consiste à implémenter un générateur qui reproduit la structure mesh adéquate selon les besoins à reproduire. La deuxième méthode est d'utiliser des générateurs existants, commerciaux "MSC Nastran" ou Open Source "Gmsh, TetGen", qui possèdent des bibliothèques APIs permettant de s'interfacer avec le générateur, dans le but d'extraire l'information nécessaire concernant le maillage et sa géométrie. Indépendamment du générateur et de la stratégie adaptée pour obtenir l'information, les données doivent être disponibles pour que, par la suite, ces dernières puissent être traitées.

5.1 Implémentation d'un tissu épithélial

Il est, tout d'abord, primordial de remarquer que le modèle 2D, comme le modèle 3D, n'utilise pas de générateurs ou bibliothèques API externes. Ces modèles sont entièrement implémentés en C++ (programmation orienté objet) et évoluent selon les besoins à reproduire. Étant donné qu'il s'agit de modèles de taille conséquente, il est impossible de décrire leur architecture de manière détaillée. Par conséquent, l'objectif de cette section est de mettre en évidence les modules clés et la solution prise pour réaliser le passage du modèle 2D vers un modèle 3D. La modélisation 3D implémentée, parmi les trois solutions proposées dans la section "Modélisation 3D d'un tissu épithélial (section 4)", est celle de Du et al. Cette solution permet de faire une évolution progressive du système 2D vers un système 3D sans trop le perturber. Mais, en plus de cela, il est intéressant d'avoir un modèle 3D avec une description mécanique proche de celle d'un modèle 2D, qui permet de reproduire des comportements complexes en trois dimensions tout en ayant une complexité de calcul des modèles 2D. Avant d'illustrer la manière dont l'information est structurée, il est important de savoir que chaque cellule, arête, sommet, arête localisée sur les bord du tissu (boundary face) possède un seul et unique identifiant.

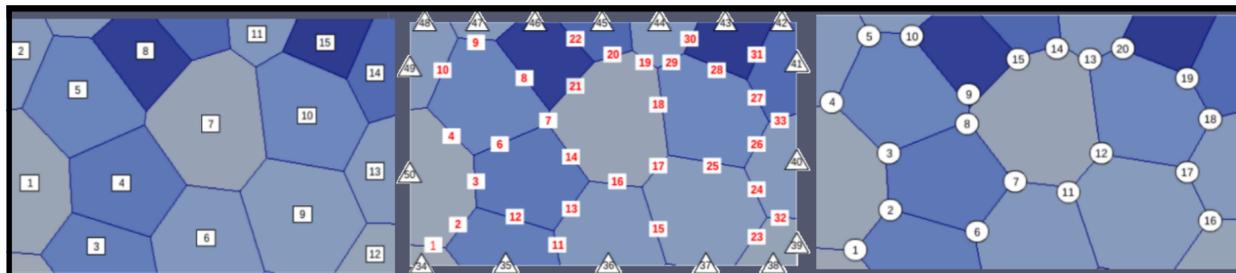


Figure 25: Identifiant unique pour chaque cellule, arête et sommet

Dans la figure (Fig. 25), les identifiants des cellules, arêtes, sommets, arêtes au bord du tissu, sont respectivement notés par des numéros enfermés dans des carrés, des numéros qui ne possèdent pas de contour, qui sont enfermés dans des cercles et finalement, enfermés dans des triangles. Donc, il est question d'objets qui ne sont instanciés qu'une seule fois.

5.1.1 Architecture logicielle

Dans cette section, la figure (Fig. 26) propose une modélisation orientée objet permettant de représenter un tissu épithélial. Il est important de remarquer qu'il s'agit d'un diagramme de classes qui est basique. C'est-à-dire qu'il ne se limite à montrer que certains aspects importants discutés tout au long de ce travail. Par conséquent, il ne figure en aucun cas l'architecture logicielle exacte du modèle 2D, implémenté par Merzouki et al.[27], ni par conséquent du modèle 3D proposé dans ce travail. Car plusieurs détails ne sont pas spécifiés, comme par exemple, toutes les informations précises caractérisant les objets de classe, les notions d'héritage et de polymorphisme existant dans les différentes classes. De plus, diverses notions comme les stratégies de sélection cellulaire, les environnements d'élasticité et de résistance (voir section 6.6, 6.9), entre autres, ne sont pas également représentées.

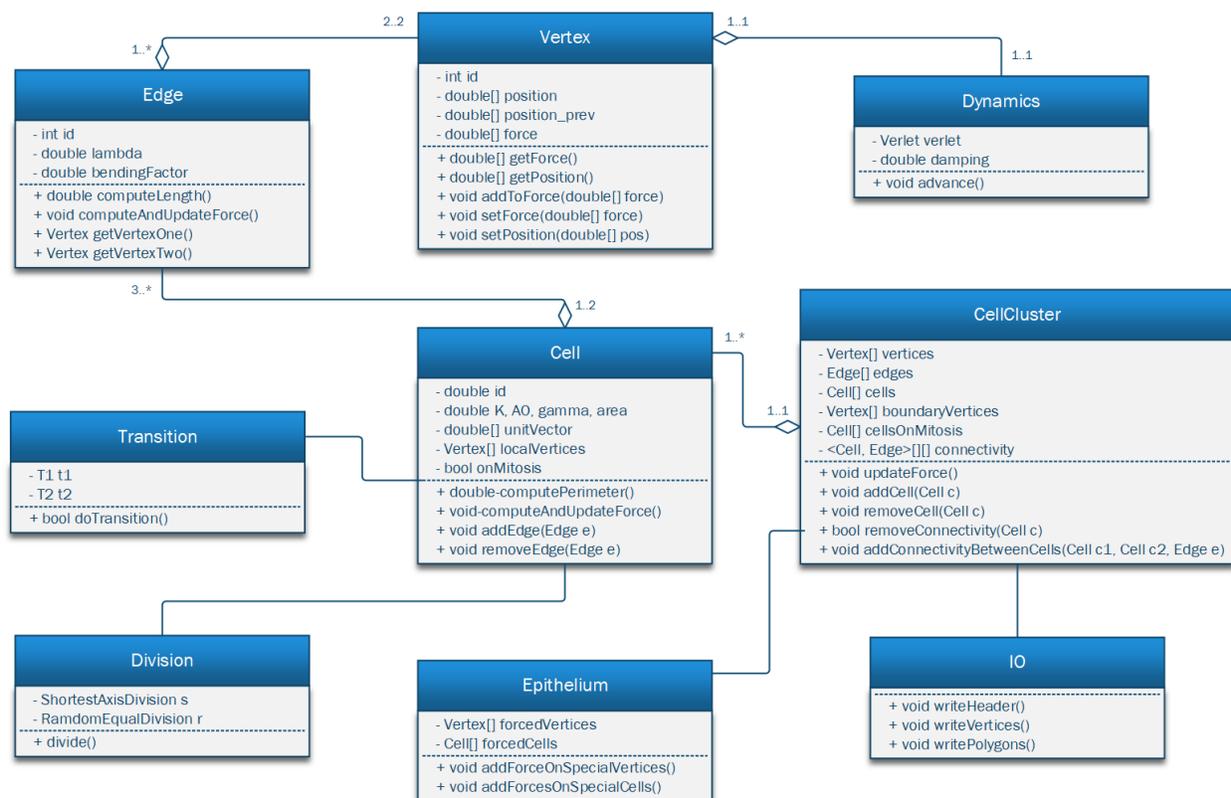


Figure 26: Structure du code représentant un tissu épithélial

- **Vertex**: Un sommet est caractérisé par sa position et sa dynamique. Il est soumis à des forces qui sont liées aux arêtes.
- **Edge**: Une arête relie deux sommets "Vertex". De plus, elle est caractérisée par une "line tension" λ et un coefficient de bending $c_{\alpha,\beta}$.
- **Cell**: Une cellule est un polygone fermé, défini par une liste d'arêtes "Edge". Chaque cellule possède ses propriétés mécaniques K , A_0 et Γ .
- **CellCluster**: Un cellCluster est composé par l'ensemble de cellules "Cell", d'arêtes "Edge" et de sommets "Vertex" qui constituent le tissu. C'est cette classe qui joue le rôle de "générateur". Par

conséquent, le `cellCluster` se charge de créer les différents tissus, de définir et mettre à jour le voisinage entre les cellules, ainsi que les forces qui doivent être appliquées sur les sommets. De plus, il connaît les sommets situés aux bords du tissu (boundary vertices), les "line tensions" appliquées sur chaque arête séparant deux cellules voisines, entre autres.

- **Epithelium:** Un épithélium est constitué par un "CellCluster". Cette classe est capable d'appliquer des contraintes mécaniques externes sur les cellules. C'est-à-dire que certains sommets spécifiques, par exemple les "boundary vertices", peuvent être soumis à des forces constantes ou être fixés ou déplacés le long d'une direction.
- **Dynamics:** Comme son nom l'indique, cette classe se charge de la dynamique des cellules. Par conséquent, elle se charge de faire avancer les sommets.
- **Division:** Un module qui donne accès à toutes les différentes stratégies de division cellulaire créées (ShortestAxisCellDivision, RandomEqualCellDivision, etc).
- **Transition:** Un module qui possède toutes les transitions topologiques (T1, T2, etc).
- **IO:** Un module qui se charge d'écrire l'information, devant être analysé, dans un format adéquat (voir subsection 5.1.3).

5.1.2 Stockage de l'information

Il est important de souligner que, dans certains cas, il est plus judicieux de stocker une partie de l'information des structures mesh de manière séparée. Par exemple, les sommets et les arêtes se trouvant au bord (boundary) du tissu épithélial sont dissociés de ceux situés à l'intérieur. Tout d'abord, car, toutes les informations ne sont pas pertinentes pour les arêtes se trouvant à l'intérieur du tissu. En effet, elles n'ont pas besoin d'avoir des conditions de bord. Ensuite, le deuxième avantage concerne l'accès à la mémoire de l'ordinateur. Sans rentrer dans les détails techniques, il est suffisant de savoir que l'information stockée dans un tableau est enregistrée dans la mémoire de l'ordinateur comme une suite de blocs 1D. Les données sont obtenues par l'intermédiaire d'un pointeur, situé au début du bloc, ayant la taille totale du bloc à récupérer. La figure (Fig. 27) montre que lorsque toutes les arêtes sont stockées dans une même structure de données, il est alors nécessaire de vérifier à chaque fois si l'arête se trouve au bord. Contrairement, à un accès plus rapide de la mémoire, lorsque les arêtes situées au bord de l'épithélium sont stockées séparément.

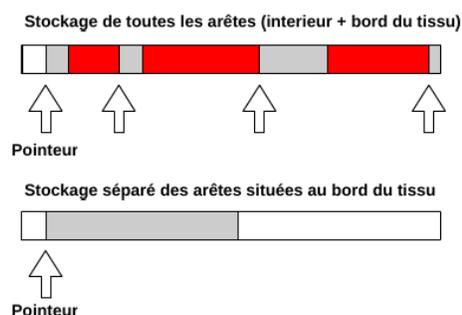


Figure 27: Stockage séparé des arêtes situées au bord du tissu

Connectivité cellulaire

Étant donné que dans le diagramme de classe présenté antérieurement, subsection (5.1.1), il n'existe pas d'information concernant la manière dont la connectivité des cellules est structurée. La figure (Fig. 28) met en avant un exemple d'implémentation d'une table de connectivité.

Il s'agit d'une liste de cellules où, pour chaque cellule, une liste des tuples $\langle neighbor_cell, shared_edge \rangle$ est créée. C'est cette structure qui, par la suite, permettra de retrouver, d'effacer et de mettre à jour tout le voisinage d'une cellule particulière. L'image ci-dessus montre que la cellule ayant un $id = 1$ possède la cellule de $id = 3$ comme voisine et c'est l'arête avec un $id = 2$ qui est partagée entre ces cellules. Cette table de connectivité est primordiale car elle est utilisée dans différents processus comme la division cellulaire, les transitions topologiques, le calcul lié au bending, entre autres.

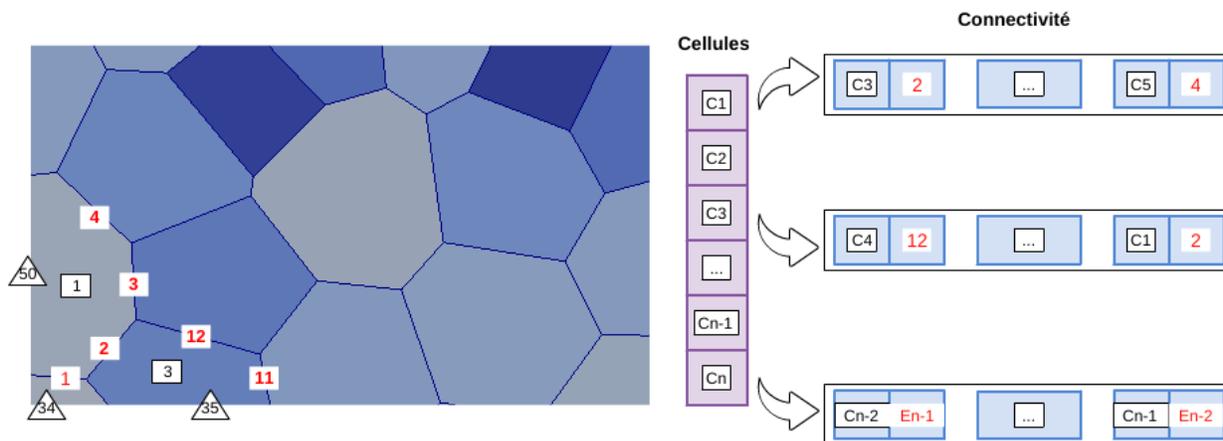


Figure 28: Table de connectivité des cellules épithéliales

5.1.3 Traitement de l'information

Une fois que l'architecture logicielle, décrivant le modèle numérique des cellules épithéliales, est mise en place. Il est important de savoir la manière dont l'information, générée par le modèle, peut être traitée. Dans le but d'avoir, par exemple, comme résultat final une représentation visuelle du comportement en étude. Ce projet utilise, pour tout ce qui concerne la visualisation d'information, une application open source appelée "ParaView" qui a été conçue pour l'analyse de données de taille extrêmement importante. Le format, utilisé pour que cette dernière puisse être interprétée, est appelé "vtk". Ce type de format se base sur la notion de maillage. Par exemple, si l'objet à représenter est d'une surface, celle-ci est découpée en cellules polygonales. Comme énoncé précédemment (section 5.1.1), le module "IO" a justement ce rôle d'écrire l'information du système dans le format adéquat, par exemple, la position des sommets, la force appliquée sur ces derniers, les cellules en mitose, etc. Cela veut dire que le système, à chaque intervalle de temps préalablement défini, doit enregistrer son état actuel lors d'une simulation. Il est essentiel, également, de remarquer que ParaView est capable de faire la lecture, de la simulation enregistrée, même lorsque le système n'est pas encore arrivé à sa condition de fin. De plus, il met à disposition une vaste quantité d'outils, par exemple les filtres qui aident à l'analyse, la visualisation 2D-3D et le traitement de l'information.

