

La cellule

④

La cellule est la "brique" de base pour tous les êtres vivants. C'est un objet extrêmement complexe et varié qui doit remplir un certain nombre de fonctions. Dans la suite du

cours, nous étudierons les propriétés physiques à l'échelle de la cellule et à l'échelle de la molécule (100µm leucocyte → 1µm E. coli). Le premier chapitre est une introduction

très grossière aux propriétés des cellules et aux molécules qui les composent. Une présentation sérieuse et détaillée se trouve dans Albert "Molecular Cell Biology" et plus simple

"Essentials of cell biology"

I. Physiologie de la cellule

1. Fonctions et activités cellulaires

Les cellules par exemple du corps humain sont très divers dans leurs formes et dans leurs activités. Il y a existé des cellules spécifiques pour toute sorte de fonctions (les neurones dans le cerveau ou les cellules du système de immunitaire). Les fonctions se retrouvent

dans tout le monde vivant même si toutes les cellules ne remplissent pas tous les

(2)

fonctions.

- Les cellules consomment de l'énergie qui provient soit de la lumière soit de réactions chimiques. Cette énergie est soit divisée soit utilisée en énergie mécanique, ou transférée par des réactions chimiques (c'est ce que l'on appelle le métabolisme)

. La cellule n'est pas un système thermodynamique à l'équilibre. Nous serons donc amenés à faire de la thermodynamique hors équilibre (physique statistique).

. La source d'énergie locale pour de nombreux processus cellulaires est la réaction chimique d'hydrolyse de l'Adénosine Triphosphate en ADP. L'énergie libre ΔG produite dans cette réaction est de l'ordre de $25 kT$ dans une cellule (elle dépend des concentrations en ATP (1 mM) et en ADP 1 μ M).

- La cellule doit produire une grande quantité de molécules par croissance et se diviser
ADN qui transmet l'information génétique

Protéines . lipides . Il existe 100 000 types de protéines qui interagissent avec elle.

C'est un "système" extrêmement complexe, dynamique pour lequel de nouvelles descriptions doivent

être inventées : "System Biology" Parcours des interactions entre protéines au développement

cellulaire . U. Alon "Introduction to system biology"

• Les cellules se reproduisent dans un processus appelé la mitose. Elles doivent d'abord reproduire tout leur matériel génétique (Interphase S) puis se diviser (Mitose M)

Certaines cellules ne se reproduisent pas (les neurones)

• En maintenant des différences de concentration des divers ions entre l'intérieur et l'extérieur, la cellule maintient une différence de potentiel fixe entre intérieur et extérieur.

Ce potentiel est utilisé pour propager des signaux (influx nerveux)

• De nombreuses cellules se déplacent soit en rampant dans la matrice extracellulaire (dans le développement, métastases des ~~cancer~~ cellules cancéreuses, cellules du système immunitaire) soit en nageant (spermatozoïdes, bactéries)

• Les cellules reçoivent des signaux de leur environnement

- Régulation de la composition de la cellule

- Différenciation des cellules : cellules souches. La différenciation dépend de paramètres physiques (module élastique du substrat)

- Modifier les comportements : chimotaxie des bactéries. La cellule détecte des gradients de concentration de nutriments

- Transmettre un message à sa cellule voisine (neurones par l'intermédiaire de neurotransmetteurs)

- Détecter un signal

Les cellules peuvent décider de se détruire elles-mêmes en processus de mort programmée

(4)

apoptose

2. Structure interne de cellule

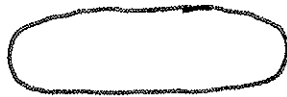
Il y a grossièrement 2 types de cellules: les cellules eucaryotes et les cellules procaryotes.

Les cellules procaryotes sont les cellules primitives et contiennent les bactéries. Les

cellules eucaryotes contiennent les champignons, les plantes et les animaux.

a. Cellules procaryotes

Ces cellules sont petites, simples et typiquement



Elles sont entourées par une membrane rigide qui entoure la membrane plasmique.

Elles ont un seul compartiment interne: le cytoplasme (pas de noyau).

Elles peuvent se propulser en utilisant des flagelles qui peuvent pousser ou tourner.

b. Cellules Eucaryotes

- Plus grosses, plus ou moins. Elles contiennent un noyau.

- Elles sont entourées d'une membrane plasmique. Certaines (les plantes) ont une membrane rigide autour.)

- Le noyau contient l'ADN très emballé qui se condense en chromosomes.

de la division cellulaire

Tout le reste de la cellule est le cytoplasme. Il ~~contient~~ ^{est} composé de structures et compartiments entourés par une membrane semblable à la membrane plasmique de la cellule.

- Réticulum Endoplasmique : structure membranaire où se fait la synthèse des protéines membranaires
- Appareil de Golgi : centre de tri de la cellule d'où les protéines sont adressées au bon endroit
- Mitochondrie : centres de production d'énergie de la cellule. Elles contiennent les protéines qui gouvernent les derniers étaps du métabolisme et les machines qui recyclent l'ADP en ATP
- Vacuoles : endosomes, lysosomes...

3. Structure globale de la cellule

Les cellules ont des formes complexes et très diverses. Elles ressemblent souvent à des sphères sauf quand elles se divisent.

La forme des cellules est très dynamique et a des protrusions temporaires

- Lamellipodes
- Filopodes Fibroblastes par exemple
- Blebs

Ces protrusions semblent jouer un rôle important dans la motilité et dans l'adhésion de la cellule.

Les neurones et sa structure complexe



Les dendrites elles mêmes ont des excroissances "les épines" sur laquelle viennent se connecter les axons pour former une synapse


II Molécules biologiques

Now allons faire une présentation rapide de 3 types de molécules biologiques.

les lipides (témoin actif qui forment les membranes), les acides nucléiques (ADN, ARN) qui portent l'information génétique et les protéines

1. Phospholipide

Ce sont les molécules qui forment les membranes entourant la cellule et les compartiments cellulaires (les organelles). Ce sont des molécules amphiphiles avec une tête polaire qui aime l'eau et une

queue hydrophobe ou 2 queues hydrophobes qui n'aiment pas l'eau . Ils ont tendance

à s'associer pour former des bicouches



Les bicouches peuvent se refermer pour

former des vésicules



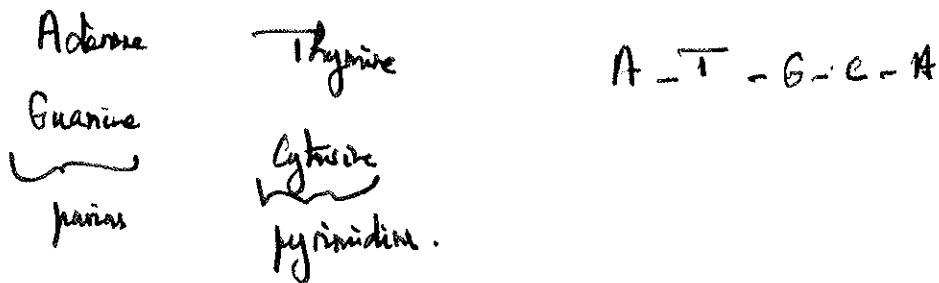
ou la membrane cellulaire.

La membrane cellulaire est un objet très complexe qui contient plusieurs types de phospholipides et de protéines : les protéines membranaires.

2. Acide nucléique

L'ADN est la molécule qui contient le code génétique et donc l'information génétique.

La molécule d'ADN simple brin est un polymère obtenu par polymérisation de 4 bases AD accolées à un squelette phosphate.



Les bases s'associent par liaisons hydrogène A-T, G-C. La liaison AT est plus faible que la liaison GC (2 liaisons au lieu de 3). L'appariement des bases et l'énergie gagnée par leur appariement stabilisent la structure d'ADN double brin en double hélice trouvée par Watson et Crick.

Rq C'est l'énergie d'empilement (stacking) qui donne dans la stabilité de la double hélice.

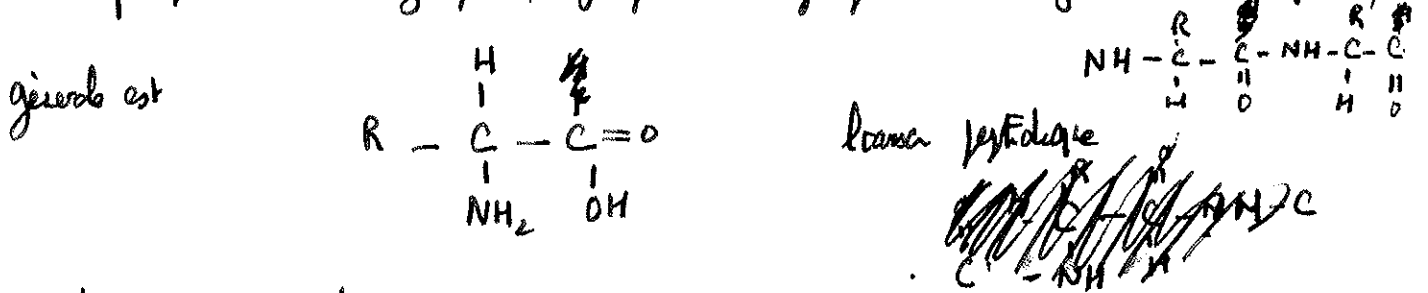
L'ADN est un polymère chargé négativement à cause des groupes phosphate. Il a aussi une chiralité (hélice gauche). Chaque filament individuel a une polarité.

Les deux extrémités 3' et 5' ne sont pas interchangeables.

L'ARN diffère de l'ADN par le fait que le base T est remplacé par la base U (uracyle). Le sucre du squelette porte un groupement OH supplémentaire (ribose au lieu de désoxyribose)

3. Protéines

Les protéines sont des polymères formés par polymérisation d'acides aminés. Il y a 20 acides aminés qui peuvent être hydrophiles, hydrophobes, chargés positivement et négativement. La formule générale est



Les protéines se replient en général dans une conformation compacte usque à leur état natif.

Dans la cellule les protéines ont de fonctions multiples

- Filaments du cytosquelette
 - Actine
 - Microtubules
 - Filaments intermédiaires
- Assemblage de protéines monomériques
 - Actine
 - Tubuline
- Moteurs moléculaires
 - Mouvent sur les filaments
 - Actine
 - Microtubules
 - Moteurs molécul. ATP myosine
 - Kinesine - Dyneine
- Enzymes catalysent les réactions chimiques de leurs substrats

- Protéines membranaires : insolubles à cause d'une partie hydrophobe piégée dans la membrane
- canaux ioniques
- pores
- transporteurs

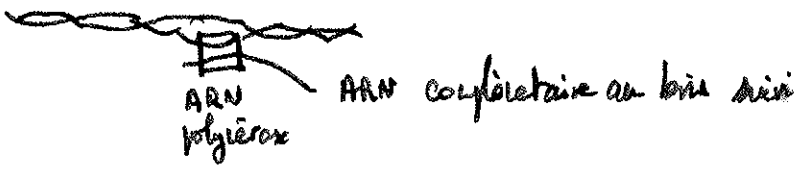
III Transcription, traduction, réplication de l'ADN

Dans tous les organismes procaryotes et eucaryotes, l'ADN contient l'information qui permet la synthèse, l'expression des protéines. Cette expression des gènes se fait à deux étapes la transcription et la traduction.

L'ADN lui-même est répliqué à chaque cycle de division cellulaire.

1- a - Transcription.

