

Comportement mécanique des vésicules: Modélisation et Simulation

Olivier Pantz
LJAD, Université de Nice
olivier.pantz@unice.fr

Résumé

Toutes les cellules de mammifère, quel que soit leur type, partagent une structure commune en la présence d'une membrane externe, composée d'une double rangée de molécules phospholipidiques. Outre le fait que cette dernière joue le rôle d'une barrière entre les cellules et le milieu environnant, elle est dotée de remarquables qualités mécaniques de nature à la fois solide et fluide. Solide car résistant à la flexion, fluide car incompressible et n'opposant aucune force (sauf éventuelle visqueuse) au cisaillement. On appelle vésicule une membrane bilipidique ne présentant aucune autre forme de structure mécanique. Du fait de leur importance du point de vue biologique et de part la relative facilité à les étudier expérimentalement (elles se forment spontanément dans un milieu aqueux contenant des molécules dont elles sont composées), les vésicules ont été intensivement étudiées tant d'un point de vue théorique, de la modélisation, que numérique. Dans cet article, nous présentons une nouvelle discrétisation, basée sur une modélisation que nous avons introduit dans nos travaux précédents où nous établissons qu'elles peuvent être assimilées à un solide hyper élastique tridimensionnel fortement anisotrope. L'avantage principal de cette approche est qu'elle nous permet de substituer au problème original d'ordre 4 un problème d'ordre 2 qui peut être résolu par des techniques, algorithmes et méthodes de discrétisation très classiques directement accessibles dans la quasi totalité des logiciels d'éléments finis.

Mots-clés. Vésicule, Helfrich, élasticité, courbure moyenne.

1. INTRODUCTION

La modélisation du comportement mécanique des vésicules a été proposée de manière quasi simultanée (et semble-t-il indépendante) par Helfrich [8] et Canham [2]. Ils identifient la membrane d'une vésicule à une surface fermée Σ immergée dans \mathbb{R}^3 . Tout d'abord, ils constatent que de part la nature fluide de la membrane, l'aire de la surface Σ est constant. Par ailleurs, ils associent à une membrane Σ une énergie élastique connue sous le nom d'énergie de Helfrich (ou fonctionnelle de Willmore dans d'autres contextes), définie par

$$J_0(\Sigma) = \int_{\Sigma} \kappa |H - H_0|^2 + \kappa' K ds,$$

où H est la courbure moyenne de la surface Σ , K sa courbure de Gauss et $H_0 \in \mathbb{R}$, dénommé courbure spontanée, un paramètre dépendant de la nature de la vésicule. En l'absence de modification de la topologie, l'intégrale de la courbure de Gauss reste constante et le deuxième terme ne joue alors aucun rôle. Dans ce cas, sans perte de généralité, on peut supposer que $\kappa' = 0$, ce que nous ferons par la suite. Enfin, le volume du domaine Ω^- délimité par la surface Σ est fixé par la pression

osmotique (i.e. la concentration en ions externe et interne) dans le cas des globules rouges et par l'imperméabilité de la membrane pour les vésicules. La détermination des états d'équilibre d'une vésicule consiste donc à résoudre le problème de minimisation

$$(1) \quad \min_{\substack{\Sigma, \Omega^- \\ \Sigma = \partial\Omega^- \\ |\Omega^-| = V \\ \mathcal{H}^{n-1}(\Sigma) = S}} J_0(\Sigma),$$

où V et S , respectivement volume du domaine Ω^- et aire de la surface Σ , sont des paramètres du problème. Notons que certaines modélisations imposent de plus la contrainte $\int_{\Sigma} H ds = \bar{H} \in \mathbb{R}$ dans le cas où on considère qu'il n'y a pas d'échange de molécules entre les deux couches de la membrane bilipidique. Plusieurs difficultés émergent dans la résolution numérique de ce problème de minimisation, notamment la prise en compte des contraintes et la discrétisation de la courbure moyenne. Une résolution directe des équations d'Euler-Lagrange associées au problème de minimisation (1) conduit à une équation aux dérivées partielle d'ordre 4. Par exemple, dans le cas sans courbure spontanée ($H_0 = 0$), on a (voir par exemple [13])

$$\kappa(\Delta_g H + 2H(H^2 - K)) = \lambda H + \beta,$$

où Δ_g est l'opérateur de Laplace-Beltrami sur la surface Σ et λ et β sont les multiplicateurs de Lagrange associées aux contraintes sur l'aire de Σ et le volume de Ω^- . Nous avons démontré (voir [10, 11, 12]) que le problème de minimisation précédent pouvait être approché par un problème de minimisation de l'énergie d'un solide élastique fortement anisotrope, qui à l'avantage de prendre naturellement en compte la contrainte de conservation de l'aire de la surface Σ et d'être seulement d'ordre deux.