5.2 Évolution du modèle 2D vers 3D

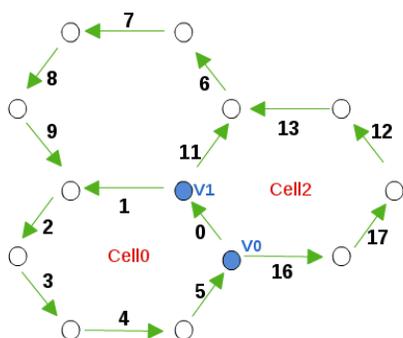


Figure 29: Direction non ordonnées des arêtes

Bien que la section (4.1) présente les différences entre le modèle créé par Du et al. et celui implémenté par Merzouki et al.(section 3) depuis un aspect théorique. Il est évident que plusieurs changements, au niveau de l'architecture logicielle, ont également dû être effectués. Comme par exemple, faire évoluer les vecteurs du système 2D vers un espace 3D, créer ou adapter des constructeurs de classes lorsque cela était nécessaire, ou encore, ajouter les structures nécessaires pour le terme de flexion comme les vecteurs unitaires normaux liés aux surfaces des cellules, entre autres. L'objectif de cette partie n'est pas d'exposer les changements effectués au niveau de l'architecture logicielle. Mais, de mettre en avant l'idée principale de cette différence entre des cellules vivant dans un monde 2D ou 3D. Tout d'abord, il est important de remarquer que, tant dans un modèle 2D que 3D, l'ordre horaire ou antihoraire des sommets dans une cellule est es-

sentiel. Par exemple, cette notion intervient lors de l'affichage des cellules au niveau des simulations, du calcul lié à la force contribué par l'aire, et du processus de division, transition cellulaire, entre autres. Comme il a été énoncé précédemment lors de l'initialisation d'un tissu épithélial, les sommets, les arêtes et les cellules, sont des instances uniques possédant de manière similaire des identifiants uniques. Par conséquent, comme il est illustré dans l'image (Fig. 29), vu que les arêtes ne possèdent pas une même direction, les sommets ne sont donc pas forcément toujours ordonnés correctement. Cela est très important lors du calcul des forces.

Dans un monde 2D, il existe plusieurs méthodes pour résoudre ceci. Par exemple, grâce à l'arctangente, il est possible de calculer, pour chaque cellule, l'angle de chaque sommet jusqu'au centre de la cellule. Ensuite, en faisant un tri de ces angles calculés, les sommets sont ordonnés "counter clockwise". De plus, grâce au signe du produit vectoriel, entre deux vecteurs consécutifs à la cellule α et son centre " $sign((v_{\alpha_i} - v_{\alpha_c}) \times (v_{\alpha_{i+1}} - v_{\alpha_c}))$ ", il est possible de savoir si la direction d'une arête est dans un sens antihoraire ou non, et ainsi déterminer la position correcte des sommets. Cette information est importante pour déterminer, par exemple, la direction vers laquelle il faut appliquer la force liée à la surface de l'aire. Cependant, dans un modèle 3D, lorsqu'un tissu est créé le long des axes Z-Y, ces notions énoncées antérieurement ne sont plus valides.

De plus, le sens horaire ou antihoraire est dépendant du plan de vue dans l'espace. Un ensemble de sommets ordonnés "counter clockwise" devient "clockwise" lorsque l'axe autour de ce plan de vue est retourné. La figure (Fig. 30) met en avant cette problématique, il s'agit d'un tissu épithélial cubique où les sommets des deux facettes opposées sont ordonnés dans des sens différents lorsqu'ils sont regardés depuis un même point de vue. Par conséquent, pour construire un tissu cubique, il faut s'assurer que selon les différents plan de vues, les sommets soient toujours ordonnés "counter clockwise". La solution proposée et implémentée pour résoudre ce problème est d'utiliser, pour chaque cellule, une liste de sommets toujours ordonnés dans le sens antihoraire. C'est-à-dire que cette liste doit être initialisée correctement lors de la création du tissu 3D désiré. Ensuite, par exemple, lorsque les processus de division et de transition cellulaire ont lieu, il faut toujours synchroniser cette liste des sommets en respectant l'ordre antihoraire. Une brève description de la division et de la transition cellulaire, avec cette gestion de la liste ordonnée antihoraire, est décrite dans les sections suivantes.

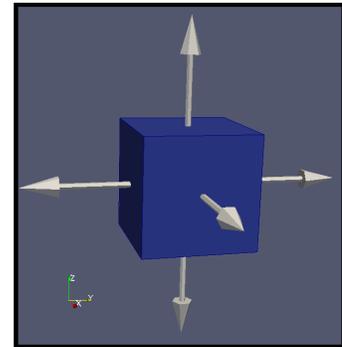


Figure 30: Initialisation d'un tissu cubique en 3D

5.2.1 Division cellulaire

Une fois que les deux arêtes (e_1, e_2) , devant intervenir lors de la division, sont choisies grâce à une des stratégies de division présentées dans la section (3.2.2.1). Alors, deux nouveaux sommets (u_1, u_2) sont créés et sont situés au centre de chaque arête respectivement (e_1, e_2) . Ensuite, grâce aux informations de la cellule mère et de ces deux nouveaux sommets, il est possible de créer deux nouvelles cellules filles. Comme il est mis en avant dans la figure (Fig. 31), certaines arêtes des cellules filles sont héritées de la cellule mère (arêtes en vert) et des nouvelles sont ajoutées (arêtes en bleu) si nécessaire.

Indépendamment des arêtes héritées, créées et de leurs directions, il est important que la liste locale, de chaque cellule ordonnant les sommets de manière antihoraire, soit correctement créée pour chaque cellule fille.

5.2.2 Transition cellulaire

La partie supérieure de la figure (Fig. 32) met en avant les interactions entre des arêtes lors d'une transition T1. L'ensemble de cellules intervenant dans cette transition est $\{cell1, cell12, cell21, cell2\}$. C'est autour de l'arête " $e = (v_1, v_2)$ " dont l'id= 11 et sa longueur supposée $< d_{min}$, que la transition T1 est effectuée. Pour cela plusieurs cellules sont tout d'abord identifiées. Celles ne possédant que le sommet v_1 , par ex. la cellule $\{cell1\}$, celles qui n'ont que le sommet v_2 , par ex. la cellule $\{cell2\}$, et celles constituées des deux

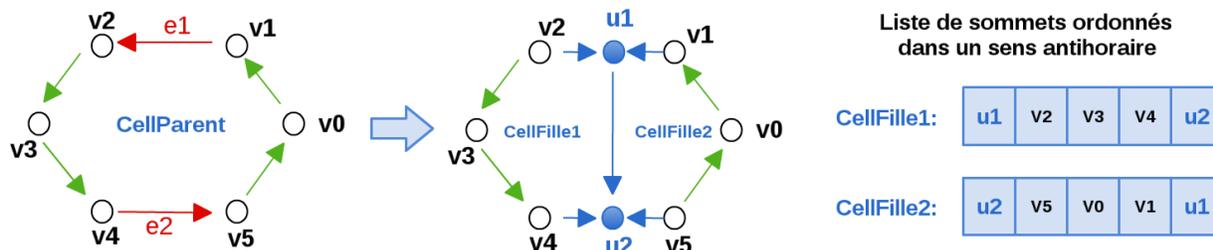


Figure 31: Division cellulaire avec gestion de la liste ordonnée antihoraire des sommets

sommets (v_1, v_2) , par ex. les cellules $\{cell12, cell21\}$. Ensuite, les cellules partageant l'arête "e" vont subir deux changements: 1) Une des deux arêtes adjacentes à l'arête "e" sera modifiée. Par exemple, pour la cellule "cell12", l'arête possédant le sommet v_1 , sans prendre en compte l'arête "e", remplacera ce sommet v_1 par le sommet v_2 . De la même manière, pour la cellule "cell21", l'arête possédant le sommet v_2 , sans compter l'arête "e", remplacera ce sommet v_2 par le sommet v_1 . 2) L'arête "e" sera respectivement effacée de la liste des arêtes dont ces deux cellules sont constituées. Une fois que les cellules, qui partageaient l'arête "e", ont subi les changements nécessaires. C'est au tour des cellules ne possédant qu'un seul sommet, $\{cell1, cell2\}$ d'ajouter l'arête "e" à la liste d'arêtes qui les caractérise. De plus, étant donné que les sommets (v_1, v_2) sont séparés d'une distance équivalente à $1.1 \times d_{min}$, il suffit de relaxer le tissu pour que la transition T1 arrive à son étape finale. Simultanément au processus décrit précédemment, chaque liste locale de chaque cellule, ordonnant les sommets dans un sens antihoraire, doit être mise à jour convenablement. C'est-à-dire que l'ajout des nouveaux sommets, par exemple pour les cellules $\{cell1, cell2\}$, doit se faire à la bonne position. La partie inférieure de la figure (Fig. 32) montre l'actualisation de l'information au niveau de ces listes. Premièrement, il est important de spécifier qu'il n'y a pas de lien entre la notation des sommets de la partie inférieure et supérieure de l'image. Deuxièmement, ces mêmes principes de mise à jour de l'information, au niveau des listes ordonnées, se fait également lors d'une transition T2 "mort cellulaire". Troisièmement, étant donnée que l'objectif de cette partie est de mettre en avant la mise à jour des listes ordonnées des sommets, la figure (Fig. 32) ne montre qu'une partie de l'algorithme de la transition T1. Il manque, cependant, le comportement lorsqu'une transition T1 se déroule aux bords d'un tissu (voir section 3.2.3). Finalement, une fois qu'un processus de division ou de transition cellulaire a été effectué, il ne faut pas oublier de mettre à jour la table de connectivité du tissu épithélial (voir Fig. 28).

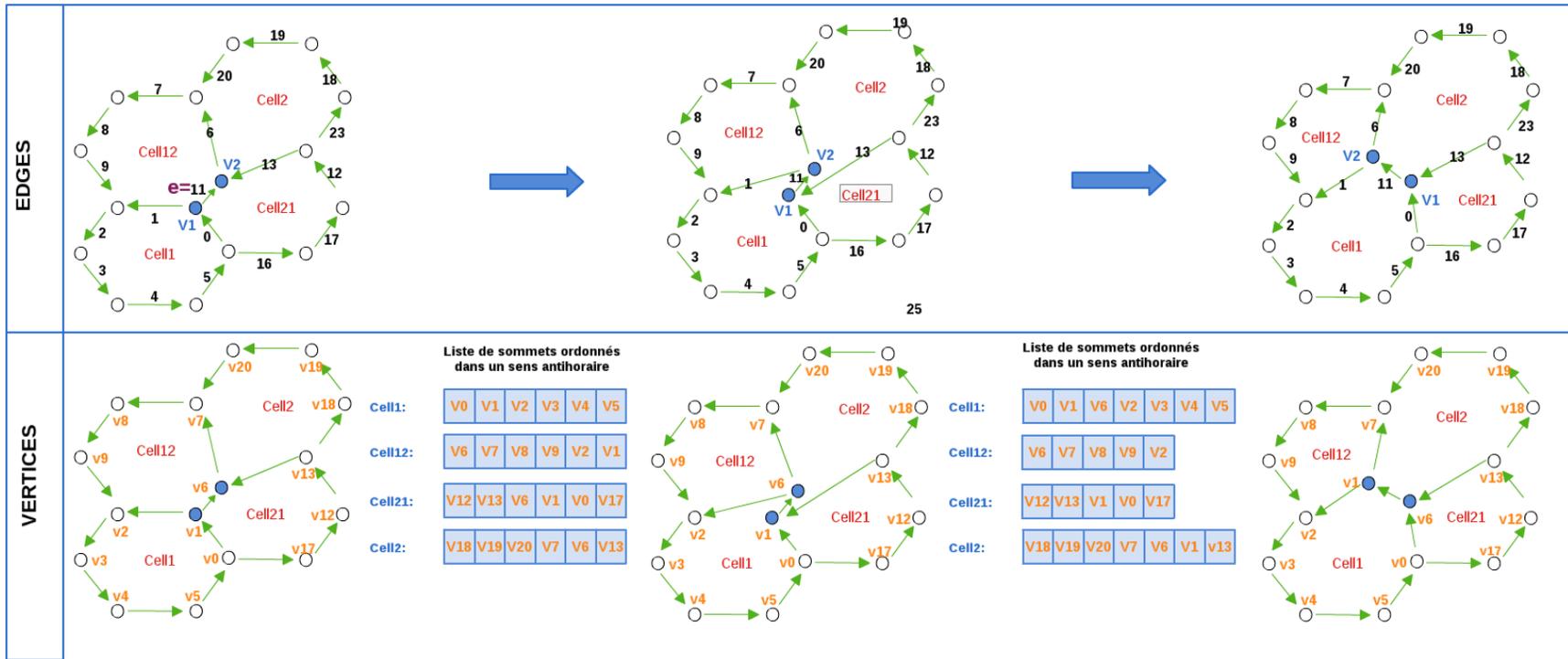


Figure 32: Transition T1 avec gestion de la liste ordonnée antihoraire de sommets

6 Simulations

Cette section met en évidence les différents comportements abordés, tout au long de cette étude. Pour toutes les simulations présentées dans cette section, l'aire de préférence A_0 est égale à $70 \times 10^{-12} m^2$ et le coefficient K lié au terme de l'élasticité de l'aire de la cellule vaut $10^9 Nm^{-3}$. Tous les autres paramètres nécessaires, lors du calcul de l'énergie (21), sont adaptés selon le comportement à représenter. Dans le but de valider le comportement de chaque simulation, plusieurs configurations initiales des tissus ont été créées, comme par exemple des tissus plats (verticaux, horizontaux), inclinés, et courbés, entre autres. Les valeurs numériques utilisées, tout au long de cette section, sont des valeurs normalisées (voir section 3.3). Il est important de remarquer que le coefficient de "bending" est normalisée par

$$\bar{c}_{\alpha,\beta} = \frac{c_{\alpha,\beta}}{K \cdot (A_0)^2} \quad (59)$$

6.1 Relaxation du tissu épithélial

La relaxation du tissu épithélial fait partie d'une des premières étapes importantes à vérifier. Lors de la relaxation, plusieurs concepts essentiels interviennent, comme le calcul de l'énergie du tissu épithélial, le calcul des forces devant être appliquées sur chaque sommets du tissu, ainsi que la dynamique des cellules. En partant depuis une configuration initiale, qui possède une certaine énergie, après relaxation grâce à la minimisation de l'énergie, le tissu se trouve à son état d'équilibre optimal.

Le premier exemple de relaxation s'est fait dans le but de vérifier que la force contribuée, par l'élasticité de l'aire, la contractilité du périmètre et l'adhésion cellulaire, est exercée sur le tissu d'une manière cohérente. La figure (Fig. 33) montre deux simulations différentes qui possèdent $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, et $\bar{\Gamma}_\alpha = 0.04$ comme coefficients égaux. Cependant, la partie supérieure montre une simulation avec un coefficient d'adhésion cellulaire $\bar{A}_{i,j} = 0.0$, contrairement à la partie inférieure où $\bar{A}_{i,j} = -0.05$. Cette simulation montre bien que lorsque le coefficient $\bar{A}_{i,j}$ est négatif, les cellules tendent à s'adhérer entre elles, contrairement à une valeur positive qui tend à les séparer.