La première étape la transcription se fait dans le noyau de la cellule : une séquence d'ADN est transcrite en ARN messager par la protéine l'ARN polymérase



De nombreux autres protéines sont impliqués dans le processus de transcription pour l'initier correctement : l'ARN polymérase ne lie à un site promoteur mais ne peut pas démarrer la transcription sans des facteurs de transcription qui se lient à avant du promoteur

Questions physiologie - reconnaissance du site d'initiation
avancement de la polymérase
détection des erreurs et correction

1-B. Traduction

Chez les eucaryotes il y a 2 types de séquences sur l'ARN messager: les introns et les exons. Les introns sont éliminés quand l'ARN messager sort du noyau (épissage) et c'est l'ARN messager épissé qui code la protéine. 3 bases successives (un codon) code pour ~~chaque~~ ^{un} acide aminé. Le code est redondant

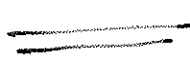

Une autre machine cellulaire la Ribosome fait d'ARN et de protéine permet la traduction de l'ARN messager en protéine par l'intermédiaire de l'ARN de transfert. La protéine se replie au fur et à mesure de sa fabrication. La synthèse de protéine se fait dans le cytoplasme (sur le réticulum endoplasmique pour les protéines membranaires)

2. Réplication de l'ADN

L'ADN se réplique à chaque division cellulaire pendant la phase S par l'action d'une protéine l'ADN polymérase à ses fourches de réplication. A chaque division cellulaire il faut répliquer le matériel génétique à l'identique

Une application importante de l'ADN polymérase est la technique PCR

qui permet d'amplifier une séquence d'ADN à volonté

On part d'une double hélice  que l'on dénature (sépare) par traitement thermique . Puis on fait agir l'ADN polymérase qui réplique les deux brins (en baissant la température) ce qui donne 4 brins et on reproduit le processus. L'amplification permet de détecter l'ADN en très faible quantité et de l'analyser

Mouvement Brownien Diffusif

A l'échelle de la cellule les fluctuations thermiques sont négligeables et les protéines ou les organelles ont des fluctuations négligeables. Nous discutons ici le problème de diffusion et la théorie de fluctuations dissipatives

I. Equations de Langevin diffusives

1. Equations de Langevin

Nous discutons le mouvement d'une particule dans un liquide soumise à aucune force extérieure. La particule est soumise à sa force due aux "collisions" avec les autres molécules du fluide. Nous décomposons cette force en sa partie moyenne la force de friction et sa partie fluctuante. L'équation de Newton de la particule est

$$m \frac{d\vec{v}}{dt} = - \underbrace{\gamma \vec{v}}_{\text{friction}} + \vec{f}(t)$$

La force de Langevin $f(t)$ est de moyenne nulle $\langle f(t) \rangle = \vec{0}$. Sa fonction de corrélation s'écrit $\langle f_i(t) f_j(t') \rangle = A \delta_{ij} \delta(t-t')$. Cela signifie que cette force n'a pas de mémoire. On résout l'équation de Langevin en faisant la variation de la constante

$\vec{v} = \vec{v}_0(t) e^{-\frac{\gamma}{m}t}$. Il y a un temps caractéristique $\tau = \frac{m}{\gamma}$ (2)

$$m \frac{d\vec{v}_0}{dt} = \vec{f}(t) e^{\frac{\gamma}{m}t} \quad \text{soit} \quad \vec{v}_0 = \vec{v}_1 + \frac{1}{m} \int_0^t \vec{f}(t_2) e^{\frac{\gamma}{m}t_2} dt_2$$

$$\text{La vitesse à un instant } t \text{ est } \vec{v}(t) = \vec{v}_1 e^{-\frac{\gamma t}{m}} + \int_0^t \frac{\vec{f}(t_2)}{m} e^{-\frac{\gamma}{m}(t-t_2)} dt_2$$

Vitesse moyenne $\langle \vec{v}(t) \rangle = \vec{v}_1 e^{-\frac{\gamma t}{m}}$ au delà d'un temps τ la particule

se thermalise et la vitesse tend vers zéro. Dans toute la suite on considère des

temps $t \gg \tau$.

On calcule la fonction de corrélation $\langle \delta \vec{v}(t) \delta \vec{v}(t') \rangle$ ou $\delta \vec{v} = \vec{v} - \langle \vec{v} \rangle$

$$\begin{aligned} \langle \delta \vec{v}(t) \delta \vec{v}(t') \rangle &= \int_0^t \int_0^{t'} \frac{\langle \vec{f}(t_1) \vec{f}(t_2) \rangle}{m^2} e^{-\frac{\gamma}{m}(t-t_1)} e^{-\frac{\gamma}{m}(t'-t_2)} dt_1 dt_2 \\ &= \frac{3A}{m^2} \int_0^t dt_1 e^{-\frac{\gamma}{m}(t+t_1)} e^{+\frac{2\gamma}{m}t_1} \end{aligned}$$

Où nous avons supposé que $t' > t$ et intégré sur t_2

$$\begin{aligned} \text{On trouve donc } \langle \delta \vec{v}(t) \delta \vec{v}(t') \rangle &= \frac{3A}{2\gamma m} e^{-\frac{\gamma}{m}(t+t')} \left[e^{\frac{2\gamma}{m}t} - 1 \right] \\ &= \frac{3A}{2\gamma m} \left[e^{-\frac{\gamma}{m}|t-t'|} - e^{-\frac{\gamma}{m}(t+t')} \right] \end{aligned}$$

Si t et $t' \gg \tau$ la dernière terme est toujours petit et on trouve

$$\langle \vec{v}(t) \vec{v}(t') \rangle = \langle \delta \vec{v}(t) \delta \vec{v}(t') \rangle = \frac{3A}{2\gamma m} e^{-\frac{\gamma}{m}|t-t'|}$$

Ceci est bien invariant par translation dans le temps lorsque l'on a perdu la mémoire

des conditions initiales

Si $t = t' \rightarrow +\infty$ on trouve $\frac{1}{2} m \langle \vec{v}^2 \rangle = \frac{3}{4} \frac{A}{5m}$

Si le liquide est à l'équilibre thermodynamique $\frac{1}{2} m \langle \vec{v}^2 \rangle = \frac{3}{2} kT$ et

$A = 2 kT S$ $\langle \vec{v}(t) \vec{v}(t') \rangle = \frac{3kT}{m} e^{-\frac{\gamma}{2} |t-t'|}$

Pour respecter l'équilibre thermodynamique il faut donc que la corrélation de la force fluctuante soit $\langle f_i(t) f_j(t') \rangle = 2 kT S \delta_{ij} \delta(t-t')$

free fluctuante soit $\langle f_i(t) f_j(t') \rangle = 2 kT S \delta_{ij} \delta(t-t')$

Rq Dans le système biologique le bruit n'est pas toujours thermique

2. Diffusion

Now calculons maintenant le déplacement quadratique moyen

$$\langle [r(t) - r(t_0)]^2 \rangle = \int_{t_0}^t dt_1 \int_{t_0}^{t_1} dt_2 \langle \vec{v}(t_1) \vec{v}(t_2) \rangle$$

On suppose que $t_0 \gg \tau$ et on redéfinit l'origine des temps en $t_0 = 0$

$$\langle [r(t) - r(0)]^2 \rangle = 2 \int_0^t dt_1 \int_0^{t_1} dt_2 \frac{3kT}{m} \langle \vec{v}(t_1) \vec{v}(t_2) \rangle$$

$$= \frac{6kT}{5} \int_0^t dt_1 [1 - e^{-\frac{\gamma}{2} t_1}]$$

$\langle \vec{v}(t_1) \vec{v}(t_2) \rangle$ décroît exponentiellement sur un temps τ on peut si $t \gg \tau$ étendre

l'intégrale sur t_2 à $+\infty$ et faire le changement de variable $u = t_1 - t_2$

$$\langle [r(t) - r(0)]^2 \rangle = 2t \int_0^{+\infty} dt_1 \langle \vec{v}(0) \vec{v}(t_1) \rangle = 6Dt$$

Le coefficient de diffusion est $D = \frac{1}{3} \int_0^{+\infty} \langle \vec{v}(0) \vec{v}(t) \rangle dt = \frac{kT}{5}$

Rq: si $t \ll \tau$ le mouvement est ballistique $\langle [\vec{r}(t) - \vec{r}(0)]^2 \rangle = \langle \vec{v}^2 \rangle t^2 = \frac{3kT}{m} t^2$

3. Friction et diffusion

a. Loi de Stokes

Si la particule qui diffuse est une sphère de rayon a . On peut supposer le fluide continu et déterminer le coefficient de friction ζ à partir du calcul hydrodynamique

$\zeta = 6\pi\eta a$. On trouve le coefficient de diffusion $D = \frac{kT}{6\pi\eta a}$ (Stokes-Einstein)

Application: petite molécule $a = 10^{-10} \text{ m} = 0,1 \text{ nm}$ dans l'eau $D = \frac{4 \cdot 10^{-21}}{6 \cdot 10^{-3} \cdot 10^{-10}} = 2 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$

soit $D \sim 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ 1 jour pour diffuser sur 1 cm.

Protéine: $a \sim 10 \text{ nm}$ $D \sim 6 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s} \sim 20 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Le temps pour diffuser de 1 μm est de quelques secondes. Sur la taille des cellules $\sim 50 \mu\text{m}^2$ il est plus grand que la minute.

Pour une viscosité de $100 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ le temps de diffusion sur la cellule est trop long

Endosse et la diffusion n'est pas efficace, il faut transporter les objets de manière "ballistique" à vitesse constante avec des moteurs moléculaires

b. Protéines membranaires

Lorsqu'une protéine se déplace dans une membrane, elle entraîne le solvant autour de la membrane (friction de volume) mais aussi elle crée un microenvironnement dans la

membrane.

(5)

Dans la membrane on peut définir le contrainte à 2 dimensions (force/longueur)

τ_{ij} qui est proportionnelle au gradient de vitesse $\nu_{ij} = \frac{1}{2}(\partial_i \nu_j + \partial_j \nu_i)$

$$\tau_{ij} = 2\eta_m \nu_{ij}$$

η_m est la viscosité de surface, homogène à viscosité \times longueur

Estimation naïve: $\eta_m = \eta_{\text{volume}} \times d$ épaisseur de la membrane
 $\sim 10^{-2} \times 10^{-9} \sim 10^{-12}$ Pa.s.m

Les résultats expérimentaux donnent la viscosité de surface 100 à 1000 fois plus grande

La friction d'un disque dans la membrane a été calculée par Saffman et

ses collaborateurs $\zeta = -4\pi\eta_m \text{Log} \frac{a}{R}$ R taille macroscopique (cellule)

Le coefficient de diffusion est $D = \frac{kT}{4\pi\eta_m \text{Log} \frac{R}{a}}$ et varie très peu avec

la taille de la protéine. Pour toutes les protéines membranaires, le coefficient de diffusion est de l'ordre de $1 \mu\text{m}^2/\text{s}$.

Vérification expérimentale de la formule de Saffman-Delbrück: 100

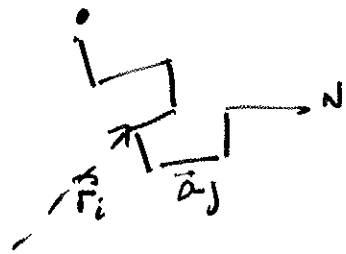
très clair

II Polynôme Gaussien

1. Statistique Gaussienne

On considère en physique linéaire qui n'a pas de structure secondaire, une protéine dénaturée. On suppose que tous les monomères (c'est-à-dire aminés et la

une telle a et n'interagissent pas



$\vec{R} = \vec{r}(N) - \vec{r}(0)$ distance bout à bout

Problème de marche aléatoire \Rightarrow diffusion.

$\vec{R} = \sum_j \vec{a}_j$ $\langle \vec{a}_j \cdot \vec{a}_i \rangle = 0$

A cause de l'isotropie de l'espace $\langle \vec{R} \rangle = 0$

$\langle R^2 \rangle = \sum_{ij} \langle \vec{a}_i \cdot \vec{a}_j \rangle = \sum_i \vec{a}_i^2 = Na^2$ N fois la robe du temps

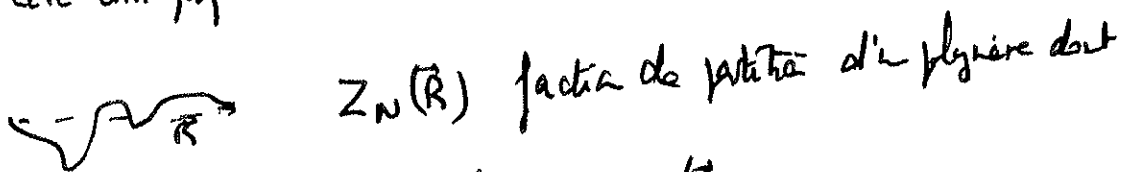
(nombre de pas). Analogie avec la marche aléatoire.