D'autres approches ont été proposées dans la littérature. On peut citer (sans être exhaustif): Les méthodes ligne de niveau [9, 14, 4, 3], paramétrique [6, 1], champ de phase [5] ou décomposition en harmoniques sphériques [7]. Après avoir défini la fonctionnelle tridimensionnelle approchant le problème initial, nous introduisons dans un deuxième temps une méthode de minimisations alternées afin d'en déterminer un minimiseur local. La minimisation par rapport à la forme de la vésicule s'effectue par une méthode de type Newton qui nécessite la détermination de la dérivée de forme première et seconde de l'énergie. Une majoration de la dérivée seconde est tout de fois nécessaire afin de stabiliser le schéma. Enfin, nous présentons quelques résultats numériques obtenus à l'aide de cette discrétisation.

2. APPROXIMATION DE L'ÉNERGIE DE HELFRICH

Soit $\varepsilon > 0$ et Ω_ε un ouvert borné de \mathbb{R}^3 , $\sigma_\varepsilon \in H(\text{div}; \Omega)$ et $u_\varepsilon \in H^1(\Omega)$. On note Ω_ε^+ la composante connexe non bornée du complémentaire de Ω_ε et $\Omega_\varepsilon^- = \mathbb{C}\Omega_\varepsilon \setminus \Omega_\varepsilon^+$. On pose

$$(2) \quad J_\varepsilon(\Omega_\varepsilon, \sigma_\varepsilon, u_\varepsilon) = \frac{3\kappa}{2\varepsilon^3} \int_{\Omega_\varepsilon} |\sigma_\varepsilon - \tau_\varepsilon|^2 + |\sigma_\varepsilon \cdot \tau_\varepsilon - 1|^2 dx,$$

où $\tau_\varepsilon = \nabla u_\varepsilon$. Les minimiseurs de J_ε sous les contraintes

$$(3) \quad \int_{\Omega_\varepsilon} \sigma_\varepsilon \cdot \tau_\varepsilon dx = \varepsilon S,$$

$$(4) \quad u_\varepsilon|_{\partial^\pm \Omega_\varepsilon} = \pm \varepsilon/2,$$

$$(5) \quad \nabla \cdot \sigma_\varepsilon = H_0 \sigma_\varepsilon \cdot \tau_\varepsilon,$$

et

$$(6) \quad |\Omega_\varepsilon^-| = V,$$

”convergent” vers les minimiseurs du problème (1) lorsque ε converge vers zéro (voir B. Merlet [10, 11] pour un énoncé plus précis). Le paramètre ε représente l’épaisseur de la membrane de la vésicule, Ω_ε le domaine occupé par celle-ci tandis que les champs τ_ε et σ_ε représentent respectivement la normale à la vésicule et l’orientation des molécules phospholipidiques qui la composent. Par la suite, nous nous proposons de minimiser la fonctionnelle J_ε afin d’approcher les minimiseurs de J_0 . Dans un soucis d’alléger les notations, nous n’indiquerons plus les dépendances de Ω_ε , J_ε , σ_ε , u_ε et τ_ε en fonction de ε .

3. UN ALGORITHME PAR MINIMISATIONS ALTERNÉES

Si la fonctionnelle J n’est pas quadratique par rapport au couple (u, σ) , elle l’est par rapport à u d’une part et par rapport à σ d’autre part. De même, les contraintes, bien que non linéaires par rapport au couple (u, σ) , sont affines par rapport à chacune de ces variables. La minimisation par rapport à u (respectivement σ) à Ω et σ fixés (respectivement Ω et u) se réduit donc à la résolution d’un problème linéaire. Cette caractéristique suggère l’utilisation d’un algorithme de minimisations alternées, c’est à dire de minimiser à chaque itération par rapport à σ , u et finalement par rapport au domaine Ω . Cette dernière étape ne se réduit par contre pas à un problème linéaire et ne peut être résolue qu’approximativement. En conséquence, nous y substituons une itération de type descente de gradient. Dans la section 4, nous donnerons un sens précis à ce que nous entendons par la dérivée de forme de J par rapport au domaine à σ et u fixés. A ce stade, indiquons simplement qu’elle nous permet de déterminer la variation $\langle \partial J / \partial \Omega, \theta \rangle$ de la fonctionnelle J par l’application de la déformation $x \mapsto x + \theta(x)$ au domaine Ω , où θ est un champ vectoriel Lipschitzien. A chaque itération, une direction de descente est déterminée en identifiant la dérivée de forme à une perturbation du domaine (choisie dans un sous espace X des champs Lipschitziens) par l’intermédiaire d’un produit scalaire majorant le Hessien de la fonctionnelle J . Schématiquement, l’algorithme est donc le suivant