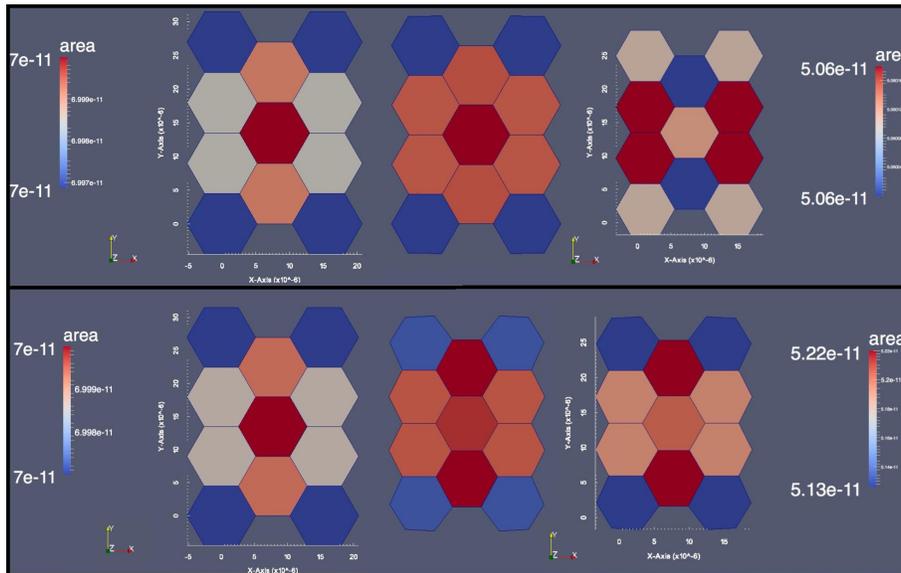


Figure 33: Relaxation d'un tissu épithélial plat. L'image supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "line tension" $\bar{A}_{i,j} = 0.0$, à l'inverse de l'image inférieure où $\bar{A}_{i,j} = -0.05$.

Dans la figure (Fig. 34), un tissu décrit par la formule de Gauss 2D est illustré. Pour chaque sommet $\{x, y\}$ appartenant à une cellule, l'équation Gauss 2D détermine la composante z correspondante selon:

$$z = f(x, y) = A \cdot \exp\left(-\left(\frac{(x - x_0)^2}{2\sigma_x^2} + \frac{(y - y_0)^2}{2\sigma_y^2}\right)\right) \quad (60)$$

où A , x_0 , y_0 , σ_x , σ_y correspondent respectivement à l'amplitude, au centre x_0, y_0 du tissu et à l'écart-type selon y et x . Initialement, le tissu possède une hauteur de $3.5 \mu m$ et, après relaxation, son hauteur vaut $0.0 \mu m$. L'objectif de cette simulation est de constater que la force contribuéée par le "bending", force qui empêche la flexion du tissu, agit correctement. Les autres coefficients utilisés dans cette simulation sont égaux à $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$, $\bar{T}_\alpha = 0.0$, $\bar{A}_{i,j} = 0.0$.

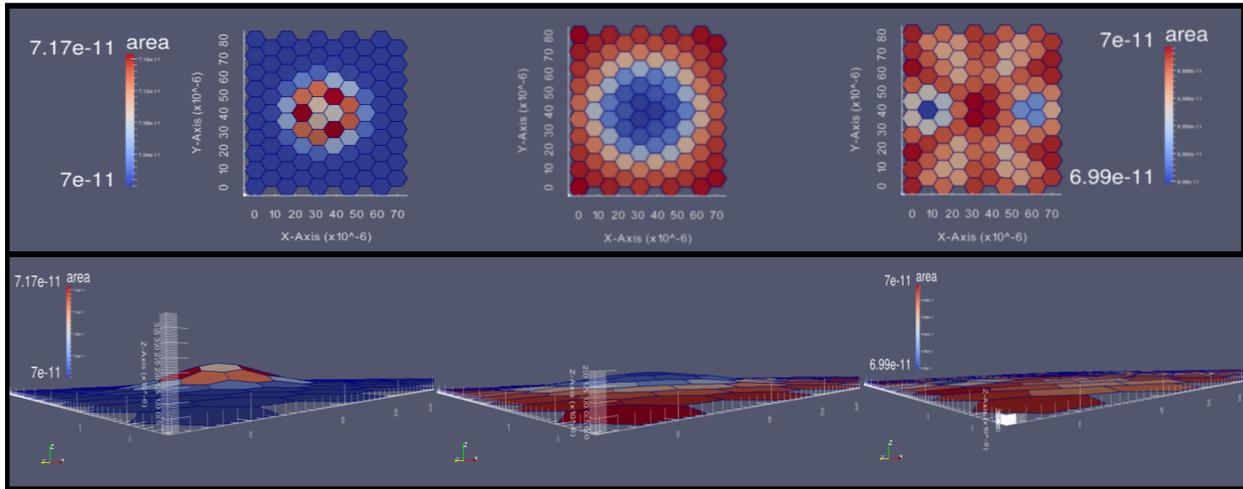


Figure 34: Relaxation d'un tissu épithélial gaussien. La figure située à la partie supérieure correspond à la vue depuis l'axe Z, contrairement à l'image inférieure correspondant à la vue depuis l'axe X-Y.

6.2 Application des forces externes sur le tissu

Cette simulation a pour objectif d'appliquer des forces externes sur un tissu épithélial qui se trouve à son état d'équilibre. Dans cette simulation, la force externe est uniquement appliquée sur un ensemble de sommets appartenant aux cellules qui sont localisées à l'intérieur d'un cercle. Ce cercle est caractérisé par un centre ' c ', qui est déterminé en calculant la moyenne des positions de tous les sommets situés au bords du tissu, et par un rayon ' r ', qui est dépendant de l'aire de préférence A_0 et du nombre total des cellules composant le tissu. La force externe est exercée dans la direction z selon la formule de Gauss 2D (60). Par conséquent, la force appliquée sur les sommets, se trouvant au centre du tissu, est plus élevée que ceux qui sont au bord du cercle. La figure (Fig. 35) montre un tissu plat, construit le long des axes X-Y, ayant au début une hauteur égale à $0.0 \mu m$ et lorsque la simulation se termine, le tissu retrouve son nouvel état d'équilibre optimal avec une hauteur valant environ $25 \mu m$. En ce qui concerne le tissu, il s'agit d'un tissu carré qui est constitué par un ensemble 10×10 de cellules hexagonales régulières. Finalement, les valeurs utilisées pour les autres coefficients sont $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, $\bar{T}_\alpha = 0.04$ et $\bar{A}_{i,j} = 0.0$.

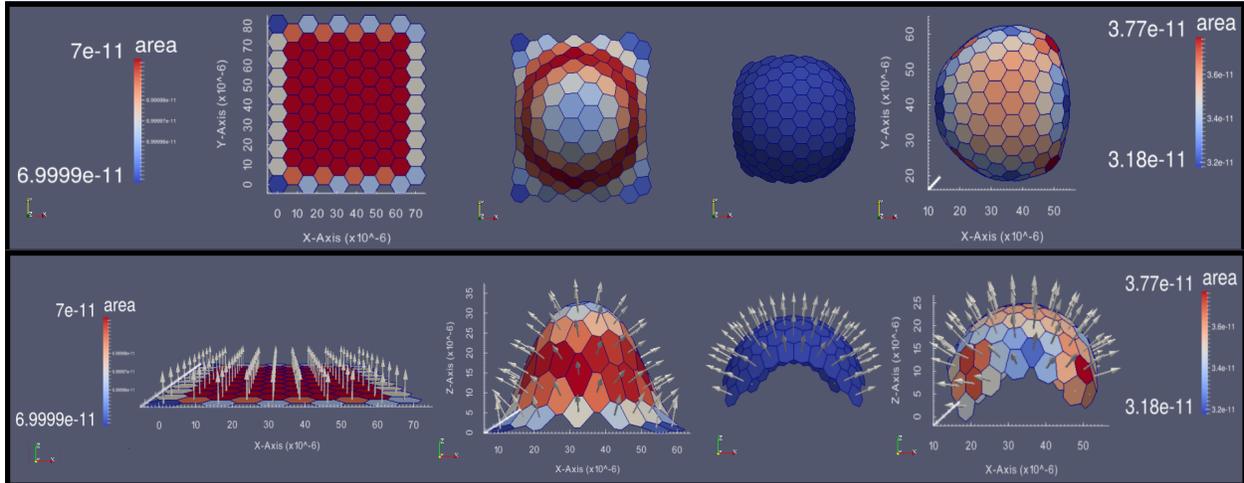


Figure 35: Application de forces externes sur un tissu épithélial dans la direction z . La figure supérieure correspond à la vue depuis l'axe Z , contrairement à l'image inférieure correspondant à la vue depuis l'axe Y

6.3 Compression du tissu épithélial

Le comportement mis en évidence dans cette reproduction expérimentale est celui d'un tissu épithélial qui est soumis à une force de compression. Tout d'abord, il s'agit d'un tissu rectangulaire construit le long des axes X - Y , qui est constitué par un ensemble 15×10 de cellules hexagonales régulières et qui se trouve à son état d'équilibre. Au début, le tissu possède une longueur initiale, notée X_{steady} , où le plus petit et plus grand point, selon l'axe x , sont respectivement nommés par X_{min} et X_{max} . Ensuite, une force constante, positive et négative, est appliquée sur tous les sommets situés le long de l'axe X_{min} et X_{max} . Tous les sommets localisés le long de l'axe X_{min} reçoivent une force additionnelle égale à $+5 \times 10^{-12}$ à l'opposé des sommets localisés le long de l'axe X_{max} qui obtiennent une force supplémentaire égale à -5×10^{-12} .

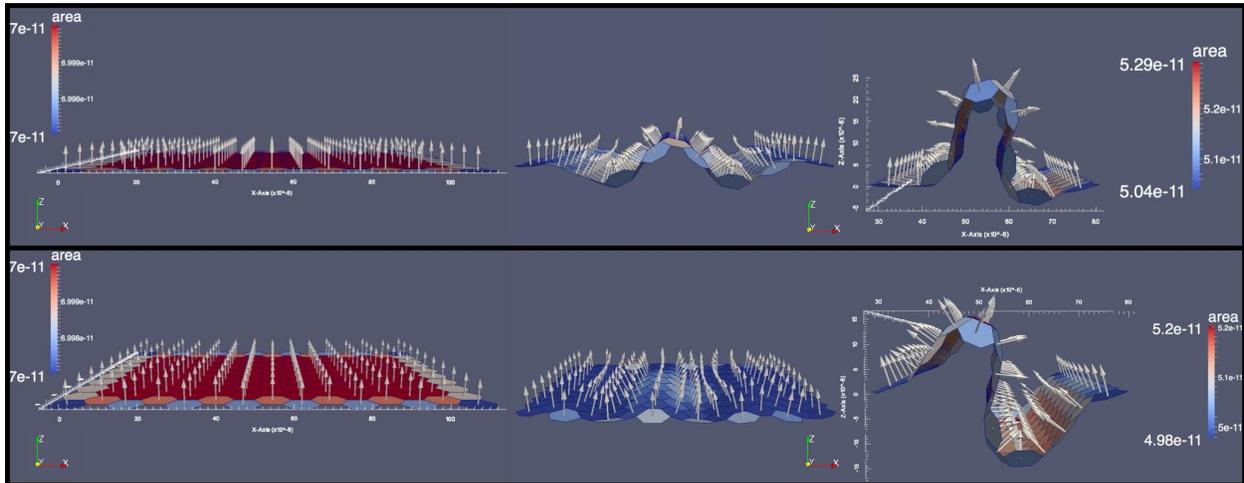


Figure 36: Compression d'un tissu épithélial. L'image supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "bending" $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, à l'inverse de l'image inférieure où $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$.

Ce sont ces forces additionnelles qui vont permettre au tissu de se compresser et leur valeurs a été trouvé d'une manière empirique. Il est important de remarquer que pour créer un phénomène d'instabilité, qui permet

à l'épithélium de se plier ou de se déformer dans une direction perpendiculaire à l'axe de compression, il est nécessaire d'ajouter un bruit léger sur un sommet ou un ensemble de sommets du tissu. Pour cette simulation, deux techniques de perturbation ont été employées. La première consiste à perturber tous les sommets qui se trouvent le long de l'axe x du centre du tissu, alors que la deuxième méthode envoie une agitation au niveau d'un seul sommet localisé dans un cercle proche du centre du tissu. Ce dérèglement n'est fait qu'une seule fois, lorsque la longueur initiale du tissu X_{steady} a été rétrécie d'un certain seuil. La figure (Fig. 36) montre deux simulations différentes qui possèdent $\bar{\Gamma}_\alpha = 0.04$, et $\bar{A}_{i,j} = -0.05$ comme coefficients égaux. Par contre, la partie supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de pliage ou "bending" $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, à l'inverse de la partie inférieure où $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$. Cette simulation montre que pour deux tissus ayant la même taille, les mêmes propriétés cellulaires et ayant subi la même compression et perturbation, les cellules ont tendance à moins se plier lorsque le coefficient de "bending" est plus grand. Donc, le dérèglement fait que le tissu soit plus impacté car toutes les cellules essaient d'être moins courbées les unes par rapport aux autres ce qui provoque un effet de vague. D'ailleurs, il est important de remarquer que plus le coefficient de bending est grand, plus l'effet de vague est conséquent. Dans la figure (Fig. 36), la deuxième technique de perturbation a été appliquée. Le sommet, aléatoirement choisi parmi tous les sommets situés dans le cercle, est perturbé dans la direction $\{x, y, z\}$ avec une force équivalente à 0.001% de son dernier déplacement effectué. Ce qui vaut une très faible valeur.

6.4 Migration Cellulaire

Le comportement représenté dans cette section est celui d'une migration ou d'un déplacement cellulaire. Pour reproduire cela, une cellule épithéliale est choisie parmi toutes les cellules constituant l'épithélium. Ensuite, une force constante est appliquée sur tous les sommets appartenant à la cellule dans la direction désirée. À priori dans une direction qui appartient au domaine du tissu. Cette force constante fait rapprocher la cellule vers une des cellules voisines, selon la direction choisie. Ensuite, lorsque la longueur d'une arête devient plus petite que la taille minimale d_{min} requise, la transition topologique T1 est déclenchée. Cela provoque une réorganisation topologique du tissu. Par conséquent, le déplacement cellulaire peut être vu comme l'ensemble consécutif des transitions T1. Il est important de remarquer que ce comportement existait déjà dans le modèle 2D et qu'il a été d'une grande utilité pour vérifier que l'implémentation de la transition T1, dans l'espace 3D, se faisait d'une manière correcte. Le tissu utilisé pour cette simulation (Fig. 37) est un tissu rectangulaire construit le long des axes Z-Y. Il est constitué d'un ensemble 15×10 de cellules hexagonales régulières qui se trouvent à leur état d'équilibre. La force appliquée est égale à 1.5×10^{-7} (valeur trouvée empiriquement) et dans la direction Y et Z. Donc, le déplacement de la cellule se fait du bas vers le haut d'une manière diagonale. Les autres coefficients utilisés dans cette simulation sont égaux à $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, $\bar{\Gamma}_\alpha = 0.04$ et $\bar{A}_{i,j} = -0.05$.