A cause de théorème de la limite centrale la distribution de probabilité

de \vec{R} est Gaussienne $G_N(\vec{R}) = \frac{1}{\left(\frac{2\pi Na^2}{3}\right)^{3/2}} \exp - \frac{3}{2} \frac{R^2}{Na^2}$. C'est la seule

Gaussienne telle que $\int d\vec{R} G_N(\vec{R}) = 1$ et $\int d\vec{R} R^2 G_N(\vec{R}) = Na^2$

2. Elasticité entropique



la distance entre extrémités est \vec{R} $Z_N(\vec{R}) = Z_N G_N(\vec{R})$

Energie libre $F_f = -kT \log Z_N(\vec{R}) = F_0 + \frac{3}{2} kT \frac{R^2}{Na^2}$

Un polymère Gaussien se comporte donc comme un ressort de raideur $\frac{3}{2} \frac{kT}{Na^2}$

$\vec{f} = \frac{3kT}{Na^2} \vec{R} = \frac{3kT}{a} \frac{\vec{R}}{Na}$

ordre de grandeur $f \sim \frac{kT}{a} \sim \frac{4 \cdot 10^{-21}}{10^{-9}} = 4 \cdot 10^{-12} = 4 \mu N$ Rq $R = Na$ pour 100 états
 $a \sim 1nm$ $kT = 4 \mu N \cdot nm$

Rq: Expériences ADN
protéine mais structure secondaire

(4)

Loi plus rare à $R \sim Na$ 1 conformation.

III. Equations de Fokker-Planck.

1. Diffusion libre

On considère une particule libre qui diffuse avec un coefficient de diffusion D . On appelle $p(\vec{r}, t)$ la probabilité de la retrouver à la position \vec{r} à l'instant t et à la position $\vec{0}$ à l'instant $t=0$.

Le flux de probabilité est $\vec{j} = -D \vec{\nabla} p$ et la conservation de la probabilité est

$\frac{\partial p}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot \vec{j} = 0$. Cela conduit à l'équation de diffusion

$$\frac{\partial p}{\partial t} = D \nabla^2 p.$$

La solution telle que $p(t \rightarrow \infty, \vec{r}) = \delta(\vec{r})$ est $p(t, \vec{r}) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{3/2}} e^{-\frac{\vec{r}^2}{4Dt}}$
(résultat que l'on trouve par un physicien génial)

Le déplacement moyen est

$$\langle r^2 \rangle = \int d\vec{r} p(\vec{r}, t) r^2 = 6Dt.$$

Parce que $\int d\vec{q} \tilde{G}(\vec{q}) = e^{-Dq^2 t}$

2. Diffusion dans un potentiel, convection.

On suppose que la particule est soumise à un potentiel $V(\vec{r})$. Sa vitesse dans

le potentiel est $S\vec{v} = -\vec{\nabla} V$. Le flux de probabilité total est

$$\vec{j} = -D \vec{\nabla} p - \frac{p}{S} \vec{\nabla} V$$

En utilisant l'équation de conservation de la probabilité à travers l'équation de

Fokker-Planck

$$\frac{\partial P}{\partial t} - \nabla \cdot (D \nabla P + \frac{\mu}{\gamma} \nabla V) = 0$$

À l'équilibre thermodynamique, on doit retrouver la distribution de Boltzmann

$P \propto e^{-V(r)/kT}$ et $D = \frac{kT}{\gamma}$ (relation d'Einstein). L'équation pour P devient

$$\frac{\partial P}{\partial t} - D \left[\nabla^2 P + \nabla \cdot \left(\frac{\nabla V}{kT} P \right) \right] = 0$$

IV. Théorie de Fluctuation dissipative

La relation d'Einstein est en cas plus général particulier d'un théorème plus général la théorie de fluctuation dissipative que nous discutons maintenant avec l'exemple d'un fluide.

1. Fluide à l'équilibre thermodynamique

On considère les particules $1, \dots, n, \dots$ on appelle \vec{r}_n la position et \vec{p}_n l'impulsion de la particule n . Le hamiltonien est $H(\vec{r}_n, \vec{p}_n)$. La fonction de partition du fluide est $Z = \int d\vec{r}_n d\vec{p}_n e^{-\frac{H}{kT}}$ et la valeur moyenne d'un opérateur

$$A(\vec{r}_n, \vec{p}_n) \text{ est } \langle A \rangle = \frac{1}{Z} \int d\vec{r}_n d\vec{p}_n A e^{-H/kT}$$

Rq: Un opérateur à un instant t s'écrit $A[\vec{r}_n(t), \vec{p}_n(t)]$ mais $\vec{r}_n(t)$ et $\vec{p}_n(t)$ s'obtiennent par intégration des équations du mouvement. On peut écrire

$$A[\vec{r}_n(t), \vec{p}_n(t)] = A[t, \vec{r}_n, \vec{p}_n] \text{ et calculer la valeur moyenne en moyennant sur les } \vec{r}_n, \vec{p}_n \text{ initiaux}$$

$$\langle A(t) \rangle = \frac{1}{Z} \int d\vec{r}_n d\vec{p}_n A(t, \vec{r}_n, \vec{p}_n) e^{-H/kT} = \langle A \rangle \text{ (th de Liouville)}$$

On peut aussi calculer des fonctions de corrélation à 2 temps

$$\langle A(t) A(t') \rangle = \frac{1}{Z} \int d\vec{r}_n d\vec{p}_n e^{-H/kT} A[t, \vec{r}_n, \vec{p}_n] A[t', \vec{r}_n, \vec{p}_n]$$

on a pris la même valeur initiale pour les deux opérations. On peut aussi calculer les fonctions de corrélation de la densité qui sont directement mesurables.

Rq: Si on note $G(t, t') = \langle A(t) A(t') \rangle$ c'est la fonction de corrélation de $A(t-t')$ à cause de l'invariance par translation dans le temps

2. Relaxation vers l'équilibre

On perturbe le fluide avec un hamiltonien $\Delta H = - \int A[\vec{r}_n(t), \vec{p}_n(t)]$. A $t=0$ on coupe la perturbation et on mesure la relaxation de $\langle A(t) \rangle$ vers la valeur non perturbée $\langle A \rangle$

$$\Delta A = \langle A(t) \rangle - \langle A \rangle$$

Rq Si $t \gg 0$ le système a été préparé dans un état perturbé et on moyenne avec un hamiltonien $H + \Delta H_{(t=0)}$ mais il évolue avec un hamiltonien H (car la perturbation est coupée)

$$\langle A(t) \rangle = \frac{\int A(t, \vec{r}_n, \vec{p}_n) e^{-\frac{H + \Delta H}{kT}} d\vec{r}_n d\vec{p}_n}{\int d\vec{r}_n d\vec{p}_n e^{-\frac{H + \Delta H}{kT}}} = \langle A(t) \rangle_0 + \frac{\langle A(t) \Delta H \rangle_0}{kT} + \frac{\langle A(t) \rangle_0 \langle \Delta H \rangle_0}{kT}$$

$$\langle \Delta A(t) \rangle = \frac{1}{kT} [\langle A(t) A(0) \rangle - \langle A \rangle^2]$$

$$\text{Si on pose } \delta A(t) = A(t) - \langle A \rangle$$

$$\Delta A(t) = \frac{1}{kT} \langle \delta A(t) \delta A(0) \rangle = \frac{1}{kT} C(t) \text{ ou } C(t) \text{ est la}$$

fonction de corrélation temporelle de δA

Rq $C(t) = C(t)$ Invariante par translation dans le temps

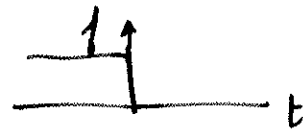
La relaxation d'une perturbation extérieure est proportionnelle à la relaxation de fluctuations thermiques (à l'absence de perturbation)

3. Fonction de réponse

Plus généralement la réponse à la perturbation $\Delta H = - f(t) A(t)$ s'écrit à l'ordre linéaire $\Delta A(t) = \langle A(t) \rangle - \langle A \rangle_0 = \int dt' \chi(t, t') f(t')$

χ est la fonction de réponse telle que $\chi = \chi(t - t')$ et $\chi = 0$ si $t < t'$ à cause de la causalité

$$\Delta A(t) = \int_{-\infty}^t \chi(t, t') f(t') dt'$$

Prends au cas précédent 

$$\Delta A(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} f \chi(t - t') dt'$$

ou $\Delta A(t) = f \int_t^{+\infty} \chi(t') dt'$ on utilise le résultat obtenu plus haut

$$\int_t^{+\infty} \chi(t') dt' = \frac{C(t)}{kT} \quad \text{ou en dérivant} \quad \frac{dC}{dt} = -kT \chi(t) \quad t > 0$$

$$\chi(t) = 0 \quad t < 0$$

Théorie de fluctuation-dissipation.

Rq la dérivée est extrêmement générale et est valable pour tout système thermodynamique tant que f et A sont des variables conjuguées $\Delta H = - f(t) A(t)$

Prends la transformée de Fourier $\tilde{\chi}(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} e^{i\omega t} \chi(t) dt = \int_0^{+\infty} e^{i\omega t} \chi(t) dt$

$\tilde{\chi} = \chi' + i\chi''$. La partie réelle est la réponse élastique (en phase) et la partie imaginaire est associée à la dissipation $\chi'' = \int_0^{+\infty} \sin \omega t \chi(t) dt$

$$\tilde{c}(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} c(t) dt e^{i\omega t} = 2 \int_0^{+\infty} \cos \omega t c(t) dt \quad \text{car } c \text{ est pair}$$

La transformée de Fourier de $\frac{dc}{dt}$ est $-i\omega \tilde{c}(\omega)$ donc

$$i\omega \tilde{c}(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} \left(-\frac{dc}{dt}\right) e^{i\omega t} dt = 2i \int_0^{+\infty} \sin \omega t \left(-\frac{dc}{dt}\right) dt$$

car $\frac{dc}{dt}$ est impair soit $i\omega \tilde{c}(\omega) = 2i \int_0^{+\infty} kT \chi(t) \sin \omega t dt$
 $= 2i \chi''(\omega) kT$

$$\text{soit } \tilde{c}(\omega) = \frac{2kT}{\omega} \chi''(\omega)$$

3. Cellules ciliées de l'oreille interne

La seule hypothèse de la théorie de fluctuation dissipative est que le système est à l'équilibre thermodynamique. Les systèmes vivants ne sont pas à l'équilibre thermodynamique et peuvent violer la théorie

$$T_{\text{eff}}(\omega) = \frac{\omega \tilde{c}(\omega)}{2\chi''(\omega)} \neq T$$

Exemple P. Martin Cellules ciliées de l'oreille interne

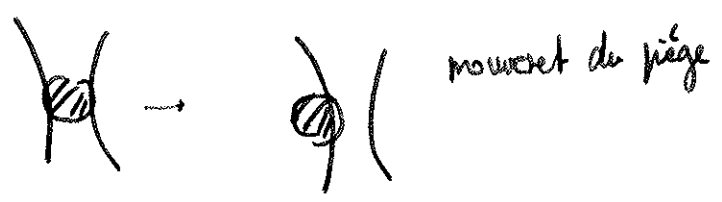
Systèmes hors équilibre : Théorème de fluctuation

Pour les systèmes dans le voisinage de l'équilibre, nous avons montré le théorème de fluctuation-dissipation. Ce théorème n'est plus valable loin de l'équilibre. Nous allons étudier ici des propriétés générales de systèmes hors équilibre. Puis nous appliquerons ces idées à des expériences d'étirement de polymères ADN ou ARN.