ALGORITHME 1. Minimisations alternées

Soit Ω^0 un ouvert initial. On pose $k = 0$.

1. Initialisation: Calcul d’un champ u^0 admissible;

2. Itération sur k . Tant que $|\langle \partial J / \partial \Omega(\Omega^k), \theta_k \rangle| > \delta$

(a) Minimisation par rapport à σ . Calculer

$$\sigma^{k+1} = \arg \min_{\substack{\sigma \in H(\text{div}; \Omega^k) \\ \nabla \cdot \sigma = H_0 \sigma \cdot \tau^k \text{ sur } \Omega^k \\ \int_{\Omega^k} \sigma \cdot \tau^k dx = \varepsilon S}} J(\Omega^k, \sigma, u^k);$$

(b) Minimisation par rapport à u . Calculer

$$u^{k+1} = \underset{\substack{u \in H^1(\Omega) \\ u = \pm \varepsilon/2 \text{ sur } \partial\Omega^{k,\pm}}}{\text{arg min}} J(\Omega^k, \sigma^{k+1}, u);$$

(c) Minimisation par rapport au domaine.
Calculer $\theta_{k+1} \in X_k$ tel que pour tout $\delta\theta \in X_k$,

$$a_k(\theta_{k+1}, \delta\theta) + \left\langle \frac{\partial J}{\partial \Omega}(\Omega^k, \sigma^{k+1}, u^{k+1}), \delta\theta \right\rangle = 0.$$

(d) Mise à jour du domaine

$$\Omega^{k+1} = (\text{Id} + \theta_{k+1})(\Omega^k).$$

Nous passons ici sous silence la prise en compte de la contrainte portant sur le volume délimité par la vésicule, cette dernière étant classique et ne présentant pas de difficulté particulière.

4. DÉRIVATION PAR RAPPORT AU DOMAINE

Afin de minimiser par rapport au domaine Ω , nous appliquons une succession de difféomorphismes proches de l'identité. Notre algorithme, de type gradient, basé sur l'identification d'une direction de descente, nécessite la détermination de la sensibilité de la fonction coût J par rapport au domaine. Cependant, la dérivation de J par rapport à Ω à σ et u fixés n'a a priori pas de sens, étant donné qu'ils appartiennent à des espaces fonctionnels dépendant eux-même du domaine. Pour pallier cette difficulté, nous adoptons une formulation Lagrangienne permettant de se ramener à un domaine fixe.

4.1. Formulation Lagrangienne. Soit $\varphi \in W^{1,\infty}(\Omega; \mathbb{R}^2)$ telle que φ soit un difféomorphisme sur son image $\Omega_\varphi := \varphi(\Omega)$. Soit $\sigma \in H(\text{div}; \Omega)$ et $u \in H^1(\Omega)$. On définit $\sigma_\varphi \in H(\text{div}; \Omega_\varphi)$ par

$$\sigma_\varphi \circ \varphi = (\det \nabla \varphi)^{-1} (\nabla \varphi) \sigma$$

et $u_\varphi \in H^1(\Omega_\varphi)$ par

$$u_\varphi \circ \varphi = u.$$

On note par ailleurs $\tau_\varphi = \nabla u_\varphi$. On a

$$\tau_\varphi \circ \varphi = (\det \nabla \varphi)^{-1} (\text{Com } \nabla \varphi) \tau.$$

Ainsi,

$$(\sigma_\varphi \cdot \tau_\varphi) \circ \varphi = (\det \nabla \varphi)^{-1} \sigma \cdot \tau.$$

On vérifie sans mal que

$$(\nabla \cdot \sigma_\varphi) \circ \varphi = (\det \nabla \varphi)^{-1} \nabla \cdot \sigma.$$