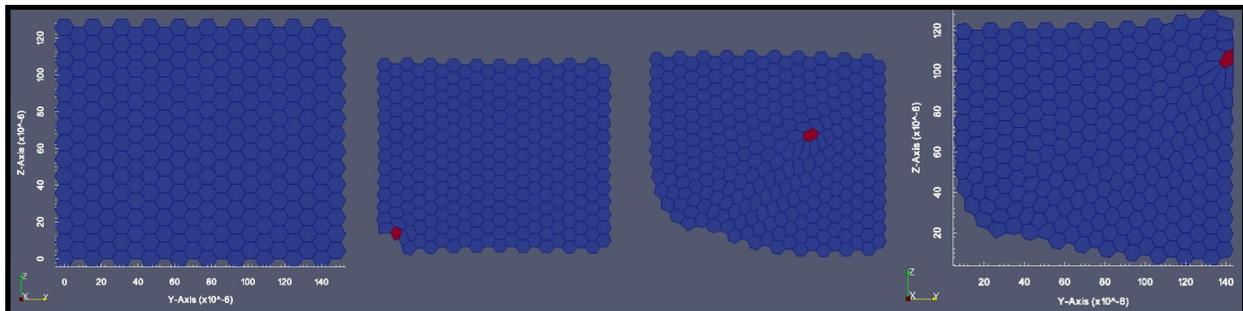


Figure 37: Migration cellulaire dans l'espace 3D

6.5 Prolifération Cellulaire

Le but essentiel de cette simulation est de vérifier que la prolifération cellulaire se déroule d'une manière juste dans l'espace 3D. Cela implique, donc, le bon fonctionnement de la croissance et de la division cellulaire. Dans le modèle 2D, il existe plusieurs types de stratégies de division cellulaires qui sont implémentées. Par contre, il est important de souligner que dans le modèle 3D, il n'y a que la stratégie appelée "ShortestAxisCellDivision" qui a été modifiée pour qu'elle soit fonctionnelle dans un environnement 3D. La figure (Fig. 38) montre un épithélium de forme carré, construit le long des axes Z-Y, qui est composé initialement par un ensemble d'environ 10×10 cellules hexagonales régulières et qui, par la suite, subira 2000 divisions cellulaires. La sélection des cellules à entrer en mitose se fait d'une manière aléatoire selon une probabilité de 0.03 et elles agrandissent leur aire de préférence d'un facteur de 10% par rapport à leur aire initiale. Il est, également, important de remarquer que cette prolifération cellulaire est toujours accompagnée des transitions T1. Finalement, les valeurs concernant les coefficients sont égales à $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, $\bar{\Gamma}_\alpha = 0.04$ et $\bar{\Lambda}_{i,j} = -0.05$.

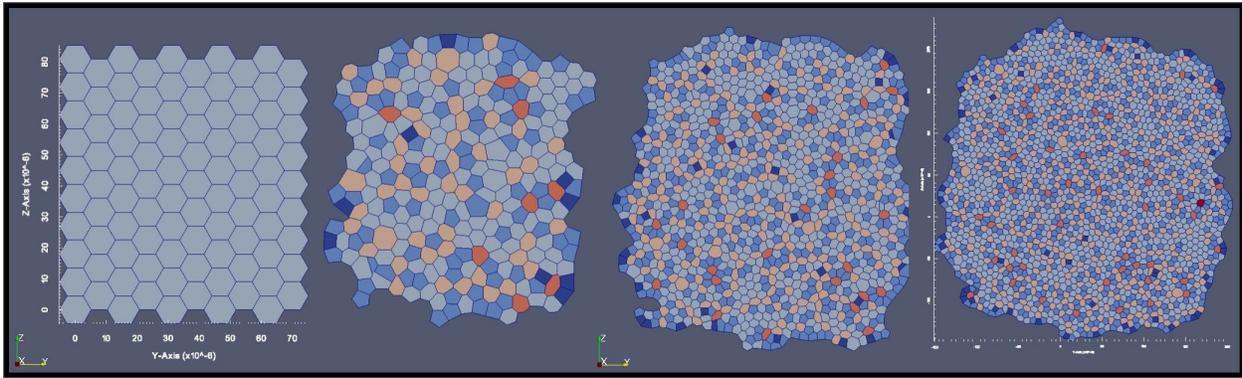


Figure 38: Prolifération cellulaire dans l'espace 3D

6.6 Buckling avec prolifération cellulaire et transition T1

L'objectif de cette simulation, contrairement au phénomène de la sous-section (6.3), est de produire une déformation du tissu épithélial "buckling" mais tout en ayant une prolifération et une réorganisation du voisinage cellulaire au même moment. La compression appliquée sur l'épithélium se fait grâce à un environnement de bord élastique de forme carrée qui est défini par les points $\{x_{min}, x_{max}, y_{min}, y_{max}\}$ du tissu avant d'être relaxé. Cet environnement contrôle qu'un sommet ne dépasse pas les bornes $\{left, right, bottom, top\}$. Lorsqu'un sommet situé à la position r_i est en dehors des limites établies, alors une force supplémentaire est attribuée à ce dernier dans le but de le ramener à l'intérieur de l'environnement. Par exemple, si la coordonnée x du sommet à la position r_i est plus petit que x_{min} , alors l'environnement de bord "left" lui assignera une force additionnelle égale à :

$$\vec{F}_{r_i} = k \cdot (| \vec{r}_i[0] - x_{min} |) \cdot \vec{u} \quad (61)$$

où k est un coefficient élastique, $| \vec{r}_i[0] - x_{min} |$ est la distance du sommet par rapport au bord *left* et \vec{u} est le vecteur de direction où la force doit être appliquée. Par conséquent, pour le bord "left", le vecteur \vec{u} est égal à $\{1, 0, 0\}$. Cette même analogie est utilisée pour les trois autres environnements de bord du tissu. Il est important de remarquer que la prolifération de cellules n'est effectuée que sur celles qui se trouvent à l'intérieur d'un cercle proche du centre de l'épithélium. Elles sont choisies aléatoirement et il n'y a qu'une seule cellule à la fois qui entre en mitose. Les cellules en mitose agrandissent leur aire de

préférence d'un facteur de 5% par rapport à leur aire initiale. Ce choix a été fait dans le but de diminuer la formation des éventuelles "rosetta" lors du buckling. C'est-à-dire qu'en augmentant plus lentement l'aire de préférence, les cellules grandissent moins vite et les transitions T1 réorganisent plus fréquemment le voisinage des cellules. La figure (Fig. 39) représente un tissu construit le long des axes X-Y, constitué par un ensemble de 15×15 cellules hexagonales régulières. De plus, cette figure met en évidence deux simulations différentes qui possèdent comme coefficients égaux $\bar{T}_\alpha = 0.04$ et $\bar{A}_{i,j} = -0.05$. Par contre, la partie supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "bending" $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, à l'inverse de la partie inférieure où $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$. Cette figure montre bien que lorsque le coefficient de bending est suffisamment grand, le tissu ne se déforme que dans la zone où la perturbation a été faite et avec une amplitude moins conséquente que celle de l'exécution où la valeur du bending est égale à zéro. Le nombre de divisions cellulaires pour ces deux exécutions est égal à 60. Finalement, la technique de perturbation utilisée, est la même qui a été décrite dans la subsection (6.3).

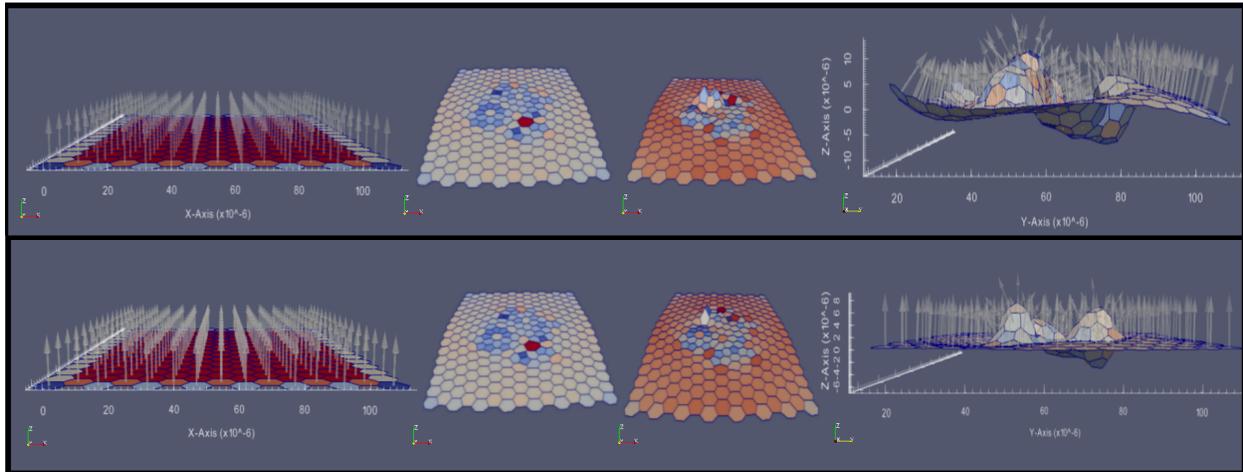


Figure 39: Buckling avec prolifération cellulaire et transition topologique T1. L'image supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "bending" $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, à l'inverse de l'image inférieure où $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$.

6.7 Mort Cellulaire

Cette expérimentation reproduit une extrusion ou une mort cellulaire dans un environnement 3D. Elle est également connue sous le nom de "transition T2". Tout d'abord, la sélection des cellules pour entrer en apoptose se fait d'une manière aléatoire avec une probabilité de 0.1. Ensuite, la diminution de leur aire de préférence est réalisée de manière dégradée. Vu que le tissu est créé le long des axes Z-Y, plus une cellule est loin sur l'axe Y, plus vite son aire de préférence va décroître de 5% par rapport à son aire initiale. Contrairement aux cellules situées proche de l'origine de l'axe Y. Cette expérience permet de constater que la décroissance cellulaire, ainsi que la mise à jour de la connectivité du tissu se fait de manière correcte dans l'espace 3D. Normalement, dans la littérature, cette transition T2 a lieu lorsqu'une cellule est composée uniquement par trois côtés et que son aire est plus petite que l'aire minimale " A_{min} " requise. Dans cette simulation, la transition T2 est déclenchée dès que l'aire de la cellule en apoptose est plus petite que A_{min} . De plus, la valeur de A_{min} est égal à 25% de l'aire des cellules après relaxation A_{relax} .

Dans la figure (Fig. 40), un tissu constitué par un ensemble de 10×10 cellules hexagonales régulières est mis en avant, où les cellules en apoptose sont colorées en rouge, la transition T1 est également activée, et finalement, une fois que toutes les cellules sont mortes, il est intéressant de constater la formation des "rosetta". Les coefficients utilisés dans cette expérience sont égaux à $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, $\bar{T}_\alpha = 0.04$ et $\bar{A}_{i,j} = -0.05$.

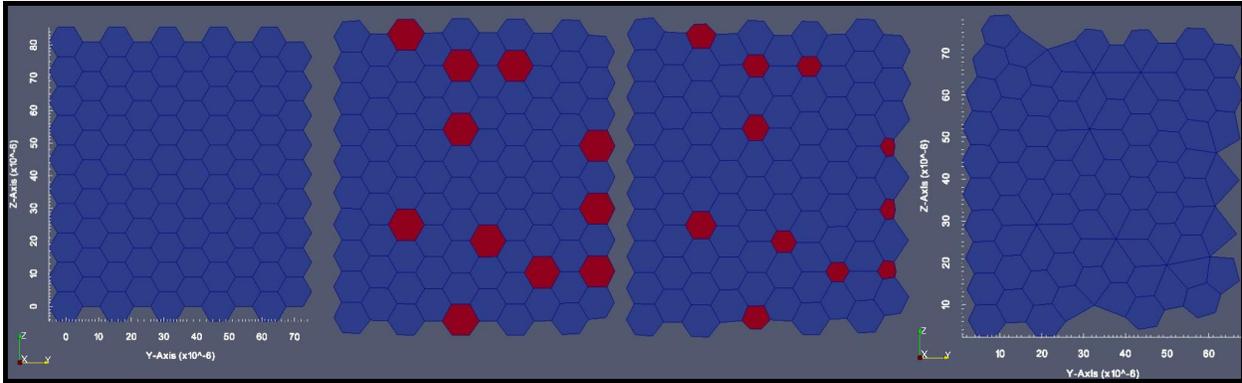


Figure 40: Mort Cellulaire dans l'espace 3D

6.8 Prolifération cellulaire à partir d'un tissu cubique

L'objectif de cette expérience est d'effectuer plusieurs proliférations cellulaires au même moment et dans n'importe quelle direction de l'espace 3D. Pour cela un tissu épithélial cubique a, tout d'abord, été créé. Cette configuration initiale "cubique" a été choisie dans le but d'obtenir, après prolifération, un réseau cellulaire qui respecte la morphologie des tissus épithéliaux[8]. C'est-à-dire, une apparition plus fréquente de cellules constituées de 5 et 6 côtés. Une fois que l'épithélium est relaxé, plusieurs cellules entrent simultanément en mitose d'une manière aléatoire avec une probabilité de sélection de 0.05. La croissance cellulaire, dans la figure (Fig. 41), est faite de manière lente. Chaque cellule en mitose agrandit son aire de préférence d'un facteur de 0.02% par rapport à son aire initiale. De plus, tout au long de cette expérience, la transition T1 est activée. Cette croissance relativement lente accompagnée du déclenchement de la transition T1 et d'un temps de relaxation grand, a permis une réorganisation harmonieuse du tissu épithélial dans l'environnement 3D.

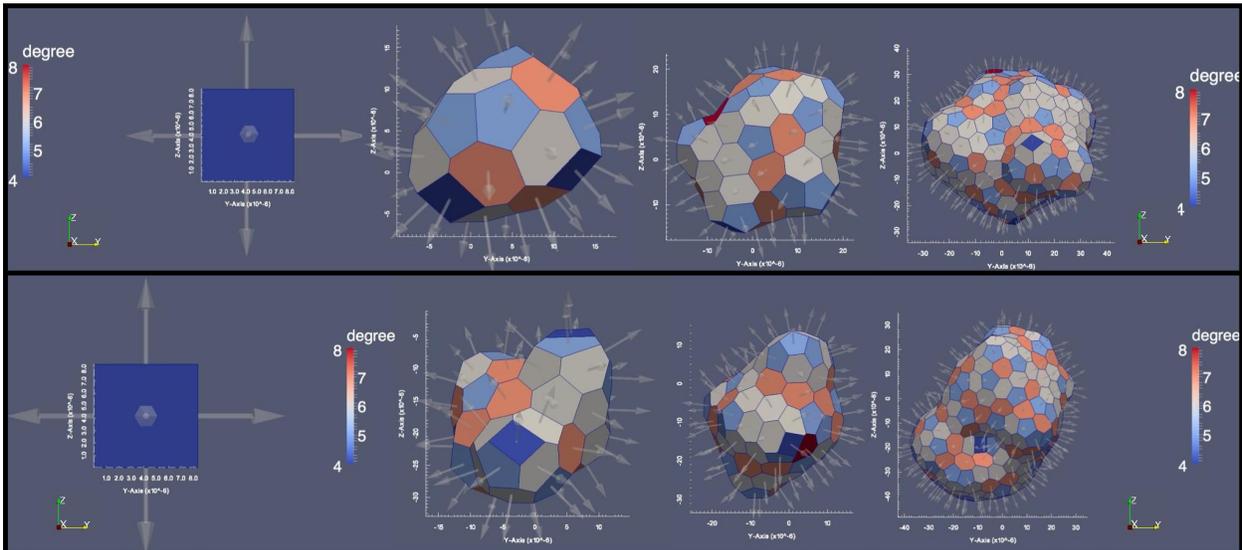


Figure 41: Prolifération cellulaire à partir d'un tissu cubique. L'image supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "bending" $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, à l'inverse de l'image inférieure où $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$.

En évitant, dans certains cas, la répétition successive de transitions T1. Cette application, comme les simula-

tions précédentes, permet de vérifier que la dynamique des cellules, la prolifération cellulaire, la stratégie de division cellulaire (ShortestAxisCellDivision), ainsi que la transition topologique T1, se déroulent de manière cohérente. Dans cette simulation, 300 divisions cellulaires sont effectuées. De plus, cette simulation montre les vecteurs unitaires normaux liés aux surfaces des cellules épithéliales. Finalement, la figure (Fig. 41) met en évidence deux simulations différentes possédant comme coefficients égaux $\bar{T}_\alpha = 0.04$ et $\bar{A}_{i,j} = -0.05$. Par contre, la partie supérieure affiche le résultat d'une exécution avec un coefficient de "bending" $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.0$, à l'inverse de la partie inférieure où $\bar{c}_{\alpha,\beta} = 0.01$. Il est important de remarquer qu'il a été constaté que plus le coefficient de bending est grand, moins le tissu a tendance à se plier et, par conséquent, plus le tissu reste d'une forme semi-circulaire.