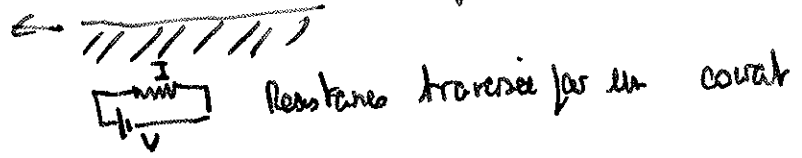
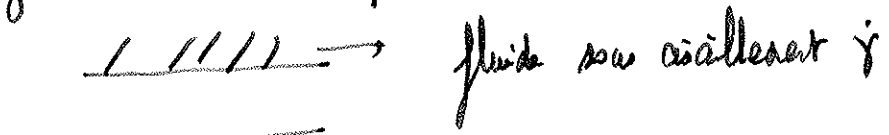
II. Systèmes hors-équilibre

1. Exemples de systèmes hors équilibre

- Système à l'équilibre que l'on perturbe et qui relaxe vers un équilibre



- Système maintenu hors équilibre par application d'une force extérieure



Réaction chimique maintenue hors équilibre par consommation d'ATP ...

②

Dans la suite pour simplifier, nous considérons seulement le 1^{er} cas. On considère que le système a un Hamiltonien $H[\lambda]$ qui dépend d'un paramètre extérieur $\lambda(t)$ et on fait varier λ entre les instants $t=0$ et $t=t_f$. On repart de nombreuses fois l'expérience. L'état du système fluctue. Nous considérons qu'il est en contact avec

une source de chaleur à la température T .

L'énergie dissipée est $W = \int_0^{t_f} \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} \dot{\lambda} dt$. On peut moyennner sur

toutes les réalisations de l'expérience $\langle W \rangle = \int_0^{t_f} \left\langle \frac{\partial H(\lambda)}{\partial \lambda} \right\rangle \dot{\lambda} dt$

L'intégrale n'est pas prise car H dépend de la configuration

La thermodynamique nous dit que $\langle W \rangle \geq \Delta F = F_f - F_0$

Rq. A $t=0$ le système est à l'équilibre, donc F_0 est bien défini, par contre dans l'état final le système n'est pas forcément à l'équilibre et F_f est l'énergie libre du système qui a relaxé à l'équilibre avec le Hamiltonien $H(\lambda(t_f))$

2. Microréversibilité, bilan détaillé

Nous allons discrétiser le temps entre 0 et t_f $t = k \Delta t$ entier.

Nous désignons par des lettres c, d, \dots les configurations du système et par

$p(c, k)$ la probabilité de trouver le système dans la configuration c à

à l'instant t . L'équation maîtresse pour l'évolution de p s'écrit

(3)

$$p(c, k+1) = \sum_d p(d, k) w_k(d \rightarrow c) - \sum_d p(c, k) w_k(c \rightarrow d) + p(c, k)$$

$w_k(c \rightarrow d)$ est la probabilité de transition de c à d à l'instant k qui ne dépend que du hamiltonien $H(\lambda)(k \Delta t) = H(\lambda_k)$.

Si maintenant on fixe λ à la valeur λ_k la probabilité $p(c, k)$ relaxe vers la probabilité d'équilibre $p_{\lambda_k}^0(c) = \frac{e^{-\frac{H(\lambda_k, c)}{\hbar \Gamma}}}{Z_{\lambda_k}}$ et

d'on doit avoir
$$0 = \sum_d p_{\lambda_k}^0(d) w_{\lambda_k}(d \rightarrow c) - \sum_d w_{\lambda_k}(c \rightarrow d) p_{\lambda_k}^0(c)$$

Une façon de satisfaire cette égalité est d'imposer que pour toute les configurations

$$p_{\lambda_k}^0(d) w_{\lambda_k}(d \rightarrow c) = p_{\lambda_k}^0(c) w_{\lambda_k}(c \rightarrow d) \text{ soit}$$

$$\frac{w_{\lambda_k}(d \rightarrow c)}{w_{\lambda_k}(c \rightarrow d)} = \frac{p_{\lambda_k}^0(c)}{p_{\lambda_k}^0(d)} = \frac{e^{-H(\lambda_k, c)/\hbar \Gamma}}{e^{-H(\lambda_k, d)/\hbar \Gamma}}$$

Nous supposons dans la suite que cette relation de bilan détaillé est vérifiée

Rq On peut explicitement vérifier que c'est vrai pour un système satisfaisant une dynamique de Langevin

$$\zeta \frac{dx}{dt} = -\frac{\partial u}{\partial x} + \eta(t) \quad \eta \text{ état de force aléatoire de Langevin}$$

3. Théorie de fluctuation de Crooks.

On considère un système qui suit une trajectoire $\Gamma = c_0 \dots c_k \dots c_N$. La

probabilité de suivre cette trajectoire est $P(\Gamma) = p_{\lambda_0}(c_0) w_{\lambda_0}(c_0 \rightarrow c_1) \dots w_{\lambda_k}(c_k \rightarrow c_{k+1}) \dots$

où $p_{\lambda_0}(c_0)$ est la probabilité d'équilibre

La variation d'énergie au cours de cette trajectoire est

$$\begin{aligned} \Delta U(\Gamma) &= H_{\lambda}[\lambda_N, c_N] - H(\lambda_0, c_0) = \sum_k H(\lambda_{k+1}, c_{k+1}) - H(\lambda_k, c_k) \\ &= \sum_k \left[H(\lambda_{k+1}, c_{k+1}) - H(\lambda_{k+1}, c_k) \right] + \left[H(\lambda_k, c_{k+1}) - H(\lambda_k, c_k) \right] \\ &\quad \underbrace{\hspace{10em}}_{W(\Gamma)} \qquad \underbrace{\hspace{10em}}_{Q(\Gamma)} \end{aligned}$$

Le premier terme en revenant à la limite continue est

$$W(\Gamma) = \sum_k \frac{\partial H(\lambda_k, c_k)}{\partial \lambda} (\lambda_{k+1} - \lambda_k) = \int_0^t dt \dot{\lambda} \frac{\partial H}{\partial \lambda} \quad \text{c'est bien le travail}$$

reçu au cours de la trajectoire. L'autre terme est la chaleur échangée $Q(\Gamma)$ et

$$\Delta U(\Gamma) = W(\Gamma) + Q(\Gamma)$$

Nous considérons maintenant la trajectoire inverse (parcours à l'envers) Γ^*

$$P(\Gamma^*) = p_{\lambda_N}(c_N) w_{\lambda_N}(c_N \rightarrow c_{N-1}) \dots w_{\lambda_{k+1}}(c_{k+1} \rightarrow c_k) \dots$$

Le rapport $\frac{P(\Gamma)}{P(\Gamma^*)}$ s'écrit alors
$$\frac{P(\Gamma)}{P(\Gamma^*)} = \frac{p_{\lambda_0}(c_0)}{p_{\lambda_N}(c_N)} \prod_k \frac{w_{\lambda_k}(c_k \rightarrow c_{k+1})}{w_{\lambda_{k+1}}(c_{k+1} \rightarrow c_k)}$$

A l'ordre le plus bas en Δt on ignore la différence entre λ_{k+1} et λ_k et on

utilisant la balance détaillée

(5)

$$\frac{P(\Gamma)}{P(\Gamma^*)} = \frac{p_{\lambda_0}(c_0)}{p_{\lambda_N}(c_N)} \prod_k \frac{p_{\lambda_k}(c_{k+1})}{p_{\lambda_k}(c_k)}$$

Or $p_{\lambda_k}(c_{k+1}) = \frac{e^{-H(\lambda_k, c_{k+1})}}{Z_{\lambda_k}}$ donc $\frac{P(\Gamma)}{P(\Gamma^*)} = e^{-\frac{H(\lambda_0, c_0)}{kT} + \frac{H(\lambda_N, c_N)}{kT}} \frac{Z_N}{Z_0}$

$$\exp - \sum_k \frac{H(\lambda_k, c_{k+1}) - H(\lambda_k, c_k)}{kT} = e^{+\Delta U(\Gamma)/kT} \frac{Z_N}{Z_0} e^{-Q/kT}$$

Soit $P(\Gamma) = P(\Gamma^*) \frac{Z_N}{Z_0} e^{\frac{W(\Gamma)}{kT}}$ Mais $F_0 = -kT \log Z_0$ donc

$$\frac{Z_N}{Z_0} = e^{-\frac{F_N - F_0}{kT}} = e^{-\Delta F/kT} \quad \Delta F \text{ ne dépend pas de } \Gamma$$

On trouve donc $P(\Gamma) = P(\Gamma^*) \exp \frac{W(\Gamma) - \Delta F}{kT}$.

$W(\Gamma) - \Delta F$ est le travail dissipé (l'écart au travail réversible) $W_{dis}(\Gamma)$

La probabilité de mesurer un travail W est

$$\begin{aligned} p_{\lambda}^W(W) &= \sum_{\Gamma} P(\Gamma) \delta[W - W(\Gamma)] = \sum_{\Gamma} P(\Gamma^*) e^{W_{dis}(\Gamma)/kT} \delta(W(\Gamma) - W) \\ &= \sum_{\Gamma^*} P(\Gamma^*) \delta[W(\Gamma^*) - W] e^{W_{dis}(\Gamma^*)/kT} \\ &= \int_{\lambda}^{\lambda} p_{\lambda}^W(W) e^{W_{dis}/kT} \end{aligned}$$

car $W(\Gamma^*) = W(\Gamma)$

On trouve donc la relation de Crooks

$$\frac{p_{\lambda}^W(W)}{p_{\lambda}^R(W)} = e^{W_{dis}/kT}$$

Rq p_{λ} dépend du processus $A(t)$

4. Egalité de Jarzynski

⑥

On nécessite la théorie de fluctuations

$$e^{-W/\Delta F} p_{\lambda}(W) = p_{\lambda}^R(W) \quad \text{et on intègre sur tous les } W \text{ de}$$

$$-\infty \text{ à } +\infty \quad \int_{-\infty}^{+\infty} p_{\lambda}^R(-W) dW = 1 \quad \text{on trouve donc } \left\langle e^{-\frac{W-\Delta F}{kT}} \right\rangle = 1$$

$$\text{Soit } \left\langle e^{-W/kT} \right\rangle = e^{-\frac{\Delta F}{kT}}$$

- Ce résultat est assez étonnant car il permet de calculer par une expérience hors

équilibre. (On peut par exemple répéter l'expérience correspondant à $\lambda(t)$ de nombreuses

fois) une quantité d'équilibre thermodynamique ΔF

- On retrouve le deuxième principe de la thermodynamique. On a toujours

$e^{\varepsilon} \geq 1 - \varepsilon$ à cause de la concavité de l'exponentielle; en dérivant

$\varepsilon = \varepsilon - \langle \varepsilon \rangle$ et en moyennant $\langle \varepsilon \rangle \geq \left\langle e^{-\varepsilon - \langle \varepsilon \rangle} \right\rangle \geq 1$ soit

$$\left\langle e^{-\varepsilon} \right\rangle \geq e^{-\langle \varepsilon \rangle} \quad e^{-\frac{\Delta F}{kT}} \geq e^{-\left\langle \frac{W}{kT} \right\rangle} \quad \text{soit } \langle W \rangle \geq \Delta F$$

Si le processus est irréversible tant $W = \langle W \rangle$ et $\langle W \rangle = \Delta F$ ce qui est le cas pour un processus à l'équilibre à température constante.