En conséquence, si $\nabla \cdot \sigma = H_0 \sigma \cdot \tau$, on obtient

$$(\nabla \cdot \sigma_\varphi) \circ \varphi = (\det \nabla \varphi)^{-1} H_0 \sigma \cdot \tau = H_0 (\sigma_\varphi \cdot \tau_\varphi) \circ \varphi$$

et le problème de minimisation (2) sous les contraintes (3-6) est équivalent à la minimisation de

$$J_\Omega(\varphi, \sigma, u) := J(\Omega_\varphi, \sigma_\varphi, u_\varphi)$$

sous les contraintes

$$(7) \quad \int_{\Omega} \sigma \cdot \tau \, dx = \varepsilon S,$$

$$(8) \quad u|_{\partial^{\pm}\Omega} = \pm\varepsilon/2,$$

$$(9) \quad \nabla \cdot \sigma = H_0 \sigma \cdot \tau,$$

et

$$(10) \quad |\varphi(\Omega^-)| = V.$$

4.2. Dérivée Lagrangienne par rapport au domaine. En effectuant un changement de variable dans l'expression de J_{Ω} , il vient

$$J_{\Omega}(\varphi, \sigma, u) = \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\det \nabla \varphi)^{-1} [|\nabla \varphi \sigma - (\text{Com } \nabla \varphi) \tau|^2 + (\sigma \cdot \tau - \det \nabla \varphi)^2] \, dx,$$

où $\text{Com } \nabla \varphi$ désigne la comatrice du gradient de φ . Un développement asymptotique de cette expression par rapport $\nabla \varphi$ en l'identité permet de déterminer la sensibilité de la fonction J_{Ω} par rapport à φ .

Proposition 1. *Pour tout $\theta \in W^{1,\infty}(\Omega; \mathbb{R}^3)$, on a*

$$J_{\Omega}(\text{Id} + \theta, \sigma, u) = J(\Omega, \text{Id}, \sigma) + L_{\Omega, \sigma, u}(\theta) + \frac{1}{2} a_{\Omega, \sigma, u}(\theta, \theta) + o(\|\nabla \theta\|_{\infty}^2),$$

où

$$\begin{aligned} L_{\Omega, \sigma, u}(\theta) = & -\frac{1}{2} \int_{\Omega} ((\sigma - \tau)^2 + (\sigma \cdot \tau - 1)^2) \nabla \cdot \theta \, dx \\ & + \int_{\Omega} (\nabla \theta \sigma + \nabla \theta^T \tau - \nabla \cdot \theta \tau) \cdot (\sigma - \tau) - (\sigma \cdot \tau - 1) \nabla \cdot \theta \, dx \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} a_{\Omega, \sigma, u}(\theta, \theta) = & \frac{1}{2} \int_{\Omega} ((\nabla \cdot \theta)^2 + \text{Tr}(\nabla \theta^2)) ((\sigma - \tau)^2 + (\sigma \cdot \tau - 1)^2) \, dx \\ & + \int_{\Omega} (2\nabla \cdot \theta \nabla \theta^T + \text{Tr}(\nabla \theta^2) - (\nabla \cdot \theta)^2 - 2\nabla \theta^T \tau) \tau \cdot (\sigma - \tau) + |\nabla \theta \sigma + \nabla \theta^T \tau - (\nabla \cdot \theta) \tau|^2 \, dx \\ & + \int_{\Omega} (\sigma \cdot \tau - 1) (\text{Tr}(\nabla \theta^2) - (\nabla \cdot \theta)^2) + (\nabla \cdot \theta)^2 \, dx \\ & + \int_{\Omega} (\nabla \cdot \theta) (2(\nabla \cdot \theta \tau - \nabla \theta \sigma - \nabla \theta^T \tau) \cdot (\sigma - \tau) + 2(\sigma \cdot \tau - 1) \nabla \cdot \theta) \, dx \end{aligned}$$

La dérivée de forme Lagrangienne de J par rapport à Ω est définie par

$$(11) \quad \left\langle \frac{\partial J}{\partial \Omega}(\Omega, \sigma, u), \theta \right\rangle = L_{\Omega, \sigma, u}(\theta).$$