6.9 Prolifération cellulaire avec un environnement de résistance

Cette expérimentation est presque semblable à celle expliquée précédemment dans la subsection (6.8). La configuration initiale du tissu, la sélection des cellules à entrer en mitose, ainsi que la croissance de leur aire se fait de la même manière. De plus, la transition T1 est également déclenchée. Cependant, dans le but d'éviter que le tissu se déforme et que la prolifération cellulaire évolue d'une manière circulaire, un environnement résistant de forme sphérique a été créé. Initialement, le centre de l'environnement, noté r_c , est déterminé par la moyenne des positions des sommets constituant le cube et son rayon est approximé par $R = \sqrt{\frac{6.0 \times A_{relax}}{4.0\pi}}$, où A_{relax} est la moyenne des aires des cellules après relaxation. Cette valeur est, ensuite, multipliée par le nombre initial de cellules.

Lorsqu'un sommet se trouve à l'intérieur de l'environnement. C'est-à-dire, lorsque la distance du sommet localisé à la position r_i par rapport au centre r_c est plus petite que le rayon R de l'environnement résistant, alors une force supplémentaire lui est attribuée dans le but de le repousser vers l'extérieur. Cette force additionnelle est définie par:

$$\vec{F}_{r_i} = k \cdot (R - \|\vec{r}_i - \vec{r}_c\|) \cdot \frac{\vec{r}_i - \vec{r}_c}{\|\vec{r}_i - \vec{r}_c\|} \quad (62)$$

où k est un coefficient de résistance, $(R - \|\vec{r}_i - \vec{r}_c\|)$ est la distance du sommet par rapport au bord de l'environnement et $\frac{\vec{r}_i - \vec{r}_c}{\|\vec{r}_i - \vec{r}_c\|}$ est le vecteur de direction où la force doit être appliquée. Au fur et à mesure que le temps passe, le rayon R de l'environnement grandit. La mise à jour de ce dernier n'est effectuée que si la distance d'un des sommets appartenant à l'épithélium est plus grande que sa valeur actuelle. Dans la figure (Fig. 42) une simulation de 2000 divisions cellulaires est mise en évidence.

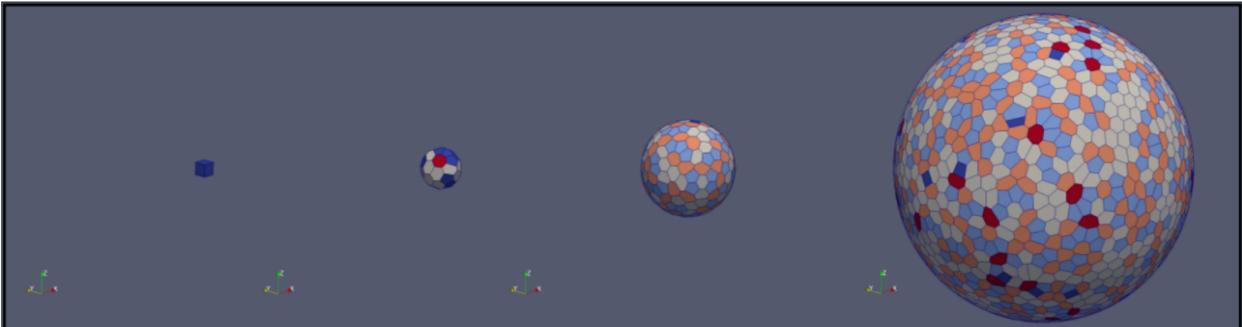


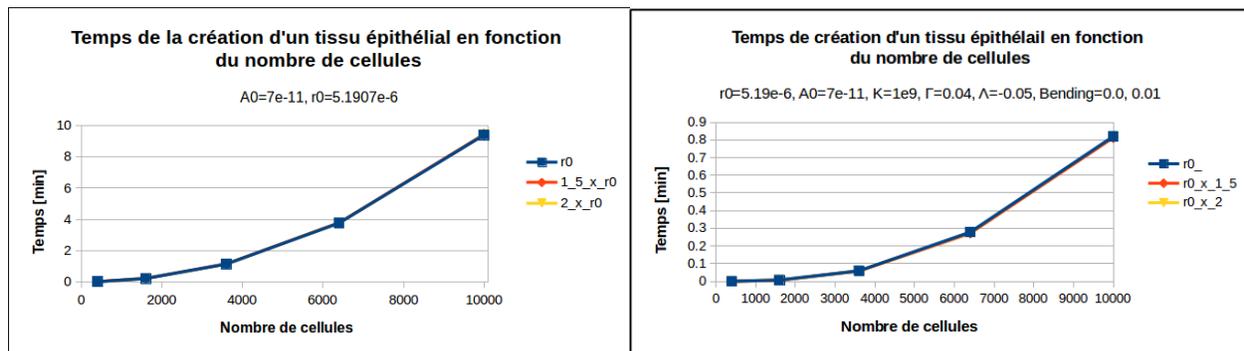
Figure 42: Prolifération cellulaire avec un environnement résistant

7 Performances du système

Dans cette section, une série de tests de performances du modèle 3D implémenté est mise en évidence. Ces analyses donnent une idée globale de la stabilité et de l'efficacité du système. Dans le but d'avoir des résultats précis, concernant les différentes parties principales de l'algorithme, une mesure isolée de ces derniers a été réalisée. C'est-à-dire que des "timers" n'étaient placés que sur la partie d'intérêt. Pour tous les tests de performances présentés dans cette section, les tissus utilisés sont des tissus carrés constitués d'un ensemble de cellules hexagonales régulières. La taille des tissus correspond à des grilles de cellules variant entre $\{20 \times 20, 40 \times 40, 60 \times 60, 80 \times 80, 100 \times 100\}$. Ensuite, pour chaque tissu, le rayon r_0 des cellules est augmenté et ce dernier varie entre $\{r_0, r_0 \times 1.5, r_0 \times 2.0\}$, où $r_0 = 5.19e^{-6} m$. De plus, l'aire de préférence vaut toujours, pour chaque évaluation, $A_0 = 7e^{-11} m^2$.

7.1 Création d'un tissu épithélial

Tout d'abord, il est important de mettre en évidence la manière dont le système se comporte lors de la création des tissus de petite ou de grande taille. Les résultats présentés dans la figure (Fig. 43) représentent le temps requis pour créer un tissu épithélial en fonction du nombre de cellules et correspondant à une moyenne effectuée parmi 30 exécutions.



(a) Sans méthode d'optimisation lors de la compilation (b) Flag d'optimisation 'flag=O3' lors de la compilation

Figure 43: Temps nécessaire pour créer un tissu épithélial en fonction du nombre de cellules

Il est intéressant de mettre en avant ce qu'il a été constaté lors de la phase de développement. La figure (Fig. 43a) illustre les résultats obtenus, sans avoir utilisé de méthode d'optimisation lors de la compilation du programme. Par contre, les résultats affichés dans la figure (Fig. 43b) sont obtenus en utilisant une méthode d'optimisation qui possède le "flag = O3". Il peut être remarqué que la création du tissu, sans optimisation, est relativement lente par rapport à celle qui utilise la méthode optimisée. Le temps nécessaire à la création de 10'000 cellules pour la méthode non-optimisée vaut environ 9 minutes, contrairement à la méthode optimisée qui équivaut à, environ 0.8 minutes. Par conséquent, le temps change de manière conséquente. Étant donné que le temps, pour les deux méthodes de compilation, évolue de manière exponentielle, il est évident que lorsqu'il sera nécessaire de travailler avec des tissus de tailles conséquentes, il faudra utiliser un système qui soit parallélisé. À cause du comportement énoncé précédemment, tous les tests de cette section utilisent, lors de la compilation, la méthode optimisée "flag = O3".

7.2 Énergie du tissu épithélial

Le deuxième facteur important, mesuré dans cette section, est le temps requis pour calculer l'énergie du tissu épithélial en fonction du nombre de cellules. Pour chaque tissu, composé de cellules ayant des rayons différents, les propriétés mécaniques cellulaires ont été changées. Le premier (Fig. 44a, 44b), le deuxième

(Fig. 44c et 44d) et le troisième (44e et 44f) résultats correspondent respectivement aux propriétés mécaniques $\{\bar{T} = 0.0, \bar{\Lambda} = 0.0\}$, $\{\bar{T} = 0.04, \bar{\Lambda} = 0.0\}$ et $\{\bar{T} = 0.04, \bar{\Lambda} = -0.05\}$. De plus, il est important de souligner que chaque résultat correspond à une moyenne de 20 exécutions. Toutes les figures situées à gauche montrent l'énergie normalisée obtenue en fonction du nombre de cellules. Ces graphiques illustrent bien qu'indépendamment de la taille de l'épithélium, l'énergie, d'un tissu constitué de cellules ayant les mêmes propriétés mécaniques cellulaires, est toujours équivalente. Ensuite, plus le rayon de la cellule est grand, plus son énergie est grande. En ce qui concerne les figures de droite, elles montrent le temps d'exécution pris. Il est important de remarquer que le rayon et les propriétés mécaniques n'influencent pas sur ce dernier.

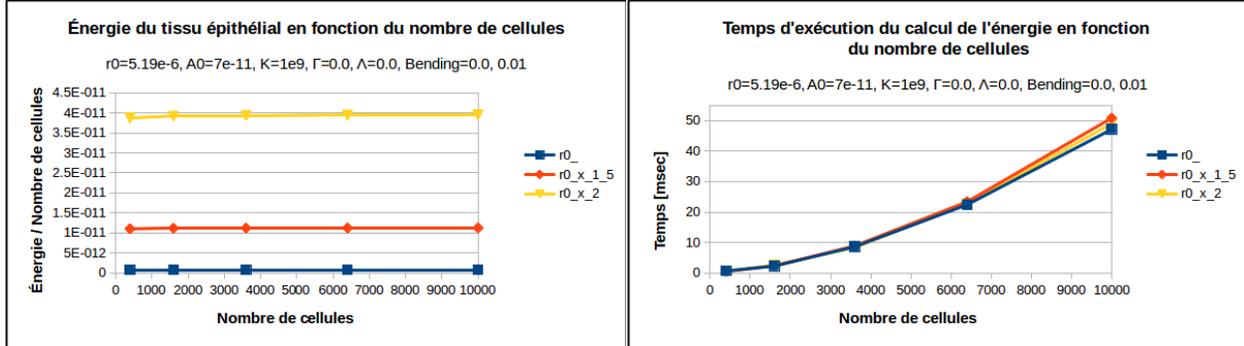
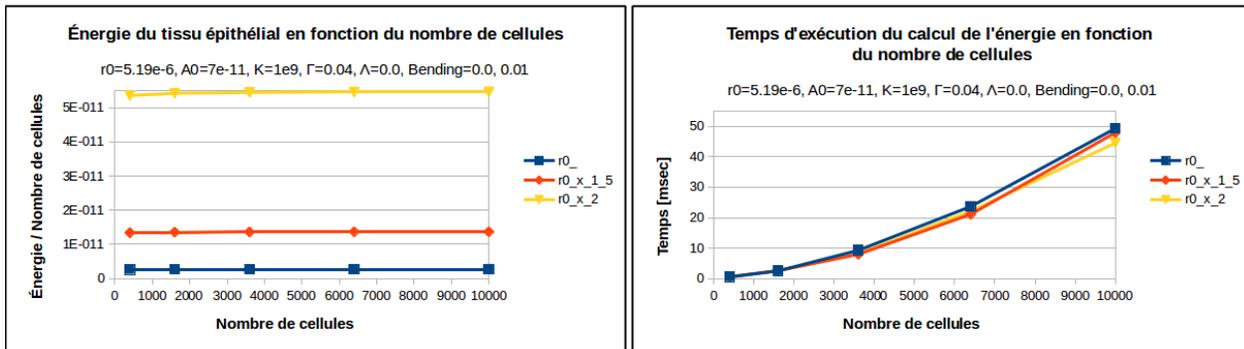
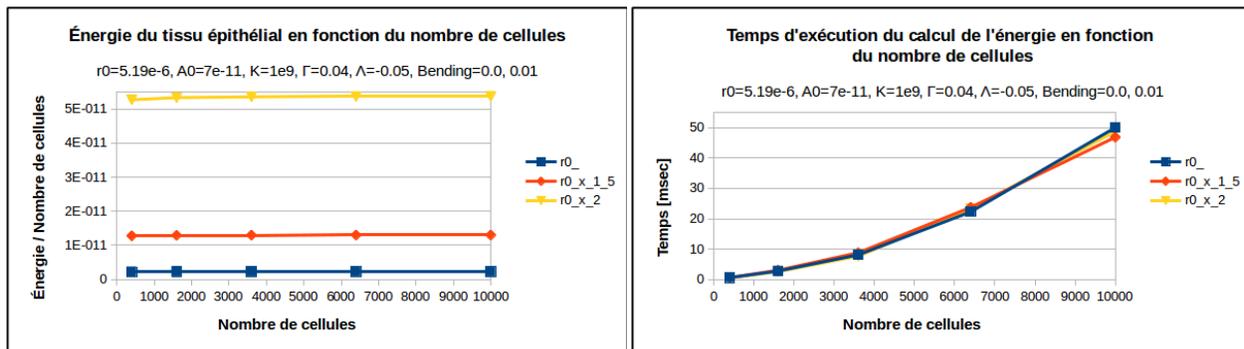
(a) Énergie $\bar{T} = 0.0, \bar{\Lambda} = 0.0$ (b) Temps d'exécution $\bar{T} = 0.0, \bar{\Lambda} = 0.0$ (c) Énergie $\bar{T} = 0.04, \bar{\Lambda} = 0.0$ (d) Temps d'exécution $\bar{T} = 0.04, \bar{\Lambda} = 0.0$ (e) Énergie $\bar{T} = 0.04, \bar{\Lambda} = -0.05$ (f) Temps d'exécution $\bar{T} = 0.04, \bar{\Lambda} = -0.05$

Figure 44: Énergie du tissu épithélial en fonction du nombre de cellules avec des cellules possédant différents rayons cellulaires

7.3 Relaxation du tissu épithélial en fonction du temps

Dans cette section, l'évolution de l'énergie du tissu épithélial en fonction du temps est mis en avant.