La moyenne est un peu compliquée car si $W \ll 0$ grand l'exponentielle est

très grande et mais la probabilité très faible. Il faut donc échantillonner des événements rares

5. Voisinage de l'équilibre théorie de fluctuation dissipative ⑦

Au voisinage de l'équilibre W_{dis} est petit et sa distribution est à peu près gaussienne

$$\left\langle \exp - \frac{W_{dis}}{kT} \right\rangle = e^{-\left\langle \frac{W_{dis}}{kT} \right\rangle} e^{+\frac{\langle W_{dis}^2 \rangle - \langle W_{dis} \rangle^2}{2kT}} = 1 \quad (\text{développement en cumulés})$$

$$\text{Soit } \langle W_{dis} \rangle = \frac{1}{2kT} [\langle W_{dis}^2 \rangle - \langle W_{dis} \rangle^2]$$

Si on branche une force $f(t)$ conjuguée à A le hamiltonien H_0 devient

$$H = H_0 - f A \quad \text{Le changement d'énergie libre entre l'état final } f(t_1) \text{ et}$$

l'état initial $f=0$ est $-kT \log \langle e^{fA/kT} \rangle_0$. So on suppose que

$$\text{en l'absence de force } \langle A \rangle_0 = 0 \quad \Delta F = - \frac{f^2 \langle A^2 \rangle_0}{2kT} \text{ en développant au 2^{ème} ordre}$$

$$\text{Le travail est } W = \int_0^{t_1} \frac{dH}{df} \frac{df}{dt} dt = \int_0^{t_1} -A(t) \frac{df(t)}{dt} dt$$

$$\text{Soit } \langle W_{dis} \rangle = - \int_0^{t_1} \langle A(t) \frac{df(t)}{dt} \rangle dt + \frac{f^2 \langle A^2 \rangle_0}{2kT}$$

Pour le membre de droite il suffit de calculer à l'aide de f en f . on peut remplacer

la moyenne par la moyenne $\langle \rangle_0$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2kT} [\langle W_{dis}^2 \rangle - \langle W_{dis} \rangle^2] &= \frac{1}{2kT} \left\langle \left[\int_0^{t_1} dt' A(t') \frac{df(t')}{dt'} \right]^2 \right\rangle \\ &= \frac{1}{2kT} \int_0^{t_1} dt_1 \int_0^{t_1} dt_2 \langle A(t_1) A(t_2) \rangle_0 \frac{df}{dt_1} \frac{df}{dt_2} \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{kT} \int_0^{t_1} dt_2 \int_0^{t_2} dt_1 \frac{d}{dt_1} \frac{d}{dt_2} \ll A C(t_2 - t_1)$$

où C est la fonction de corrélation temporelle $C(0) = \langle A^2 \rangle_0$

On dérive l'égalité par rapport à t_1 et on divise par $\frac{d}{dt_1}$

$$- \langle A(t_1) \rangle + \frac{1(t_1) \langle A^2 \rangle_0}{kT} = \frac{1}{kT} \int_0^{t_1} dt_2 \frac{d}{dt_2} C(t_1 - t_2)$$

On intègre ensuite le membre de ~~gauche~~^{droite} par parties

$$- \langle A(t_1) \rangle + \frac{1(t_1) \langle A^2 \rangle_0}{kT} = \frac{1(t_1) C(0)}{kT} + \frac{1}{kT} \int_0^{t_1} dt_2 \frac{\partial C(t_1 - t_2)}{\partial t}$$

Et on trouve $\langle A(t) \rangle = \int_0^t \chi(t-t') f(t') dt'$ avec une fonction

de réponse $\chi(t, t') = -\frac{1}{kT} \frac{\partial C}{\partial t}$ ce qui est bien le théorème de

fluctuation-dissipation

II Application du théorème de fluctuation au déplacement de l'ARN.

1. ARN

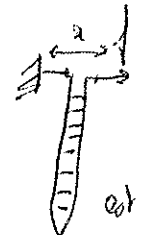
L'ARN est un polymère flexible simple brin. Suivant la fréquence il peut ou non former des hélices. Nous allons considérer un ARN qui forme une seule

hélice  et le déplier entièrement sur les extrémités

On souhaite par cette expérience déterminer la différence d'énergie libre entre les états helices et zébrés. Pour cela on applique le théorème de fluctuation.

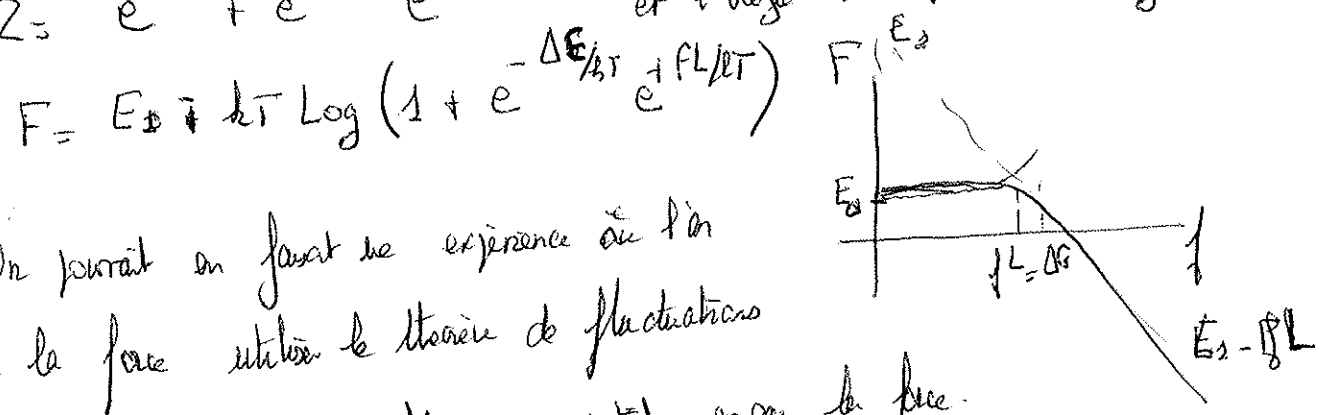
On étire et on replie l'ARN de nombreux fois et on mesure $\mu_A(\omega)$ et $\mu_A^R(-\omega)$ en traçant ces deux courbes elles se croisent en $W = \Delta F$ (F. Ritort)

2. Théorème de fluctuation

L'expérience est la suivante . Nous allons considérer que l'ARN est un système à 2 niveaux soit elle est fermée (état 0 et $x=0$) soit elle est ouverte (état 1 et $x=L$). L'énergie hamiltonienne est $H(x, f) = \delta_{00}(E_0) + \delta_{01}(E_1 - fL)$

$\frac{\partial H}{\partial f} = -x$ et le travail est $W = - \int_{f_0}^{f_1} x df$ La fonction de partition

est $Z = e^{-E_0/kT} + e^{-(E_1 - fL)/kT}$ et l'énergie est $F = -kT \log Z$



On pourrait en faire une expérience en tirant catégoriquement la force utiliser le théorème de fluctuation mais on obtiendrait $\Delta F = \Delta E - fL$ qui catégoriquement ne marche pas.

Les expérimentateurs utilisent une astuce $W = - \int_{f_0}^{f_1} x df = x_0 \int_0^{f_1} df - x_1 \int_0^{f_1} df + \int_{f_0}^{f_1} f dx$
 Si les fluctuations du temps sont petites (en général $x_0=0$ et $x_1=L$)

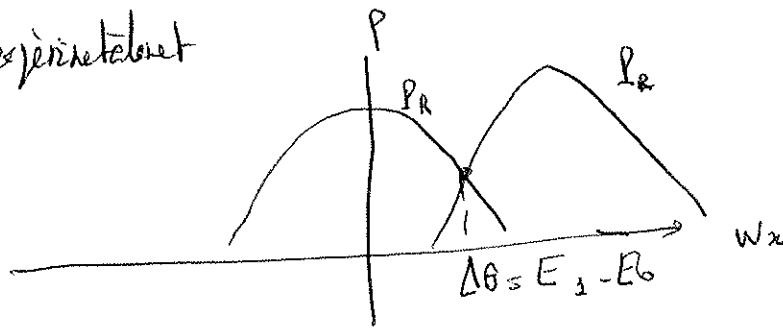
On peut redéfinir le travail comme $W_a = \int_{x_0}^{x_1} f dx$ et remplacer $x_0 \int_0^{f_1} df - x_1 \int_0^{f_1} df$ par sa valeur moyenne $\langle x_0 \rangle \int_0^{f_1} df - \langle x_1 \rangle \int_0^{f_1} df$. On peut alors redéfinir l'énergie

$G = F + \langle z \rangle$ ce qui revient à faire une transformation de Legendre ⁽¹⁰⁾

$W_{dis} = W - \Delta F = W_z - \Delta G$ on peut alors appliquer la théorie de fluctuations

avec $W \rightarrow W_z$ et $\Delta F \rightarrow \Delta G$ $\frac{P(W_z)}{P^R(-W_z)} = e^{(W_z - \Delta G)/kT}$

Tout se passe comme si la variable contrôlée est z et non f ce qui est plus facile à faire expérimentalement

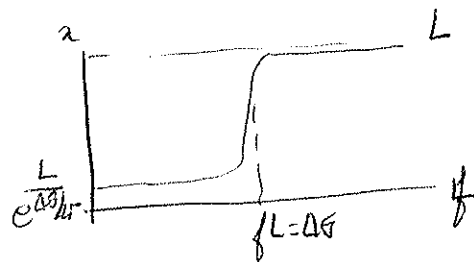


$$\Delta G = 106 kT$$

Si f_0 est assez petit et g_1 assez grand $\Delta G_z = E_1 - E_0$ qui est bien ce que nous

voulons mesurer car

$$z = \frac{L}{1 + e^{\frac{\Delta G - fL}{kT}}}$$



Rq - Le résultat ne dépend pas du modèle ni la force ou se fait la transition

est assez grande pour que le polymère soit bien étiré

- le ΔG mesuré est bien indépendant de la force à laquelle est faite l'expérience

- En pratique, il y a des baignés qui jouent le rôle de ressort de chaque côté de

e'ARN

- On peut vérifier la théorie de fluctuations de Crooks en traçant

$$\text{Log} \frac{P(w)}{P^R(-w)} = f(w)$$

Thermodynamique: Osmose, Réactions chimiques

(1)

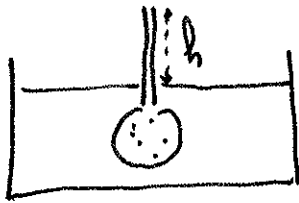
I. Pression osmotique - Osmose

1. Définition de la pression osmotique

On considère un solution idéale avec un soluté et un solvant (-> n'ya pas d'interactions entre molécules de soluté) de volume V , n moles de soluté n_s moles de solvant $n_0 \gg n$.

Le potentiel chimique du solvant est $\mu_s = \mu_0^s(T, P) - kT \alpha_s$ et le potentiel chimique du soluté $\mu = \mu_0(T, P) + kT \log \alpha$ ou $\alpha = \frac{n}{n+n_0}$ est la fraction molaire du

soluté et $\alpha \ll 1$. La concentration est $c = \frac{n}{(n+n_0)v_s} = \frac{\alpha}{v_s}$



On considère l'expérience suivante dans un sac de dialyse perméable au solvant. Le liquide

monte d'une hauteur h et la pression dans "le sac" est $P = P_0 + \Pi$ ou Π est

la pression osmotique $\Pi = \rho g h$.

Puisque la membrane laisse passer le solvant le potentiel chimique du solvant est

équilibré des 2 côtés de la membrane

$$\mu_s(T, P + \Pi) = \mu_0^s(T, P) \quad \alpha=0$$

$$\mu_0^s(T, P + \Pi) = kT \alpha = \mu_0^s(T, P) \quad \alpha \neq 0$$

ou par le solvant pur

$$d\mu_0^s = n_s dP \quad \text{à } T \text{ constant}$$

$$\underbrace{\mu_s(T, P) - kT \alpha + v_s \pi}_{\mu_s(T, P)_R} = \mu_s^s(T, P)_{R=0} \quad (2)$$

La pression osmotique est donc $\pi = -\frac{1}{v_s} [\mu_s(T, P) - \mu_s^s(T, P)]$ c'est à multiplier $-\frac{1}{v_s}$ fois le changement de potentiel chimique du solvant dû au soluté.