4.3. Majoration du Hessien. Une application directe d'une méthode de Newton pour la phase d'optimisation par rapport au domaine conduit à un algorithme instable, le Hessien de J n'étant pas défini positif. Nous stabilisons la méthode de gradient en utilisant une majoration du Hessien lors de l'identification de la direction de descente. Plus précisément, on peut établir que

$$\begin{aligned} a_{\Omega, \sigma, u}(\theta, \theta) &\leq \int_{\Omega} \left(\frac{|\nabla\theta|^2}{2} + \left| \frac{\nabla\theta + \nabla\theta^T}{2} \right|^2 \right) |\sigma + \tau| |\sigma - \tau| \\ &\quad + \frac{1}{2} \left(|(\nabla\theta + \nabla\theta^T - \text{Tr}(\nabla\theta))\sigma|^2 + |(\nabla\theta + \nabla\theta^T - \text{Tr}(\nabla\theta))\tau|^2 \right) \\ &+ (1 + \sigma \cdot \tau^2) \frac{\text{Tr}(\nabla\theta)^2}{2} + \left(\frac{|\nabla\theta|^2}{2} + \left| \frac{\nabla\theta + \nabla\theta^T}{2} \right|^2 \right) |1 - \sigma \cdot \tau^2| dx := A_{\Omega, \sigma, u}(\theta, \theta). \end{aligned}$$

Dans l'algorithme 1, on utilise dans l'étape 2(c) l'expression de la dérivée de forme donnée par (11) et la forme bilinéaire $a_k = A_{\Omega^k, \sigma^{k+1}, u^{k+1}}$ majorant le Hessien pour identifier une direction de descente.

5. APPLICATION NUMÉRIQUE

Nous considérons deux cas distincts en supposant ou non la vésicule comme imperméable, c'est à dire en prenant ou non en compte la préservation du volume de la zone délimitée par la vésicule. En l'absence d'une telle contrainte, nous connaissons la solution exacte du problème de minimisation de l'énergie de Helfrich (il s'agit d'une sphère), ce qui nous permet de vérifier la qualité de l'approximation proposée.

Nous avons choisi de nous limiter au cas sans courbure spontanée, c'est à dire $H_0 = 0$. Le domaine de calcul est approché par un maillage tétraédrique dont les mailles sont de l'ordre de l'épaisseur ε . Les inconnues u et σ sont respectivement discrétisées par des éléments finis de Lagrange de degré 1 et par des éléments finis de Raviart-Thomas de degré zéro. A chaque itération, le maillage est mis à jour comme indiqué à l'étape 2(d) de l'algorithme.

A noter qu'une discrétisation polygonale du domaine Ω par des tétraèdres dont la taille est du même ordre de grandeur que l'épaisseur de la membrane n'est pas assez fine pour obtenir une approximation correcte de l'énergie. Par conséquent, une petite correction du domaine par une déformation φ , élément fini de Lagrange de degré 2, est appliquée. Moralement, ceci est équivalent à utiliser des éléments finis isoparamétriques. Nous n'abordons pas les détails mineurs mais techniques qu'un tel ajustement nécessite.

Enfin, aucun processus de remaillage n'a été nécessaire au court des itérations. Ce comportement est attendu, car l'énergie discrétisée est d'autant plus élevée que l'erreur d'interpolation de la solution optimale sur le maillage est forte. L'algorithme de minimisation tend donc naturellement à déformer le maillage de sorte à minimiser cette erreur, ce qui défavorise l'apparition de mailles dégénérées.

5.1. Cas Perméable. Lorsqu'on fait l'économie de la contrainte $|\Omega^-| = V$ portant sur le volume de la zone délimitée par la vésicule Σ , les solutions du problème (1) sont les sphères de surface S . Si on choisit $\kappa = 1/3$, on obtient que le minimum de l'énergie de Helfrich est $J_* = 4\pi/3$. Dans l'exemple proposé, on a choisi $\varepsilon = 0.2$ et $S = 4\pi$. L'optimum doit donc être atteint pour un domaine proche

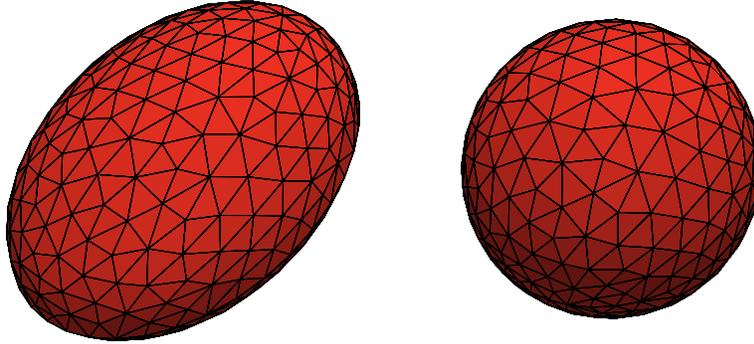


FIGURE 1. La vésicule initialisée par un ellipsoïde (à gauche) converge vers une sphère (à droite) minimisant l'énergie de Helfrich dans le cas perméable