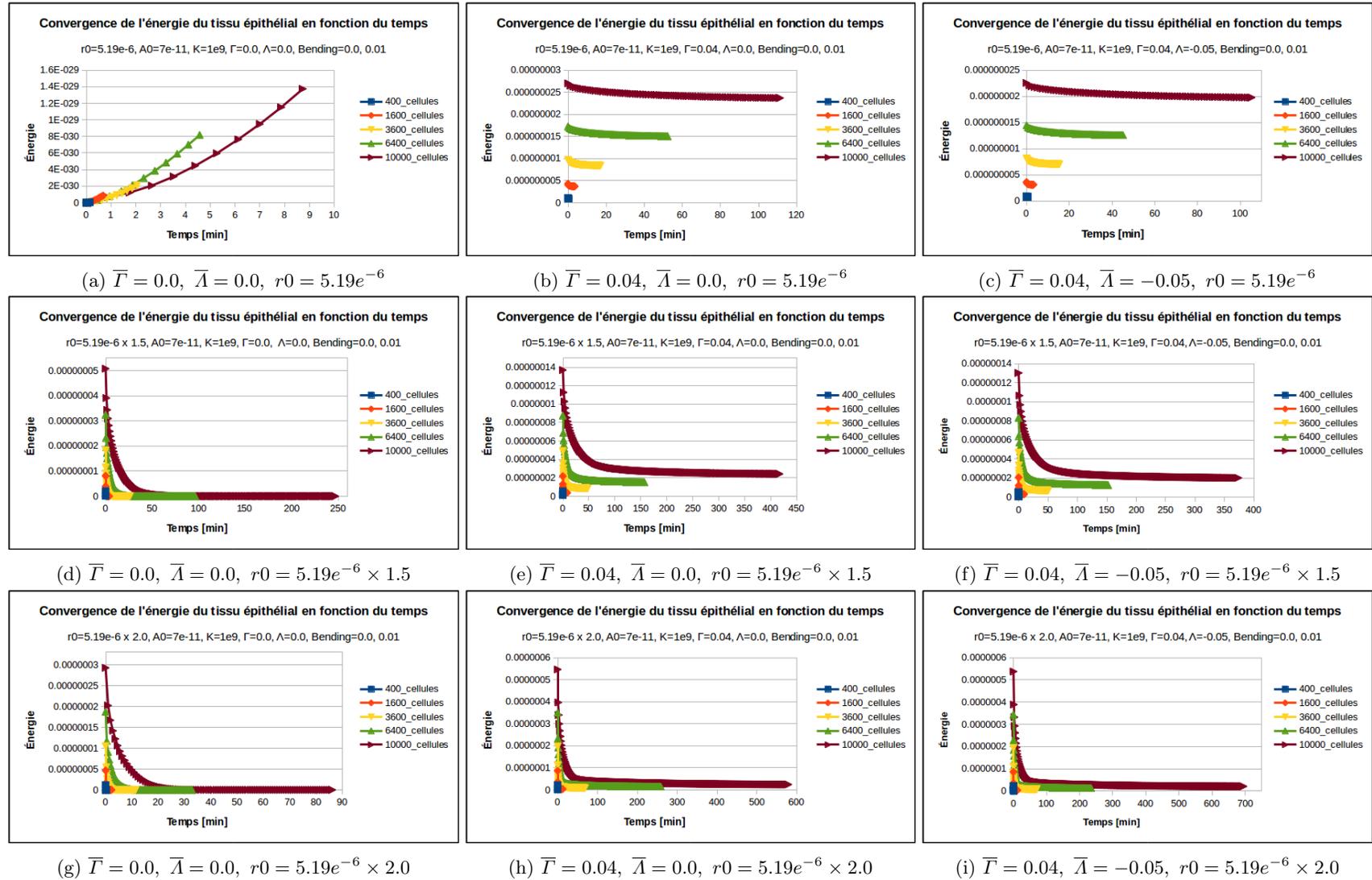


Figure 45: Relaxation du tissu épithélial en fonction du temps

Les résultats ci-dessus correspondent, pour chaque graphique, à une moyenne effectuée entre 10 exécutions et ils montrent, qu'en général, le temps requis pour relaxer un tissu épithélial est dépendant de plusieurs facteurs, comme par exemple, du nombre, du rayon des cellules, ainsi que de ses propriétés mécaniques. Il est important de remarquer que tous les graphiques illustrent un comportement cohérent de la convergence de l'énergie en fonction du temps, à part la figure (Fig. 45a) où il peut être interprété que l'énergie ne converge pas mais qu'elle augmente. Lorsque l'ordre d'échelle est analysé, il est clair que toutes ces valeurs sont égales à zéro (10^{-29} , 10^{-30}). Cela montre un comportement tout à fait normal, car vu que les paramètres \bar{T} , $\bar{\Lambda}$ sont égaux à zéro, il n'y a alors que le terme lié à l'élasticité de l'aire qui est pris en considération. Ensuite, sachant que le rayon, ainsi que l'aire des cellules, sont égaux au rayon et à l'aire de préférence, alors cela veut dire que les cellules se trouvent déjà à leur état d'équilibre. Par conséquent, la convergence de l'énergie reste toujours égale à zéro. En ce qui concerne le temps d'exécution, il est évident, en regardant les résultats, que lorsque le tissu est très grand, alors son temps de relaxation l'est aussi. La figure (Fig. 45c) illustre que lorsque \bar{T} , $\bar{\Lambda}$ sont différents de zéro et que le rayon ainsi que l'aire des cellules sont égales au rayon et à l'aire de préférence, alors il faut 2 heures pour relaxer un tissu constitué par 100×100 cellules.

7.4 Division cellulaire

Les résultats de la figure (Fig. 46) montrent le temps d'exécution nécessaire pour effectuer "n" divisions cellulaires avec différentes probabilités de sélection cellulaire et correspondant à une moyenne effectuée sur 10 exécutions. De plus, les divisions cellulaires ont été faites sur un épithélium créé le long des axes Z-Y où il n'y pas de transition topologique activée.

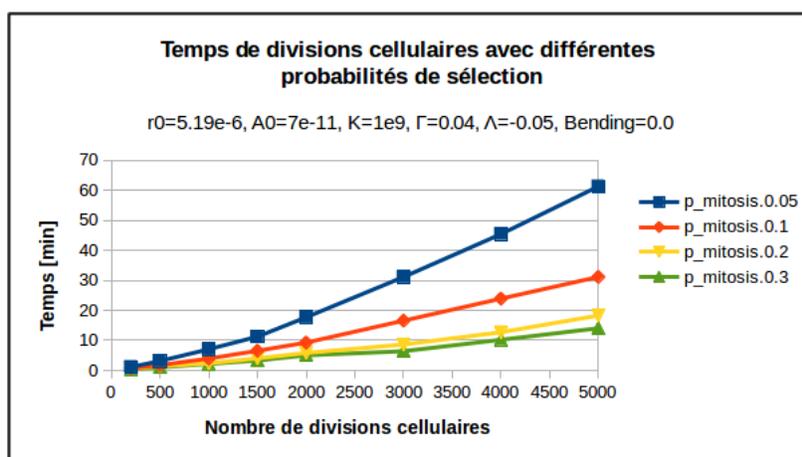


Figure 46: Temps de division cellulaire selon une probabilité de sélection

La sélection des cellules à entrer en mitose se fait de manière aléatoire avec les probabilités suivantes $\{0.05, 0.1, 0.2, 0.3\}$. La configuration initiale du tissu, utilisée pour chaque exécution, est composée d'une grille de 10×10 cellules. Selon les résultats, il est facile de remarquer que plus la probabilité de sélection des cellules à entrer en mitose est grande, plus rapidement la taille du tissu croît. Quand la probabilité de sélection est égale à 0.05, le tissu effectue 5000 divisions cellulaires en environ 1 heure. Au contraire, pour une probabilité de sélection égale à 0.3, il faut environ 11 minutes. Il est, également, important de mettre en avant que plus la configuration initiale du tissu est grande, plus vite des divisions cellulaires seront effectuées.

8 Conclusion

Cette étude, sur la modélisation numérique 3D du tissu épithélial, est présentée de manière progressive. Tout d'abord, elle met en avant les différentes causes, motivations, qui poussent la science à étudier le tissu épithélial. De plus, elle permet également d'étudier de manière implicite certains mécanismes contrôlant la morphogenèse des tissus comme la croissance, la division, la mort cellulaire et autres processus caractérisant la biologie du développement (Section 1.1). Ainsi, avant de se concentrer sur la modélisation numérique en tant que telle, il était nécessaire d'approfondir les connaissances sur les cellules et le tissu épithélial. Par exemple, il a fallu mettre en évidence les différentes fonctions des cellules épithéliales dans l'organisme de l'être humain, ainsi que leurs caractéristiques et leurs classifications (Section 2). Les informations, comme la polarité des cellules épithéliales, les jonctions ou les interactions cellule-cellule étaient primordiales pour comprendre la conception des différents modèles numériques représentant le tissu épithélial. Ensuite, cette étude présente un modèle numérique 2D du tissu épithélial basé sur les modèles appelés "Vertex Model", où chaque cellule " α " est représentée par un polygone constitué d'un ensemble d'arêtes où chacune d'entre elles relie exactement deux sommets voisins appartenant à la cellule. Une fonction d'énergie est assignée à ce modèle numérique. À partir de celle-ci, il est possible de déterminer la force appliquée sur chaque sommet du tissu et, par conséquent, de calculer leurs positions à un instant donné. De plus, certains mécanismes intervenants lors du développement du tissu sont introduits, comme par exemple la prolifération cellulaire, les différentes stratégies de division cellulaire pouvant être appliquées, ainsi que les éventuels changements topologiques pouvant y avoir lieu (Section 3). Après avoir présenté le modèle numérique et les mécanismes énoncés précédemment dans un espace à deux dimensions, ceux-ci ont ensuite été étendus vers un espace à trois dimensions. Par conséquent, trois modélisations numériques 3D sont suggérées. Ces modèles sont proposés dans le but de faire évoluer le modèle numérique 2D, créé par Merzouki et al.[27], vers un espace 3D de manière graduelle et, par conséquent, d'éviter de perturber de manière conséquente le système stable actuel (Section 4). Le premier modèle numérique 3D présenté a été créé par Du et al.(2014)[7]. Ce modèle permet de comprendre de quelle manière un modèle 2D peut évoluer progressivement par flambement vers une troisième dimension. Cette solution est intéressante, car la fonction d'énergie, qui est associée au modèle numérique, est très semblable à celle de Merzouki et al.[27], avec, comme principale différence, l'ajout d'un nouveau terme chargé de produire les effets 3D. En ce qui concerne le deuxième modèle, il a été créé par Bielmeier et al.(2016)[4]. Il s'agit d'une modélisation constituée de deux couches épithéliales 2D reliées entre elles. Ces deux couches représentent la couche apicale et basale. Ce modèle ajoute une nouvelle notion de volume cellulaire qui peut être déterminé par triangulation grâce aux centres de masses de chaque côté d'une cellule. Un nouveau terme est également attribué à la couche basale simulant l'attachement de cette dernière à la matrice extracellulaire ECM. De plus, cette modélisation présente de quelle manière certaines transitions topologiques se déroulent dans un espace 3D et permet de réaliser une évolution complète du modèle 2D vers un espace 3D. Finalement, le troisième modèle suggéré, a été réalisé par Misra et al.[29] qui propose un modèle 2D vivant dans un espace 3D semblable à celui de Du et al.[7] et une version complètement 3D proche de celle de Bielmeier et al.[4]. Une des grandes caractéristiques, qui le différencie des deux modèles présentés antérieurement, est le fait d'avoir des termes qui prennent en compte certaines contraintes extérieures, comme un modèle se déroulant dans un environnement sphérique possédant une cavité interne remplie par un fluide, ainsi qu'une membrane rigide externe influençant la courbure de l'épithélium. Des trois modèles présentés, celui de Du et al. a été choisi pour être implémenté. Le choix de ce modèle était dû au fait que cette solution permettait de faire une évolution progressive du système 2D, créé par Merzouki et al., vers un système 3D sans trop le perturber. Mais, en plus de cela, il est d'un grand intérêt d'avoir un modèle 3D, avec une description mécanique proche de celle d'un modèle 2D, qui reproduit des comportements complexes en trois dimensions tout en ayant une complexité de calcul des modèles 2D. Tous les concepts essentiels nécessaires à l'implémentation d'un tissu épithélial comme l'architecture logicielle, le stockage et le traitement de l'information sont également présentés dans cette étude (Section 5). Ensuite, dans le but de valider le comportement du modèle 3D implémenté, plusieurs simulations ont été effectuées

sur différentes configurations initiales des tissus épithéliaux, comme par exemple, des tissus horizontaux, verticaux, inclinés ou courbés. Indépendamment de la configuration initiale choisie, l'épithélium devait se comporter de la même manière. Quelques exemples de reproductions expérimentales, se déroulant dans l'espace 3D et réalisées pendant ce travail sont des relaxations, déformations "buckling", proliférations et transitions cellulaires, ainsi que des applications de forces sur le tissu (Section 6). Finalement, dans le but d'avoir des renseignements par rapport aux performances du modèle 3D, une série de métriques étaient mesurés, comme par exemple, le temps d'exécution nécessaire pour créer un tissu épithélial, ainsi que pour calculer son énergie, en fonction du nombre de cellules. Il y a également eu, le temps requis pour relaxer un tissu, possédant des propriétés mécaniques cellulaires distincts en fonction du nombre de cellules et le temps demandé pour effectuer un certain nombre de divisions cellulaires en fonction de la probabilité de sélection des cellules à entrer en mitoses (Section 7). Pour conclure, toutes les étapes décrites précédemment et les résultats obtenus tout au long de cette étude indiquent que cette évolution du modèle 2D vers la dimension tridimensionnelle a pu être réalisée dans les meilleures conditions. De plus, les tests de performances effectués sur le modèle 3D indiquent que le système est stable car ces derniers étaient volontairement fait sur des tissus de taille conséquente ou des exécutions longues qui demandaient beaucoup de ressources CPU, comme par exemple, une prolifération cellulaire effectuée le long des axes Z-Y allant jusqu'à 10'000 divisions cellulaires.

8.1 Perspectives

Tout d'abord, il est important de remarquer que cette étude a surtout été basée sur la proposition et l'implémentation d'un modèle numérique 3D caractérisant un épithélium. Même si plusieurs simulations ont été mises en avant dans ce travail de recherche, dont l'objectif était de valider le comportement du tissu dans un environnement 3D, malheureusement aucune étude approfondie et conséquente n'a été réalisée par manque de temps. En effet, il existe, pour chaque simulation proposée, la possibilité de faire des analyses considérables et détaillées. Par conséquent, une des perspectives serait d'exploiter le modèle 3D, en lui-même, avec des études, comme déterminer les conditions favorables au flambement "buckling" d'un tissu, analyser l'influence du coefficient de bending, et la prolifération cellulaire sur la morphologie de l'épithélium. De plus, à partir du modèle sphérique, il serait possible d'étudier les conditions nécessaires pour reproduire le phénomène de gastrulation ainsi qu'observer l'impact du coefficient de bending sur cette seconde phase de développement embryonnaire. En se basant sur les résultats obtenus à la phase de test de performances, il est évident que pour résoudre des problèmes à une grande échelle, il faudrait réaliser une parallélisation du modèle 3D actuel.