En reportant $\pi = kT \frac{\alpha}{v_s} = kT c$ où c est la concentration en soluté

$$c = \frac{n}{V}$$

Si il y a plusieurs solutés on trouve $\pi = kT \sum_i c_i$

Rq: Cette loi est la loi des gaz parfaits pour la pression. Si il y a des interactions entre solutés il y a des termes d'interaction dans le potentiel chimique $\pi = kT c [1 + A_2 c + \dots]$

On peut faire un développement du viriel comme dans un gaz réel

2. Ordre de grandeur

$$c = 1 \text{ Mol/L} \quad \pi = 22,3 \text{ atm}$$

- la formule reste vraie pour les macromolécules ou les protéines mais c'est la concentration en nombre de molécules qui compte. Elle est beaucoup plus faible que la concentration

en masse et en pratique ce sont les petites molécules (les ions) qui dominent la pression

osmotique $c = 3,5 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/L} \quad \pi \sim 3 \text{ atm}$ dans une cellule

3. Viriel



$P_s \pi_s$

Nous considérons la pression exercée au solvant

$$\mu_s(P_1, C_2) = \mu_s(P_2, A_2)$$

③

$$P_1 = P_2 + \Delta P \quad \pi_1 = \pi_2 + \Delta \pi$$

$$\mu_s(P_1, C_1) + n_s \Delta P = \mu_s(P_2, C_2) \quad \text{soit} \quad n_s \Delta P - n_s \pi_1 = n_s \pi_2$$

$$\text{et on trouve } \Delta P = \Delta \pi$$

Si la vesicle a une tension σ , la difference de pression est $\Delta P = P_1 - P_2 = \frac{2\sigma}{R}$
on en deduit $\Delta \pi = \frac{2\sigma}{R}$. On augmente la tension de la vesicle en augmentant la

concentration à l'interieur (car l'eau veut rentrer pour equilibrer les concentrations)

Dans une cellule en bon acte de croissance est $\gamma = 10^{-3} \text{ N/m}$ et $R \approx 10 \mu\text{m} = 10^{-5} \text{ m}$

On doit donc avoir $\Delta \pi = 200 \text{ Pa} = 2 \cdot 10^{-3} \text{ atm}$.

$\gamma = 10^{-3} \text{ N/m}$ est la tension maximale que peut accepter la membrane sans "exploser".

Il faut donc que la cellule regule très précisément sa pression osmotique par rapport au milieu exterieur

3. Permeator, écoulement osmotique.

On suppose maintenant qu'il n'y a pas d'équilibre par la vesicle et que les potentiels chimiques μ_1^i et μ_1^e sont differents. Il y a alors un flux d'eau à travers la membrane

1. Si on n'est pas trop loin de l'équilibre le flux de molécules d'eau est

vers l'interieur de la vesicle

Proportionnel à la différence de potentiel chimique

$$j = -\Lambda \Delta \mu_s = -\Lambda [\Delta P - \Delta \pi] \quad v_s$$

1: intérieur 2: extérieur
 $\Delta P = P_1 - P_2$

Rq Λ est positif si $P_1 > P_2$ $j < 0$
si $\pi_1 > \pi_2$ $j > 0$

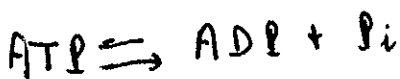
~~Noté le coefficient de filtration~~ On définit le coefficient de filtration λ_f à définir
le flux de volume $j_v = N_s j$ et $j_v = -\lambda_f (\Delta P - \Delta \pi)$ $\lambda_f = \Lambda N_s^2$

Pour un globe rouge, $\lambda_f = 9,6 \cdot 10^{-6} \text{ cm/s.atm} = 9,6 \cdot 10^{-13} \text{ m/s.Pa}$

Rq: Dans une cellule l'équilibre osmotique se fait sur de temps assez longs, de minutes. L'eau se passe pas directement à travers la membrane, il y a des canaux qui laissent passer l'eau. Les aquaporines.

II Réactions chimiques à l'équilibre thermodynamique

1. Hydrolyse de l'ATP



$$K_{eq} = \frac{[\text{ADP}] [\text{P}_i]}{[\text{ATP}]}$$

Dérivata

$$\begin{aligned} \mu_{\text{ATP}} &= \mu_{\text{ATP}}^\circ + kT \text{Log} [\text{ATP}] \\ \mu_{\text{ADP}} &= \mu_{\text{ADP}}^\circ + kT \text{Log} [\text{ADP}] \\ \mu_{\text{P}_i} &= \mu_{\text{P}_i}^\circ + kT \text{Log} [\text{P}_i] \end{aligned}$$

$dG = \sum_i dn_i \mu_i$ à P et T constants

On appelle dn le nombre de molécule d'ATP hydrolysée $dn = -dn_{ATP} = dn_{ADP} = dn_P$

$dG = dn [-\mu_{ATP} + \mu_{ADP} + \mu_P] = -dn [\Delta G_0 + kT \text{Log} \frac{[ATP]}{[ADP][P]}]$

A l'équilibre $\frac{[ADP][P]}{[ATP]} = K_{eq} = e^{\Delta G_0 / kT}$ $\Delta G_0 = \mu_{ATP}^0 - \mu_{ADP}^0 - \mu_P^0$

$\Delta G_0 \approx 0 = 54 \cdot 10^{-21} \text{ J} \approx 14 kT$ $kT = 4 \cdot 10^{-21} \text{ J}$

$K_{eq} = 4,9 \cdot 10^5 \text{ mol/L}$ dans les conditions de la cellule $[Mg^{2+}] = 1 \text{ mM}$ $pH = 7$

T = 25°

Si on n'est pas à l'équilibre par molécule d'ATP hydrolysée on récupère une énergie libre

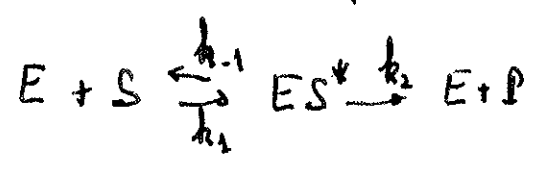
$\Delta G = \Delta G_0 + kT \text{Log} \frac{[ATP]}{[ADP][P]}$ $[ATP] = 10^{-3} \text{ M}$ $[P_i] = 10^{-3} \text{ M}$
 $[ADP] = 10^{-6} \text{ M}$

$\Delta G = + 101 \cdot 10^{-21} \text{ J} = 25 kT$

L'hydrolyse de l'ATP produit donc 25 kT par molécule hydrolysée; c'est la source d'énergie dans la cellule

2. Cinétique chimique. Enzymes, Equations de Michaelis-Menten

Une enzyme est une protéine qui catalyse une réaction. Elle n'intervient pas dans l'équilibre chimique mais dans la cinétique de la réaction



Les équations cinétiques s'écrivent

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2 [ES^*]$$

$$\frac{d[ES^*]}{dt} = k_1 [E][S] - (k_2 + k_{-1}) [ES^*]$$

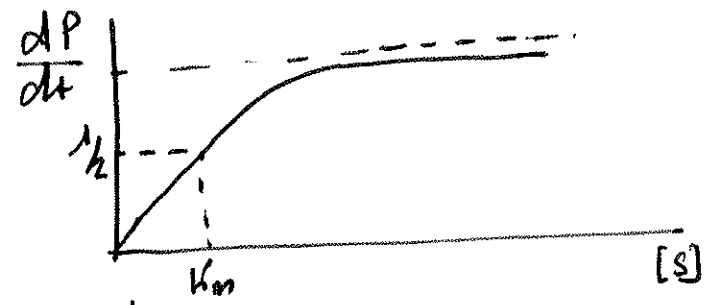
A temp suffisamment long la concentration en $[ES^*]$ est constante

$$[ES^*] = \frac{[E][S]}{K_m} \quad \text{où} \quad K_m = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1}$$

La quantité totale d'enzyme est $[E_t] = [ES^*] + [E] = [E] \left(\frac{[S]}{K_m} + 1 \right)$

Soit $[ES^*] = \frac{[E_t][S]}{\left[1 + \frac{[S]}{K_m} \right] K_m}$ et on trouve le taux de production du produit

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2 [E_t][S]}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$



La vitesse sature s'il y a beaucoup de substrat

Elle a sa valeur maximale $1/2$ si $[S] = K_m$

Beaucoup d'enzymes suivent ce lois. Une autre loi qui généralise la loi de Michaelis.

Menten est la loi de Hill $\frac{dP}{dt} = \frac{k_2 [E_t] [S]^n}{[S]^n + K_m}$ le coefficient de Hill n décrit

le effet coopératif

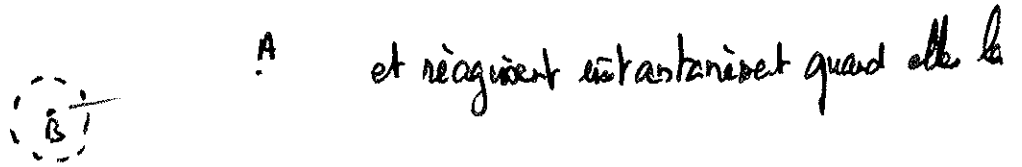
III Constante de réaction

1. Réaction du deuxième ordre, diffusion

On considère la réaction du dernier acte $A + B \rightarrow AB$ (7)

La loi cinétique est $\frac{d[AB]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = k[A][B]$ on veut calculer k

On place une molécule B à l'origine, la molécule A diffuse vers cette molécule



rencontrent à la distance b . En régime stationnaire $\frac{dC_A}{dt} = 0 = D \nabla^2 C_A$

$D = D_A + D_B$ est le coefficient de diffusion relatif. La solution est $C_A = [A] \left(1 - \frac{b}{r}\right)$

car $C_A(b) = [A]$ et $C_A(\infty) = 0$. Le flux de molécules A vers la molécule du

centre est $J = -D \nabla C_A$ $J = D \frac{[A]}{b}$ et le nombre de collisions A-B est

par unité de temps $J 4\pi b^2 = 4\pi D b [A]$. Si on considère toute la molécule

[B] $\frac{d[B]}{dt} = -4\pi D b [A][B]$ et $k = 4\pi D b$.

Rq. Nous avons ignoré le potentiel d'interaction entre A et B. Si il y a un potentiel

$U(r)$ $k = 4\pi D \int_b^{\infty} \frac{dr}{r^2} e^{-U(r)/kT}$. Un potentiel répulsif diminue k .

- On peut appliquer le même résultat à l'aggrégation de protéines

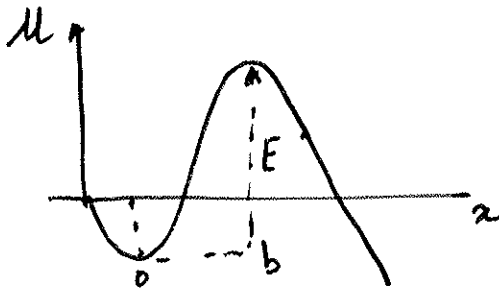
2. Réaction du premier acte. problème de Kramers

On étudie la réaction du premier acte de dissociation

$AB \rightarrow A + B$ La diffusion ne joue aucun rôle

On définit la coordonnée de réaction x (la distance entre A et B) et on

trace le paysage énergétique



- x grand A + B séparés
- on part de AB correspondant à $x=0$

Pour aller de AB à A+B il faut passer par fluctuations thermiques par la barrière de potentiel. Il faut calculer le temps de premier passage au delà de la barrière. C'est un problème analogue au temps de premier passage d'une particule à travers une barrière de potentiel mécanique. Nous allons utiliser ce langage.

Dans l'état initial la particule a des fluctuations autour du minimum de l'énergie

Si on pose $k_{\text{min}} = \left. \frac{d^2 U}{dx^2} \right|_0$ l'amplitude des fluctuations est $\frac{1}{2} k_{\text{min}} \delta^2 = \frac{1}{2} kT$
 $\delta = \left(\frac{kT}{k_{\text{min}}} \right)^{1/2}$. La densité de la particule dans le puits est $c_0 = \frac{1}{\delta} \sim \left(\frac{k_{\text{min}}}{kT} \right)^{1/2}$

La densité ~~de la~~ ~~particule~~ ~~en~~ ~~haut~~ ~~de~~ ~~la~~ ~~barrière~~ est $c(b) = c_0 e^{-E/kT}$ (loi de Boltzmann)

Pour calculer le temps de premier passage, on met le puits absorbante à droite de la barrière à la distance δ' telle que $U(b+\delta') = E - kT$. Si la particule

arrive en δ' , elle a une probabilité faible de revenir. Si $k_{\text{max}} = \left. \frac{d^2 U}{dx^2} \right|_b$ $\delta' = \sqrt{\frac{kT}{k_{\text{max}}}}$
 et $c(b+\delta') = 0$. Le flux arrivant en δ' est $J = -D \frac{c(b+\delta') - c(b)}{\delta'}$
 $= + \frac{D}{\delta'} c_0 e^{-E/kT}$

Soit $f = \frac{D}{\delta \delta'} e^{-E/kT}$

Le temps de premier passage est $t_p \approx \frac{1}{\int \frac{2\pi h^2 T}{D \sqrt{2m(x-h)}} e^{E/kT}$

La formule exacte est $t_p = \int_0^h dx e^{\mu(x)/kT} \int_{-\infty}^{\infty} dx' e^{-\mu(x')/kT}$

h est la position où l'on met la barrière adiabatique (t_p ne dépend pas de h)

La réaction chimique a un taux $v = \frac{1}{t_p} \frac{d[A][B]}{dt} = \frac{1}{t_p} [AB]$

3. Dissociation sous l'effet d'une force

Si on tire sur la liaison chimique la force favorise la dissociation et il faut ajouter une énergie $-fb$. Le principal effet est l'abaissement de la

barrière $E \rightarrow E - fb$.