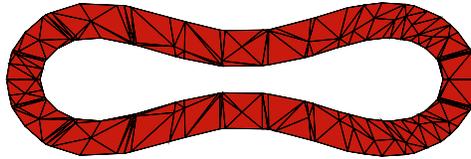


FIGURE 2. Coupe d'une vésicule en équilibre

de la sphère unité épaissie d'une largeur ε , ce qu'on peut vérifier sur la figure 1. L'énergie finale obtenue après une centaine d'itérations est de 4.12 soit une erreur inférieure à 2% par rapport à l'énergie de Helfrich J_* de la sphère unité. On note ainsi, que l'épaisseur ε peut-être choisie relativement grande tout en conservant une approximation raisonnable de l'énergie.

5.2. Cas Imperméable. On reprend les mêmes paramètres que pour le problème précédent mais on impose la préservation du volume V du domaine Ω^- délimitée par la vésicule. Le volume réduit, c'est à dire le rapport entre le volume V et celui de la boule unité est de l'ordre de 0.36. La figure 2 représente une coupe de la vésicule après convergence de l'algorithme. On retrouve, comme attendu, la forme discoïde connue. La figure 3 représente la vésicule à l'équilibre et le maillage utilisé (avec et sans coupe) et la figure 4 des vues de face, latérale et de dessus. On vérifie sur cette exemple que la solution obtenue est axisymétrique (alors que l'initialisation choisie ne l'était pas). Enfin, la figure 5 montre que l'énergie J est monotone décroissante au court de l'optimisation. On remarque que l'énergie varie très peu après quelques itérations seulement: La décroissance de l'énergie entre la cinquantième itération et la trois centième est inférieure au pour cent. Pour autant, la forme de la vésicule évolue de manière non négligeable entre ces deux étapes adoptant en particulier une configuration axisymétrique.

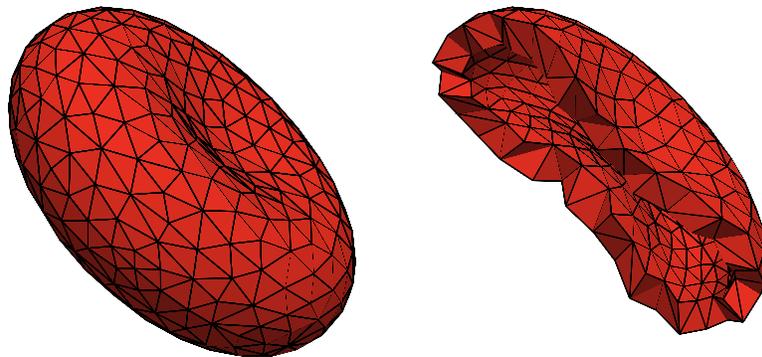


FIGURE 3. Forme d'équilibre d'une vésicule de volume réduit= 0.36 (avec et sans coupe)