Appendices

A Force resistente à la flexion du tissu

Il a été mis en évidence dans la section 4.1.3 que la force qui résiste à la flexion du tissu épithélial est déterminée par:

$$\sum_{\langle \alpha, \beta \rangle} \mathbf{F}_i^c_{\langle \alpha, \beta \rangle} = \sum_{\langle \alpha, \beta \rangle \text{ contains } v_i} c_{\alpha\beta} \cdot \left(-\frac{\frac{d}{d\mathbf{r}_i}(A_\alpha) \cdot A_\beta + A_\alpha \cdot \frac{d}{d\mathbf{r}_i}(A_\beta)}{(A_\alpha \cdot A_\beta)^2} \cdot \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) + \frac{1}{A_\alpha \cdot A_\beta} \cdot \frac{d}{d\mathbf{r}_i} \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) \right)$$

où:

1. L'aire de la cellule α et β , selon l'équation (27) vaut:

$$A_\alpha \approx \left(\sum_{k=1}^3 (A_\alpha^k)^2 \right)^{\frac{1}{2}} = \left(\frac{1}{2} \cdot \sum_{\forall v_i \in \alpha} ((y_i z_{\alpha_{i+1}} - z_i y_{\alpha_{i+1}})^2 + (z_i x_{\alpha_{i+1}} - x_i z_{\alpha_{i+1}})^2 + (x_i y_{\alpha_{i+1}} - y_i x_{\alpha_{i+1}})^2) \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$A_\beta \approx \left(\sum_{k=1}^3 (A_\beta^k)^2 \right)^{\frac{1}{2}} = \left(\frac{1}{2} \cdot \sum_{\forall v_i \in \beta} ((y_i z_{\beta_{i+1}} - z_i y_{\beta_{i+1}})^2 + (z_i x_{\beta_{i+1}} - x_i z_{\beta_{i+1}})^2 + (x_i y_{\beta_{i+1}} - y_i x_{\beta_{i+1}})^2) \right)^{\frac{1}{2}}$$

2. La dérivée de l'aire de la cellule α et β , selon l'équation (36) est égal à:

$$\frac{dA_\alpha}{d\mathbf{r}_i} = \left(\frac{1}{A_\alpha} \sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot \frac{1}{2} (v_{\alpha_{i-1}} - v_{\alpha_{i+1}}) \wedge \mathbf{e}^k \right) \quad \frac{dA_\beta}{d\mathbf{r}_i} = \left(\frac{1}{A_\beta} \sum_{k=1}^3 A_\beta^k \cdot \frac{1}{2} (v_{\beta_{i-1}} - v_{\beta_{i+1}}) \wedge \mathbf{e}^k \right)$$

3. Ensuite, le produit scalaire entre les vecteurs \vec{A}_α et \vec{A}_β donne:

$$\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k = A_\alpha^1 \cdot A_\beta^1 + A_\alpha^2 \cdot A_\beta^2 + A_\alpha^3 \cdot A_\beta^3$$

$$\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k = \sum_{\forall v_i \in \alpha} \frac{1}{2} (y_i z_{\alpha_{i+1}} - z_i y_{\alpha_{i+1}}) \cdot \sum_{\forall v_i \in \beta} \frac{1}{2} (y_i z_{\beta_{i+1}} - z_i y_{\beta_{i+1}}) +$$

$$\sum_{\forall v_i \in \alpha} \frac{1}{2} (z_i x_{\alpha_{i+1}} - x_i z_{\alpha_{i+1}}) \cdot \sum_{\forall v_i \in \beta} \frac{1}{2} (z_i x_{\beta_{i+1}} - x_i z_{\beta_{i+1}}) +$$

$$\sum_{\forall v_i \in \alpha} \frac{1}{2} (x_i y_{\alpha_{i+1}} - y_i x_{\alpha_{i+1}}) \cdot \sum_{\forall v_i \in \beta} \frac{1}{2} (x_i y_{\beta_{i+1}} - y_i x_{\beta_{i+1}})$$

Lorsque les sommes sont enlevées, ce terme peut, également, être écrit par:

$$\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k = \left(\frac{1}{2} (y_i z_{\alpha_{i+1}} - z_i y_{\alpha_{i+1}}) + \dots + \frac{1}{2} (y_{\alpha_{i-1}} z_i - z_{\alpha_{i-1}} y_i) \right) \cdot$$

$$\left(\frac{1}{2} (y_i z_{\beta_{i+1}} - z_i y_{\beta_{i+1}}) + \dots + \frac{1}{2} (y_{\beta_{i-1}} z_i - z_{\beta_{i-1}} y_i) \right) +$$

$$\left(\frac{1}{2} (z_i x_{\alpha_{i+1}} - x_i z_{\alpha_{i+1}}) + \dots + \frac{1}{2} (z_{\alpha_{i-1}} x_i - x_{\alpha_{i-1}} z_i) \right) \cdot \left(\frac{1}{2} (z_i x_{\beta_{i+1}} - x_i z_{\beta_{i+1}}) + \dots + \frac{1}{2} (z_{\beta_{i-1}} x_i - x_{\beta_{i-1}} z_i) \right) +$$

$$\left(\frac{1}{2} (x_i y_{\alpha_{i+1}} - y_i x_{\alpha_{i+1}}) + \dots + \frac{1}{2} (x_{\alpha_{i-1}} y_i - y_{\alpha_{i-1}} x_i) \right) \cdot \left(\frac{1}{2} (x_i y_{\beta_{i+1}} - y_i x_{\beta_{i+1}}) + \dots + \frac{1}{2} (x_{\beta_{i-1}} y_i - y_{\beta_{i-1}} x_i) \right) \quad (63)$$

Cette notation est utile pour calculer facilement la dérivée par rapport à la position \mathbf{r}_i

4. Finalement, le calcul du terme $\frac{d}{dx_i} \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right)$, en se basant sur la notation de l'équation (63), est égal à:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dx_i} \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) &= \frac{1}{2} \left(z_{\alpha_{i-1}} - z_{\alpha_{i+1}} \right) \cdot A_\beta^2 + A_\alpha^2 \cdot \frac{1}{2} \left(z_{\beta_{i-1}} - z_{\beta_{i+1}} \right) + \\ &\quad \frac{1}{2} \left(y_{\alpha_{i+1}} - y_{\alpha_{i-1}} \right) \cdot A_\beta^3 + A_\alpha^3 \cdot \frac{1}{2} \left(y_{\beta_{i+1}} - y_{\beta_{i-1}} \right) \end{aligned} \quad (64)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dy_i} \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) &= \frac{1}{2} \left(z_{\alpha_{i+1}} - z_{\alpha_{i-1}} \right) \cdot A_\beta^1 + A_\alpha^1 \cdot \frac{1}{2} \left(z_{\beta_{i+1}} - z_{\beta_{i-1}} \right) + \\ &\quad \frac{1}{2} \left(x_{\alpha_{i-1}} - x_{\alpha_{i+1}} \right) \cdot A_\beta^3 + A_\alpha^3 \cdot \frac{1}{2} \left(x_{\beta_{i-1}} - x_{\beta_{i+1}} \right) \end{aligned} \quad (65)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dz_i} \left(\sum_{k=1}^3 A_\alpha^k \cdot A_\beta^k \right) &= \frac{1}{2} \left(y_{\alpha_{i-1}} - y_{\alpha_{i+1}} \right) \cdot A_\beta^1 + A_\alpha^1 \cdot \frac{1}{2} \left(y_{\beta_{i-1}} - y_{\beta_{i+1}} \right) + \\ &\quad \frac{1}{2} \left(x_{\alpha_{i+1}} - x_{\alpha_{i-1}} \right) \cdot A_\beta^2 + A_\alpha^2 \cdot \frac{1}{2} \left(x_{\beta_{i+1}} - x_{\beta_{i-1}} \right) \end{aligned} \quad (66)$$

B Force contribué par l'aire et le volume cellulaire sur un sommet en tenant en compte des centres de masses des surfaces

Force contribué par l'aire de la cellule sur un sommet

L'aire d'une cellule est déterminée par la somme des aires des triangles qui la constituent.

$$A_\alpha = |\vec{A}_1| + |\vec{A}_2| + \sum_{j \neq i, i-1} |\vec{A}_j| \quad (67)$$

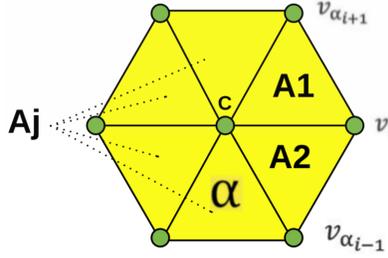


Figure 47: Détermination de l'aire d'une cellule par triangulation en prenant en compte du centre de masse

où :

$$\vec{A}_1 = \frac{1}{2} \left((v_i - v_{c_\alpha}) \wedge (v_{\alpha_{i+1}} - v_{c_\alpha}) \right) = \frac{1}{2} \cdot \begin{bmatrix} (y_i - y_{c_\alpha})(z_{\alpha_{i+1}} - z_{c_\alpha}) - (z_i - z_{c_\alpha})(y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_\alpha}) \\ (z_i - z_{c_\alpha})(x_{\alpha_{i+1}} - x_{c_\alpha}) - (x_i - x_{c_\alpha})(z_{\alpha_{i+1}} - z_{c_\alpha}) \\ (x_i - x_{c_\alpha})(y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_\alpha}) - (y_i - y_{c_\alpha})(x_{\alpha_{i+1}} - x_{c_\alpha}) \end{bmatrix} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} A_1^x \\ A_1^y \\ A_1^z \end{bmatrix}$$

$$\vec{A}_2 = \frac{1}{2} \left((v_{\alpha_{i-1}} - v_{c_\alpha}) \wedge (v_i - v_{c_\alpha}) \right) = \frac{1}{2} \cdot \begin{bmatrix} (y_{\alpha_{i-1}} - y_{c_\alpha})(z_i - z_{c_\alpha}) - (z_{\alpha_{i-1}} - z_{c_\alpha})(y_i - y_{c_\alpha}) \\ (z_{\alpha_{i-1}} - z_{c_\alpha})(x_i - x_{c_\alpha}) - (x_{\alpha_{i-1}} - x_{c_\alpha})(z_i - z_{c_\alpha}) \\ (x_{\alpha_{i-1}} - x_{c_\alpha})(y_i - y_{c_\alpha}) - (y_{\alpha_{i-1}} - y_{c_\alpha})(x_i - x_{c_\alpha}) \end{bmatrix} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} A_2^x \\ A_2^y \\ A_2^z \end{bmatrix}$$

$$\vec{A}_j = \frac{1}{2} \left((v_{\alpha_j} - v_{c_\alpha}) \wedge (v_{\alpha_{j+1}} - v_{c_\alpha}) \right) = \frac{1}{2} \cdot \begin{bmatrix} (y_{\alpha_j} - y_{c_\alpha})(z_{\alpha_{j+1}} - z_{c_\alpha}) - (z_{\alpha_j} - z_{c_\alpha})(y_{\alpha_{j+1}} - y_{c_\alpha}) \\ (z_{\alpha_j} - z_{c_\alpha})(x_{\alpha_{j+1}} - x_{c_\alpha}) - (x_{\alpha_j} - x_{c_\alpha})(z_{\alpha_{j+1}} - z_{c_\alpha}) \\ (x_{\alpha_j} - x_{c_\alpha})(y_{\alpha_{j+1}} - y_{c_\alpha}) - (y_{\alpha_j} - y_{c_\alpha})(x_{\alpha_{j+1}} - x_{c_\alpha}) \end{bmatrix} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} A_j^x \\ A_j^y \\ A_j^z \end{bmatrix}$$

Par conséquent, l'aire est définie par :

$$A_\alpha = \left(\sum_{k=1}^3 \left(\frac{1}{2} A_1^k \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}} + \left(\sum_{k=1}^3 \left(\frac{1}{2} A_2^k \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}} + \sum_{j \neq i, i-1} \left(\sum_{k=1}^3 \left(\frac{1}{2} A_j^k \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (68)$$

Ensuite, la dérivée de l'aire de la cellule, par rapport au sommet v_i qui se trouve à la position \mathbf{r}_i , est égale à :

$$\frac{dA_\alpha}{d\mathbf{r}_i} = \frac{d|\vec{A}_1|}{d\mathbf{r}_i} + \frac{d|\vec{A}_2|}{d\mathbf{r}_i} + \sum_{j \neq i, i-1} \frac{d|\vec{A}_j|}{d\mathbf{r}_i}$$

$$\frac{dA_\alpha}{d\mathbf{r}_i} = \frac{\frac{1}{4} \sum_{k=1}^3 A_1^k \cdot \frac{dA_1^k}{d\mathbf{r}_i}}{|\vec{A}_1|} + \frac{\frac{1}{4} \sum_{k=1}^3 A_2^k \cdot \frac{dA_2^k}{d\mathbf{r}_i}}{|\vec{A}_2|} + \sum_{j \neq i, i-1} \frac{\frac{1}{4} \sum_{k=1}^3 A_j^k \cdot \frac{dA_j^k}{d\mathbf{r}_i}}{|\vec{A}_j|} \quad (69)$$

Donc, la dérivée de l'aire, par rapport à la coordonnée x_i , est égale à :

$$\begin{aligned} \frac{dA_\alpha}{dx_i} = & \frac{1}{4|\vec{A}_1|} \left(A_1^1 \cdot \frac{dA_1^1}{dx_i} + A_1^2 \cdot \frac{dA_1^2}{dx_i} + A_1^3 \cdot \frac{dA_1^3}{dx_i} \right) + \frac{1}{4|\vec{A}_2|} \left(A_2^1 \cdot \frac{dA_2^1}{dx_i} + A_2^2 \cdot \frac{dA_2^2}{dx_i} + A_2^3 \cdot \frac{dA_2^3}{dx_i} \right) \\ & + \sum_{j \neq i, i-1} \frac{1}{4|\vec{A}_j|} \left(A_j^1 \cdot \frac{dA_j^1}{dx_i} + A_j^2 \cdot \frac{dA_j^2}{dx_i} + A_j^3 \cdot \frac{dA_j^3}{dx_i} \right) \end{aligned} \quad (70)$$

où $k \in \{1, 2, 3\} \equiv \{x, y, z\}$ et toutes les valeurs nécessaires pour faire le calcul ci-dessus se trouvent dans la Table [1]. Ce qui donne :

$$\begin{aligned} \frac{dA_\alpha}{dx_i} = & \frac{1}{4|\vec{A}_1|} \left(A_1^2 \left(-(z_{\alpha_{i+1}} - z_{c_\alpha}) - \frac{1}{n}(z_i - z_{\alpha_{i+1}}) \right) + A_1^3 \left((y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_\alpha}) + \frac{1}{n}(y_i - y_{\alpha_{i+1}}) \right) \right) + \\ & \frac{1}{4|\vec{A}_2|} \left(A_2^2 \left((z_{\alpha_{i-1}} - z_{c_\alpha}) + \frac{1}{n}(z_i - z_{\alpha_{i-1}}) \right) + A_2^3 \left(-(y_{\alpha_{i-1}} - y_{c_\alpha}) - \frac{1}{n}(y_i - y_{\alpha_{i-1}}) \right) \right) + \\ & \sum_{j \neq i, i-1} \frac{1}{4|\vec{A}_j|} \left(A_j^2 \left(-\frac{1}{n}(z_{\alpha_j} - z_{\alpha_{j+1}}) \right) + A_j^3 \left(\frac{1}{n}(y_{\alpha_j} - y_{\alpha_{j+1}}) \right) \right) \end{aligned}$$

Dans le but de simplifier les notations, l'équation (70) est équivalente à l'expression suivante :

$$\frac{dA_\alpha}{dx_i} = \frac{1}{4|\vec{A}_{1,2,j}|} \left(A_{1,2,j}^x \cdot \frac{dA_{1,2,j}^x}{dx_i} + A_{1,2,j}^y \cdot \frac{dA_{1,2,j}^y}{dx_i} + A_{1,2,j}^z \cdot \frac{dA_{1,2,j}^z}{dx_i} \right) \quad (71)$$

La même logique est appliquée pour les dérivées de l'aire par rapport aux coordonnées y_i et z_i :

$$\frac{dA_\alpha}{dy_i} = \frac{1}{4|\vec{A}_{1,2,j}|} \left(A_{1,2,j}^x \cdot \frac{dA_{1,2,j}^x}{dy_i} + A_{1,2,j}^y \cdot \frac{dA_{1,2,j}^y}{dy_i} + A_{1,2,j}^z \cdot \frac{dA_{1,2,j}^z}{dy_i} \right) \quad (72)$$

$$\frac{dA_\alpha}{dz_i} = \frac{1}{4|\vec{A}_{1,2,j}|} \left(A_{1,2,j}^x \cdot \frac{dA_{1,2,j}^x}{dz_i} + A_{1,2,j}^y \cdot \frac{dA_{1,2,j}^y}{dz_i} + A_{1,2,j}^z \cdot \frac{dA_{1,2,j}^z}{dz_i} \right) \quad (73)$$

Force contribué par le volume de la cellule sur un sommet

La force contribué par le volume cellulaire est définie par :

$$\begin{aligned} V_\alpha &= \sum_{j=0}^{n_s} V_j \\ \frac{dV_\alpha}{d\mathbf{r}_i} &= \sum_{j=0}^{n_s} \frac{dV_j}{d\mathbf{r}_i} = \sum_{j=0}^{n_s} \frac{1}{3} \sum_{i=0}^n \frac{d(\vec{A}_i \cdot \mathbf{c}_j)}{d\mathbf{r}_i} \end{aligned} \quad (74)$$

$$\frac{dV_j}{dx_i} = \frac{1}{3} \sum_{i=0}^n \left(\left(\frac{dA_i^x}{dx_i}; \frac{dA_i^y}{dx_i}; \frac{dA_i^z}{dx_i} \right) \cdot \mathbf{c}_j + \frac{1}{n} A_i^x \right) \quad (75)$$

$$\frac{dV_j}{dy_i} = \frac{1}{3} \sum_{i=0}^n \left(\left(\frac{dA_i^x}{dy_i}; \frac{dA_i^y}{dy_i}; \frac{dA_i^z}{dy_i} \right) \cdot \mathbf{c}_j + \frac{1}{n} A_i^y \right) \quad (76)$$

$$\frac{dV_j}{dz_i} = \frac{1}{3} \sum_{i=0}^n \left(\left(\frac{dA_i^x}{dz_i}; \frac{dA_i^y}{dz_i}; \frac{dA_i^z}{dz_i} \right) \cdot \mathbf{c}_j + \frac{1}{n} A_i^z \right) \quad (77)$$

où les calculs qui concernent la dérivée de l'aire d'une surface, en tenant en compte du centre de masse, sont déjà calculés dans la Table [1]. Par conséquent, il est actuellement possible de calculer la force contribué par le volume cellulaire sur un sommet quelconque.