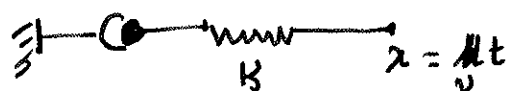
Rq: En toute rigueur la position du maximum change mais cet effet est faible

$t_p(f) = t_p(0) e^{-fb/kT}$ $v(f) = v_0 e^{fb/kT}$

IV Spectroscopie de force dynamique

1. Réaction chimique avec un taux de charge constant

On considère le liaison entre 2 potentiels et on tire à travers on a une



La force d'aggrégation comme $f = kVT = \tau t$ τ est le taux de charge

La probabilité que la liaison survive à l'instant t est $P(t)$ $P(0) = 1$

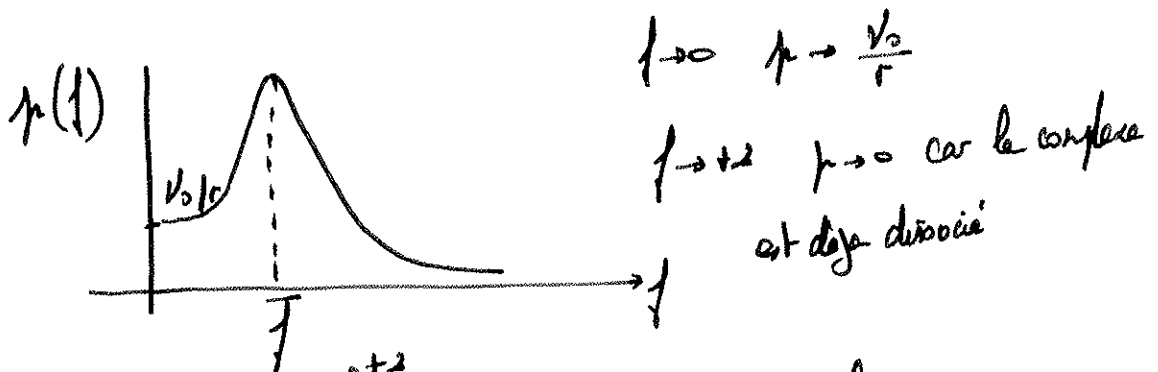
$$\frac{dP}{dt} = -v(f)P \quad \text{or } dt = \frac{df}{\tau}$$

Soit $\frac{dP}{df} = -\frac{v(f)}{\tau}P$ et $P = \exp\left(-\int_0^f \frac{v(y)}{\tau} dy\right)$

$$v(y) = e^{+\frac{y b}{kT}} v_0 \quad \text{et } P = \exp\left[-\frac{v_0 kT}{\tau b} \left(1 + e^{+\frac{f b}{kT}}\right)\right]$$

La probabilité que la liaison rompe entre f et $f+df$ (ou entre t et $t+dt$)

est $p(f) = -\frac{dP}{df} = \frac{v_0}{\tau} \left(e^{\frac{f b}{kT}}\right) e^{-\frac{kT v_0}{\tau b} \left(e^{\frac{f b}{kT}} + 1\right)}$



La valeur moyenne $\int_0^{+\infty} p(f) f df$ coïncide avec la maximum

~~$\frac{dP}{df}$~~ = ~~$e^{-\frac{kT}{\tau b}}$~~ On pose $z = e^{\frac{f b}{kT}}$ $p(z) = \frac{v_0}{\tau} z \exp\left[-\frac{kT v_0}{\tau b} (z + 1)\right]$

$$\frac{dp}{dz} = \frac{v_0}{\tau} e^{-\frac{kT v_0}{\tau b} (z + 1)} \left[1 - \frac{kT v_0}{\tau b} z\right]$$

Le maximum est donc pour $z = \frac{\tau b}{kT v_0}$ $f = \frac{kT}{b} \log\left(\frac{\tau b}{kT v_0}\right)$

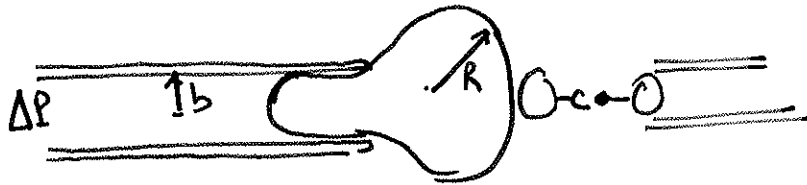
La force moyenne de rupture dépend donc du taux de charge et n'a trace

$\int (\log r)$ n'est le même la position de la barrière de potentiel.

(11)

Mais y'en a-t-il une seule

2. Bicouplage Force Spectroscopy



Le ressort est en globale souge. Sa constante de ressort est de l'ordre de sa

tension σ que l'on agit par la pression ΔP

$$\Delta P = \frac{2\sigma}{R} - \frac{2\sigma}{b} = 2\sigma \left(\frac{1}{R} - \frac{1}{b} \right) \quad \text{soit } \sigma = - \frac{\Delta P R b}{2(R-b)}$$

L'ordre de grandeur est $k \sim \sigma \sim 10^{-3} \text{ N/m} \sim 1 \mu\text{N/mm}$

Exemple: broche Stefanidis

Hydrodynamique à faible nombre de Reynolds

(1)

I. Equations de Stokes - Friction

1 - Nombre de Reynolds

Mouvement d'une bactérie E. Coli taille $L = 1 \mu\text{m}$
vitesse $v = 30 \mu\text{m/s}$

$$\text{Nombre de Reynolds } Re = \frac{vL}{\nu} \quad \nu = \frac{\eta}{\rho}$$

ν est la viscosité cinématique (homogène à un coefficient de diffusion) pour l'eau

$$\nu = 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{s} = 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s} \quad \text{Pour la bactérie } Re = \frac{30 \cdot 10^{-6} \cdot 10^{-6}}{10^{-6}} \approx 3 \cdot 10^{-5} \ll 1$$

L'équation de Navier-Stokes s'écrit en régime stationnaire

$$\rho \left[\frac{d\vec{v}}{dt} + (\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v} \right] = \eta \nabla^2 \vec{v} - \nabla p + \vec{F}_{\text{ext}}$$

Si le nombre de Reynolds est petit le terme de gauche est petit et on peut le négliger. Le champ de vitesse satisfait l'équation de Stokes

$$\vec{F}_{\text{ext}} + \eta \nabla^2 \vec{v} = \nabla p$$

Dans l'approximation de Stokes de nombre de Reynolds petit, on néglige les

accélération et le principe fondamental de la dynamique s'écrit

(2)

$\sum_i \vec{F}_i = 0$: équilibre de forces. C'est le cas par tous les plans à l'échelle de la cellule of H. Berg "Life at low Reynolds Number" E. Purcell
Exemple: Bactérie *Listeria*



L'ensemble constitué bactérie et milieu est isolé: il y a 2 faces la face de friction visqueuse sur la cellule et la face de friction visqueuse sur la bactérie

$$S_c \vec{N}_c + S_b \vec{N}_b = 0$$

La vitesse relative $\vec{u} = \vec{v}_b - \vec{v}_c$ est due à la polymérisation de la cellule

$$S_c (\vec{v}_b - \vec{u}) + S_b \vec{v}_b = 0 \quad \vec{v}_b = \frac{\vec{u} S_c}{S_c + S_b} \quad \vec{v}_c = \frac{-\vec{u} S_b}{S_b + S_c}$$

Si la cellule est grande $S_c \gg S_b$ et $\vec{v}_c \approx 0$ $\vec{v}_b = \vec{u}$, la bactérie avance à cause de la polymérisation.

2. Friction, Interactions hydrodynamiques

a. Friction sur une sphère

Pour calculer des champs de vitesse loin d'une sphère qui avance à la vitesse \vec{u}

\vec{u} on remplace la sphère par une face localisée dans le fluide $\vec{f}(\vec{r})$

\vec{f} est la force totale exercée par la sphère dans le fluide soit l'opposé de la force de friction du fluide sur la sphère

L'équation de Stokes donne

$$\eta \nabla^2 \vec{v} + \nabla \delta(r) = \vec{\nabla} P \quad \text{et } \vec{\nabla} \cdot \vec{v} = 0 \text{ car le fluide est incompressible}$$

On prend la transformée de Fourier $\tilde{v}(\vec{q}) = \int d\vec{r} e^{-i\vec{q}\cdot\vec{r}} v(\vec{r})$

$$-q^2 \eta \tilde{v}(\vec{q}) + \nabla = i\vec{q} P \quad i\vec{q} \cdot \tilde{v}(\vec{q}) = 0$$

est $i\vec{q} \cdot \nabla = -q^2 P \quad P = -\frac{i\vec{q} \cdot \nabla}{q^2}$ et on reporte dans l'équation de

Stokes. $-\eta q^2 \tilde{v}(\vec{q}) + \nabla - \frac{\nabla(\nabla \cdot \tilde{v})}{q^2} = 0$

$$\tilde{v} = \frac{1}{\eta q^2} \left[\nabla - \frac{\nabla(\nabla \cdot \tilde{v})}{q^2} \right] \quad \text{soit } \tilde{v}_i = \tilde{G}_{ij} \nabla_j \quad \text{ou } \tilde{G}_{ij} \text{ est la}$$

tenseur d'Oseen $\tilde{G}_{ij} = \frac{1}{\eta q^2} \left[\delta_{ij} - \frac{q_i q_j}{q^2} \right]$. Il suffit d'inverser la transformée de

Fourier $\vec{v}_i(\vec{r}) = G_{ij}(\vec{r}) \nabla_j$ avec $G_{ij}(\vec{r}) = \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^3} \tilde{G}_{ij}(\vec{q}) e^{i\vec{q}\cdot\vec{r}}$.

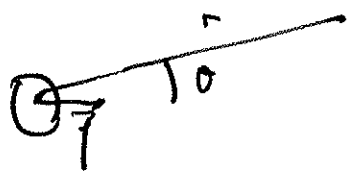
La transformée de Fourier de $\frac{1}{q^2}$ est $\frac{1}{4\pi r}$ (cf électrostatique). Pour des

raisons de symétrie $G_{ij}(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi r} \left[a \delta_{ij} + b \frac{r_i r_j}{r^2} \right]$ Pour calculer a et b il suffit

de calculer la trace $\frac{3a+b}{4\pi r} = \frac{1}{2\pi a r}$ $3a+b=2$ puis on conjugate G_{ij}

On trouve $G_{ij}(\vec{r}) = \frac{1}{8\pi \eta r} \left(\delta_{ij} + \frac{r_i r_j}{r^2} \right)$

La vitesse v_z dans le sens de la face est $v_z(\vec{r}) = \frac{1}{8\pi \eta r} (1 + \cos\theta)$



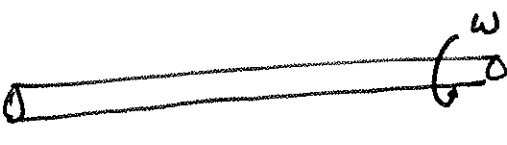
On trouve (en tradant) en moyennant sur θ et en faisant $\tau = a \quad \vec{M} = \frac{1}{6\pi\eta a} \vec{\tau}$ soit le coefficient de frottement

$$\zeta = 6\pi\eta a.$$

Rq Le cas de vitesses élevées très délicat. Si on est en dessous objet sur il est entraîné par le champ du réseau de l'autre : on parle d'interactions hydrodynamiques.