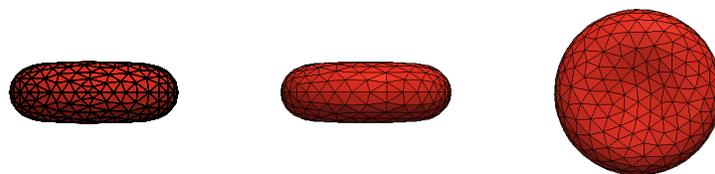


FIGURE 4. Vues face, latérale et dessus d'une vésicule à l'équilibre

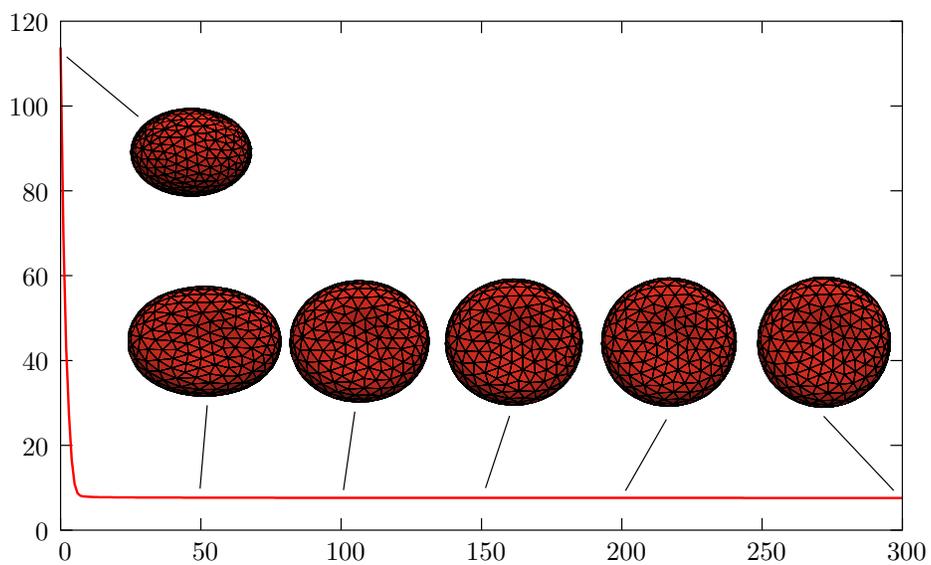


FIGURE 5. Évolution de l'énergie J au court des itérations.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié de l'aide de l'ANR Geometrya.

REFERENCES

- [1] John W. Barrett, Harald Garcke, and Robert Nürnberg. Parametric approximation of willmore flow and related geometric evolution equations. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 31(1):225–253, 2008.
- [2] P.B. Canham. The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell. *Journal of Theoretical Biology*, 26(1):61 – 81, 1970.
- [3] Vincent Doyeux, Vincent Chabannes, Christophe Prud'homme, and Mourad Ismail. Simulation of vesicle using level set method solved by high order finite element. In *CEMRACS'11: Multiscale coupling of complex models in scientific computing*, volume 38 of *ESAIM Proc.*, pages 335–347. EDP Sci., Les Ulis, 2012.
- [4] Vincent Doyeux, Yann Guyot, Vincent Chabannes, Christophe Prud'homme, and Mourad Ismail. Simulation of two-fluid flows using a finite element/level set method. Application to bubbles and vesicle dynamics. *J. Comput. Appl. Math.*, 246:251–259, 2013.
- [5] Qiang Du and Jian Zhang. Adaptive finite element method for a phase field bending elasticity model of vesicle membrane deformations. *SIAM J. Sci. Comput.*, 30(3):1634–1657, 2008.
- [6] Gerhard Dziuk. Computational parametric Willmore flow. *Numer. Math.*, 111(1):55–80, 2008.
- [7] Volkmar Heinrich, Sasa Svetina, and Bostjan Zeks. Nonaxisymmetric vesicles shapes in a generalized bilayer-couple model and the transition between oblate and prolate axisymmetric shapes. *PHYSICAL REVIEW E*, 48:3112 – 3124, 1993.
- [8] Wolfgang Helfrich. Elastic properties of lipid bilayers: theory and possible experiments. *Naturforsch C*, 28(11):693–703, 1973.
- [9] Emmanuel Maitre, Thomas Milcent, Georges-Henri Cottet, Annie Raoult, and Yves Usson. Applications of level set methods in computational biophysics. *Mathematical and Computer Modelling*, 49(11-12):2161 – 2169, 2009.
- [10] Benoit Merlet. A highly anisotropic nonlinear elasticity model for vesicles I. Eulerian formulation, rigidity estimates and vanishing energy limit. Technical report, July 2013. 23 pages.
- [11] Benoit Merlet. A highly anisotropic nonlinear elasticity model for vesicles. II. Derivation of the thin bilayer bending theory. 57 pages, July 2013.
- [12] Olivier Pantz and Karim Trabelsi. Derivation of nonlinear shell models combining shear and flexure. application to biological membranes. *Mathematics and Mechanics of Complex Systems*, 3(2):101–138, 2015.
- [13] Tristan Rivière. *Weak immersions of surfaces with L2-bounded second fundamental form*. PCMI Graduate Summer, 2013.
- [14] David Salac and Michael J. Miksis. A level set projection model of lipid vesicles in general flows. *Journal of Computational Physics*, 230(22):8192 – 8215, 2011.