		$\frac{d}{dx_i}$	$\frac{d}{dy_i}$	$\frac{d}{dz_i}$
A_1^x	$(y_i - y_{c_\alpha})(z_{\alpha_{i+1}} - z_{c_\alpha}) - (z_i - z_{c_\alpha})(y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_\alpha})$	0	$(z_{\alpha_{i+1}} - z_{c_\alpha}) + \frac{1}{n}(z_i - z_{\alpha_{i+1}})$	$-(y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_\alpha}) - \frac{1}{n}(y_i - y_{\alpha_{i+1}})$
A_1^y	$(z_i - z_{c_\alpha})(x_{\alpha_{i+1}} - x_{c_\alpha}) - (x_i - x_{c_\alpha})(z_{\alpha_{i+1}} - z_{c_\alpha})$	$-(z_{\alpha_{i+1}} - z_{c_\alpha}) - \frac{1}{n}(z_i - z_{\alpha_{i+1}})$	0	$(x_{\alpha_{i+1}} - x_{c_\alpha}) + \frac{1}{n}(x_i - x_{\alpha_{i+1}})$
A_1^z	$(x_i - x_{c_\alpha})(y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_\alpha}) - (y_i - y_{c_\alpha})(x_{\alpha_{i+1}} - x_{c_\alpha})$	$(y_{\alpha_{i+1}} - y_{c_\alpha}) + \frac{1}{n}(y_i - y_{\alpha_{i+1}})$	$-(x_{\alpha_{i+1}} - x_{c_\alpha}) - \frac{1}{n}(x_i - x_{\alpha_{i+1}})$	0
A_2^x	$(y_{\alpha_{i-1}} - y_{c_\alpha})(z_i - z_{c_\alpha}) - (z_{\alpha_{i-1}} - z_{c_\alpha})(y_i - y_{c_\alpha})$	0	$-(z_{\alpha_{i-1}} - z_{c_\alpha}) - \frac{1}{n}(z_i - z_{\alpha_{i-1}})$	$(y_{\alpha_{i-1}} - y_{c_\alpha}) + \frac{1}{n}(y_i - y_{\alpha_{i-1}})$
A_2^y	$(z_{\alpha_{i-1}} - z_{c_\alpha})(x_i - x_{c_\alpha}) - (x_{\alpha_{i-1}} - x_{c_\alpha})(z_i - z_{c_\alpha})$	$(z_{\alpha_{i-1}} - z_{c_\alpha}) + \frac{1}{n}(z_i - z_{\alpha_{i-1}})$	0	$-(x_{\alpha_{i-1}} - x_{c_\alpha}) - \frac{1}{n}(x_i - x_{\alpha_{i-1}})$
A_2^z	$(x_{\alpha_{i-1}} - x_{c_\alpha})(y_i - y_{c_\alpha}) - (y_{\alpha_{i-1}} - y_{c_\alpha})(x_i - x_{c_\alpha})$	$-(y_{\alpha_{i-1}} - y_{c_\alpha}) - \frac{1}{n}(y_i - y_{\alpha_{i-1}})$	$(x_{\alpha_{i-1}} - x_{c_\alpha}) + \frac{1}{n}(x_i - x_{\alpha_{i-1}})$	0
A_j^x	$(y_{\alpha_j} - y_{c_\alpha})(z_{\alpha_{j+1}} - z_{c_\alpha}) - (z_{\alpha_j} - z_{c_\alpha})(y_{\alpha_{j+1}} - y_{c_\alpha})$	0	$\frac{1}{n}(z_{\alpha_j} - z_{\alpha_{j+1}})$	$-\frac{1}{n}(y_{\alpha_j} - y_{\alpha_{j+1}})$
A_j^y	$(z_{\alpha_j} - z_{c_\alpha})(x_{\alpha_{j+1}} - x_{c_\alpha}) - (x_{\alpha_j} - x_{c_\alpha})(z_{\alpha_{j+1}} - z_{c_\alpha})$	$-\frac{1}{n}(z_{\alpha_j} - z_{\alpha_{j+1}})$	0	$\frac{1}{n}(x_{\alpha_j} - x_{\alpha_{j+1}})$
A_j^z	$(x_{\alpha_j} - x_{c_\alpha})(y_{\alpha_{j+1}} - y_{c_\alpha}) - (y_{\alpha_j} - y_{c_\alpha})(x_{\alpha_{j+1}} - x_{c_\alpha})$	$\frac{1}{n}(y_{\alpha_j} - y_{\alpha_{j+1}})$	$-\frac{1}{n}(x_{\alpha_j} - x_{\alpha_{j+1}})$	0

Table 1: Dérivées partielles de l'aire d'une cellule dans un espace 3D en tenant en compte les centres de masses des surfaces qui la constituent.

où 'n' est le nombre de sommets d'une surface et son centre de masse est défini par $c_\alpha = [x_{c_\alpha}; y_{c_\alpha}; z_{c_\alpha}]$

Références

- [1] Anthony L Mescher. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas – 13th edition. *Nursing Standard*, 28(16):73–97, December 2013.
- [2] Eva Bianconi, Allison Piovesan, Federica Facchin, Alina Beraudi, Raffaella Casadei, Flavia Frabetti, Lorenza Vitale, Maria Chiara Pelleri, Simone Tassani, Francesco Piva, Soledad Perez-Amodio, Pierluigi Strippoli, and Silvia Canaider. An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of Human Biology*, 40(6):463–471, November 2013.
- [3] Christina Bielmeier. *Interface Contractility between Differently Fated Cells Drives Cell Elimination and Cyst Formation*. Text.phdthesis, Ludwig-Maximilians-Universität München, May 2016.
- [4] Christina Bielmeier, Silvanus Alt, Vanessa Weichselberger, Marco La Fortezza, Hartmann Harz, Frank Jülicher, Guillaume Salbreux, and Anne-Kathrin Classen. Interface Contractility between Differently Fated Cells Drives Cell Elimination and Cyst Formation. *Current Biology*, 26(5):563–574, March 2016.
- [5] Floris Bosveld, Olga Markova, Boris Guirao, Charlotte Martin, Zhimin Wang, Anaëlle Pierre, Maria Balakireva, Isabelle Gaugue, Anna Ainslie, Nicolas Christophorou, David K. Lubensky, Nicolas Minc, and Yohanns Bellaïche. Epithelial tricellular junctions act as interphase cell shape sensors to orient mitosis. *Nature*, 530(7591):495–498, February 2016.
- [6] XinXin Du. Cell and Tissue Mechanics: Self-Organized Cell Motility and Three-Dimensional Epithelial Morphogenesis. 2013.
- [7] XinXin Du, Miriam Osterfield, and Stanislav Y. Shvartsman. Computational analysis of three-dimensional epithelial morphogenesis using vertex models. *Physical biology*, 11(6):066007, November 2014.
- [8] Reza Farhadifar. *Dynamics of Cell Packing and Polar Order in Developing Epithelia*. PhD thesis, Technische Universität Dresden, 2009.
- [9] Reza Farhadifar, Jens-Christian Röper, Benoit Aigouy, Suzanne Eaton, and Frank Jülicher. The Influence of Cell Mechanics, Cell-Cell Interactions, and Proliferation on Epithelial Packing. *Current Biology*, 17(24):2095–2104, December 2007.
- [10] Jessica L. Feldman, Stefan Geimer, and Wallace F. Marshall. The Mother Centriole Plays an Instructive Role in Defining Cell Geometry. *PLOS Biol*, 5(6):e149, May 2007.
- [11] Alexander G. Fletcher, James M. Osborne, Philip K. Maini, and David J. Gavaghan. Implementing vertex dynamics models of cell populations in biology within a consistent computational framework. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 113(2):299–326, November 2013.
- [12] Alexander G. Fletcher, Miriam Osterfield, Ruth E. Baker, and Stanislav Y. Shvartsman. Vertex Models of Epithelial Morphogenesis. *Biophysical Journal*, 106(11):2291–2304, June 2014.
- [13] Matthew C. Gibson, Ankit B. Patel, Radhika Nagpal, and Norbert Perrimon. The emergence of geometric order in proliferating metazoan epithelia. *Nature*, 442(7106):1038–1041, August 2006.
- [14] François Graner and James A. Glazier. Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended Potts model. *Physical Review Letters*, 69(13):2013–2016, September 1992.
- [15] J. B. Gurdon and P.-Y. Bourillot. Morphogen gradient interpretation. *Nature*, 413(6858):797–803, October 2001.

- [16] Edouard Hannezo, Jacques Prost, and Jean-Francois Joanny. Theory of epithelial sheet morphology in three dimensions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(1):27–32, July 2014.
- [17] Hisao Honda, Masaharu Tanemura, and Tatsuzo Nagai. A three-dimensional vertex dynamics cell model of space-filling polyhedra simulating cell behavior in a cell aggregate. *Journal of Theoretical Biology*, 226(4):439–453, February 2004.
- [18] Lars Hufnagel, Aurelio A. Teleman, Hervé Rouault, Stephen M. Cohen, and Boris I. Shraiman. On the mechanism of wing size determination in fly development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(10):3835–3840, June 2007.
- [19] Yasuhiro Inoue, Makoto Suzuki, Tadashi Watanabe, Naoko Yasue, Itsuki Tateo, Taiji Adachi, and Naoto Ueno. Mechanical roles of apical constriction, cell elongation, and cell migration during neural tube formation in *Xenopus*. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 15(6):1733–1746, December 2016.
- [20] J. Kucwaj. Volume meshing using a coupled Delaunay triangulation with advancing front technique - mathematical foundation. *Czasopismo Techniczne. Nauki Podstawowe*, (R. 108, z. 1-NP):103–119, 2011.
- [21] A. Y. Kudowor and G. Taylor. Triangulation based volume calculation, 1998.
- [22] Jochen Kursawe, Pavel A. Brodskiy, Jeremiah J. Zartman, Ruth E. Baker, and Alexander G. Fletcher. Capabilities and Limitations of Tissue Size Control through Passive Mechanical Forces. *PLOS Comput Biol*, 11(12):e1004679, December 2015.
- [23] Maria Leptin. Gastrulation Movements: The Logic and the Nuts and Bolts. *Developmental Cell*, 8(3):305–320, March 2005.
- [24] Frederic T. Lewis. The correlation between cell division and the shapes and sizes of prismatic cells in the epidermis of cucumis. *The Anatomical Record*, 38(3):341–376, May 1928.
- [25] Frederic T. Lewis. The Geometry of Growth and Cell Division in Epithelial Mosaics. *American Journal of Botany*, 30(10):766–776, 1943.
- [26] Frederic H. Martini, William C. Ober, Edwin F. Bartholomew, and Judi L. Nath. Visual Essentials of Anatomy & Physiology.
- [27] Aziza Merzouki, Orestis Malaspinas, and Bastien Chopard. The mechanical properties of a cell-based numerical model of epithelium. *Soft Matter*, 12(21):4745–4754, May 2016.
- [28] Mahim Misra. Vertex Model and Three-Dimensional Epithelial Morphogenesis. 2016.
- [29] Mahim Misra, Basile Audoly, Ioannis G. Kevrekidis, and Stanislav Y. Shvartsman. Shape Transformations of Epithelial Shells. *Biophysical Journal*, 110(7):1670–1678, April 2016.
- [30] Nebojsa Murisic, Vincent Hakim, Ioannis G. Kevrekidis, Stanislav Y. Shvartsman, and Basile Audoly. From Discrete to Continuum Models of Three-Dimensional Deformations in Epithelial Sheets. *Biophysical Journal*, 109(1):154–163, July 2015.
- [31] Tatsuzo Nagai and Hisao Honda. A dynamic cell model for the formation of epithelial tissues. *Philosophical Magazine Part B*, 81(7):699–719, July 2001.
- [32] Satoru Okuda, Yasuhiro Inoue, Mototsugu Eiraku, Yoshiki Sasai, and Taiji Adachi. Apical contractility in growing epithelium supports robust maintenance of smooth curvatures against cell-division-induced mechanical disturbance. *Journal of Biomechanics*, 46(10):1705–1713, June 2013.

-
- [33] Miriam Osterfield, XinXin Du, Trudi Schüpbach, Eric Wieschaus, and Stanislav Y. Shvartsman. Three-Dimensional Epithelial Morphogenesis in the Developing Drosophila Egg. *Developmental Cell*, 24(4):400–410, February 2013.
- [34] Ankit B. Patel, William T. Gibson, Matthew C. Gibson, and Radhika Nagpal. Modeling and Inferring Cleavage Patterns in Proliferating Epithelia. *PLOS Comput Biol*, 5(6):e1000412, June 2009.
- [35] William H. Press, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling, and Brian P. Flannery. *Numerical Recipes 3rd Edition: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, New York, NY, USA, 3 edition, 2007.
- [36] Quasarquark. TBQ Editors, "Anatomy and Physiology" Volume 2 of 3 (2015).
- [37] H. S. Seung and R. Nelson. Defects in flexible membranes with crystalline order. *Physical Review. A, General Physics*, 38(2):1005–1018, July 1988.
- [38] D. B. Staple, R. Farhadifar, J.-C. Röper, B. Aigouy, S. Eaton, and F. Jülicher. Mechanics and remodeling of cell packings in epithelia. *The European Physical Journal E*, 33(2):117–127, 2010.
- [39] Carlos Tamulonis, Marten Postma, Heather Q. Marlow, Craig R. Magie, Johann de Jong, and Jaap Kaandorp. A cell-based model of *Nematostella vectensis* gastrulation including bottle cell formation, invagination and zippering. *Developmental Biology*, 351(1):217–228, March 2011.
- [40] Cha Zhang and Tsuhan Chen. Efficient Feature Extraction For 2D/3D Objects In Mesh Representation. 2001.