2. Frottement sur un cylindre

a. Rotation

On fait tourner un cylindre  cylindre infini

La symétrie impose que la vitesse est $v_\theta(r)$. La contrainte correspondante est

dans ce cas $\sigma_{r\theta} = \eta r \frac{\partial v_\theta}{\partial r}$. S'il y a rotation en bloc $v_\theta = r\omega$ $\sigma_{r\theta} = 0$

Equation de Stokes

Equilibre des couples par unité de longueur

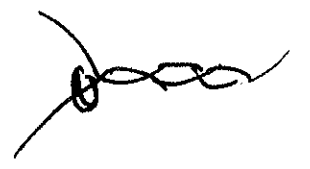
$$\left(\frac{d}{dr} \right) (\tau \cdot 2\pi r) = 0$$

$$\text{Soit } \tau = \eta 2\pi r^3 \frac{dv_\theta}{dr} \quad v_\theta = \frac{\omega r^2}{2}$$

En raccordant au cylindre $v_\theta = a\omega$ si $r = a$ $\tau = 4\pi a^2 \omega \eta$, il y a donc

un coefficient de frottement de rotation $\zeta_r = 4\pi a^2 \omega \eta$ par unité de longueur

b. Forces de réplication



L'hélice ou l'hélice et l'hélice doit tourner.

Si l'hélice ou avance de 1000 bp / s comme il y a 10,4 bp par tour

$$\omega = 2\pi \frac{1000}{10} = 600 \text{ s}^{-1}$$

Le couple de friction est $4\pi a^2 \eta \omega L = \Gamma$ et l'énergie dissipée par tour

de ~~l'ADN~~ $W = \omega \Gamma = 2\pi^2 a^2 \eta \omega^2 L$ avec $a = 0,3 \text{ nm}$ $W = 80 \times 10^{-19} 600^2 10^{-2} L =$
 $L = 5 \times 10^{-18} \text{ J}$ Si on prend $L \sim 1 \mu\text{m}$ qui est la distance entre 2 points de rotation

de l'ADN (de nuclé) $W = 5 \times 10^{-24} \text{ J} \ll kT$. Or chaque ATP molecule fournit $25 kT$. Si on admet qu'il faut 1 ATP par tour cela est négligeable

3. Friction de translation

Pour un cylindre dans un fluide le coefficient de friction dépend de l'orientation

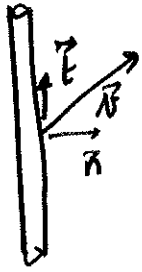
Friction $\xi_{\parallel} = \frac{2\pi \eta \cdot}{\text{Log} \frac{L}{a} + \dots}$ par unité de longueur

$\xi_{\perp} = \frac{4\pi \eta}{\text{Log} \frac{L}{a}}$ par unité de longueur $\frac{\xi_{\perp}}{\xi_{\parallel}} = 2$ (si le cylindre est très long)

Rq On ne peut pas calculer la friction pour un cylindre infiniment à partir de l'équation de Stokes il faut garder certains termes négligés (approximation d'Oseen)

Si le mouvement est transverse

⑥



$$\vec{v} = \vec{v}_n + \vec{v}_t$$

$$\vec{v}_n = (\vec{E} \cdot \vec{v}) \vec{E} \quad \vec{v}_t = (\vec{n} \cdot \vec{v}) \vec{n}$$

La force de frotte par unité de longueur

$$\vec{f} = \xi_{||} \vec{v}_n + \xi_{\perp} \vec{v}_t = G \vec{v} \quad G = \xi_{||} (\vec{E} \cdot \vec{E}) + (\vec{n} \cdot \vec{n}) \xi_{\perp}$$
$$= \xi_{\perp} \mathbb{1} + (\xi_{||} - \xi_{\perp}) \vec{E} \cdot \vec{E}$$

La force de frotte n'est pas parallèle à la vitesse dès que $\xi_{||} \neq \xi_{\perp}$

II Mouvement de bactérie

(7)

1. Scalby Hansen

Les bactéries se déplacent soit en faisant battre un cil soit en le faisant tourner (cil en rotation). Un modèle naïf serait le suivant



L'organisme bouge en déplaçant son cil à une vitesse v par rapport à lui-même dans un sens et v' dans l'autre sens

Si sa vitesse est u la vitesse du cil est $v+u$ à l'aller et la force de friction

$$\text{total est } \cdot [\zeta u + \zeta_c (u+v)] = 0 \quad u = -v \frac{\zeta_c}{\zeta_c + \zeta} \quad \text{au retour la}$$

$$\text{vitesse est } u' = \frac{v' \zeta_c}{\zeta_c + \zeta}$$

ζ_c à l'aller le mouvement du cil dure un temps t et au retour un temps t'

on doit avoir $vt = v't'$ (même distance parcourue) pour que le mouvement soit

périodique. La distance parcourue sur un cycle est donc

$$\lambda = ut + u't' = \frac{\zeta_c}{\zeta + \zeta_c} (-vt + v't') = 0$$

Il ne peut pas y avoir de mouvement macroscopique si le déplacement (ici du cil)

est réciproque le long de la même trajectoire)

Fig Nages de Purcell



Mouvement non réciproque

1. Bactérie avec un moteur rotatif (E. Coli)



Les cils sont des hélices et ces hélices tournent

à une vitesse ω par rapport à la bactérie. Hélice gauche $\omega \approx 800 \text{ Hz}$
 La bactérie avance si la rotation est dans le sens inverse des aiguilles d'une montre $\mu = \tau \rho \mu / \rho$

Nous supposons que l'hélice tourne à une vitesse ω et a un rayon r

et en posant z son équation est $z = \rho \theta$. L'élément d'arc moyen est

$$ds^2 = dz^2 + r^2 d\theta^2 = (\rho^2 + r^2) d\theta^2$$

et \vec{e}_z sur le cylindre en point M de l'hélice est repéré par le vecteur

$$\vec{M} = \vec{e}_r r + z \vec{e}_z \quad \text{le vecteur tangent est } \vec{T} = \frac{d\vec{M}}{ds} = \frac{1}{\sqrt{\rho^2 + r^2}} \frac{d\vec{M}}{d\theta} = \frac{r}{\sqrt{\rho^2 + r^2}} \vec{e}_\theta + \frac{\rho}{\sqrt{\rho^2 + r^2}} \vec{e}_z$$

Si la bactérie avance à une vitesse \vec{u} et que le cil tourne à une vitesse $\vec{\omega}$

la vitesse \vec{v}_0 est $\vec{v}_0 = \omega r \vec{e}_\theta + u \vec{e}_z$

La force de frottement par l'hélice est par unité de longueur

$$\vec{f} = \zeta \vec{v} = -\zeta_{\perp} \vec{v} + (\zeta_{\parallel} - \zeta_{\perp}) (\vec{v} \cdot \vec{T}) \vec{T} \vec{e}_z$$

$$\text{soit } \vec{f} \cdot \vec{e}_z = -\zeta_{\perp} u - (\zeta_{\parallel} - \zeta_{\perp}) \left(\frac{\omega r^2}{\sqrt{\rho^2 + r^2}} + \frac{\mu \rho}{\sqrt{\rho^2 + r^2}} \right) \frac{\rho}{\sqrt{\rho^2 + r^2}}$$

$$= -\mu \left[\frac{\zeta_{\parallel} \rho^2}{\rho^2 + r^2} + \frac{\zeta_{\perp} r^2}{\rho^2 + r^2} \right] - \frac{(\zeta_{\parallel} - \zeta_{\perp}) \omega r^2 \rho}{(\rho^2 + r^2)}$$

$$\approx -\mu \zeta_{\parallel} - (\zeta_{\parallel} - \zeta_{\perp}) \frac{\omega r^2}{\rho} \quad \mu r \ll \rho$$

La force totale exercée sur la bactérie est

$$F_z = -L \left[\mu \xi_{11} + (\xi_{11} - \xi_{12}) \frac{\omega r^2}{I} \right] - \zeta \mu = 0$$

on a déduit le vitesses de la bactérie
$$\mu = \frac{+(\xi_{12} - \xi_{11})L}{(\xi_{11}L + \zeta)} \frac{\omega r^2}{I}$$

La bactérie avance parce que $\xi_{12} \neq \xi_{11}$

Rq ω est la vitesse de rotation dans le référentiel du laboratoire

$$\omega = \omega_b + \omega_0 \quad \text{où } \omega_0 \text{ est la vitesse du moteur / bactérie}$$

Le couple total sur bactérie + cil = 0

$$-\zeta_r \omega_b + -\zeta_r^{cil} (\omega_b + \omega_0) = 0 \quad \omega_b = -\omega_0 \frac{\zeta_r^{cil}}{\zeta_r^{cil} + \zeta_r}$$

Où les ζ_r sont les coefficients de frottement de rotation ou bien les termes $\nu \mu$

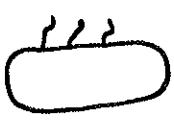
Si $\zeta_r^{cil} \ll \zeta_r$ $\omega_b \ll \omega_0$ mais la bactérie tourne en sens inverse du

cil.

Rq Matrice de Purcell

3. Batteret de cil et de flagelles

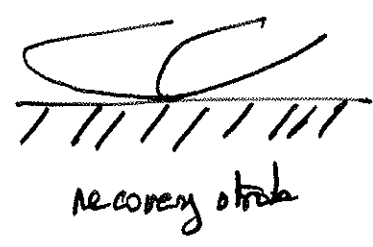
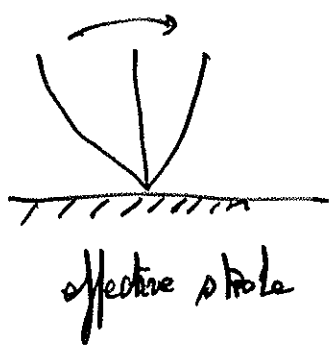
- Paramecie se "propulse" en faisant battre les cils à sa surface (~ 4000 cil)



Les cils se voient un mouvement qui se crée à la surface

moyenne dans le fluide et d'après le "scallop" theorem il faut que

le mouvement se soit pas réciproque



La friction à l'aller est F_{\perp} (et propulse l'organisme vers la gauche) au retour c'est $F_{\parallel} < F_{\perp}$

- Les spermatozoïdes se propulsent en faisant battre leur cil



Il y a un axe qui se propage: si l'axe se propage de la cellule vers l'extérieur le cil pousse le spermatozoïde. Si l'axe allait dans l'autre sens c'est l'inverse et le cil tire l'organisme (c'est le cas pour de petits trépanons)

4. Mouvement de E. Coli et chemotaxie

Dans E. Coli les flagelles s'assemblent pour former un faisceau.

Si "l'électre" tourne dans le sens inverse des aiguilles d'une montre les flagelles s'assemblent et E. Coli avance en ligne droite. Ce sont les périodes de marche qui durent à peu près 10^{-2}

Si l'électre tourne dans le sens des aiguilles d'une montre les fibres se désassemblent et le bactérie pivote. Ces périodes de tumbles durent 10^{-3}

A grande distance la bactérie a donc un mouvement Brownien avec

un coefficient de diffusion $D \approx v^2 \tau$. La diffusion est brownienne. La statistique des pas et des temps est bien exponentielle (événements aléatoires)

La bactérie ne déplace pas de côté de la soustrace, elle détecte de manière temporelle sur qq. records τ en comparant la somme sur la dernière records avec moyenne sur les 3 records précédents. C'est la chimotaxis

La bactérie ressent les gradients de densité en nutriment en augmentant la durée des "runs" dans la bonne direction.

A grande échelle le flux de bactéries est $J = -[D \nabla c + c \vec{v}]$. La vitesse de convection est $\vec{v} = \chi \nabla n$ $n =$ densité en nutriment

On obtient ainsi par les bactéries ~~le~~ et la "chimotaxis" l'équation de Keller Segel

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c + \nabla \cdot [\chi (\nabla n) c]$$

χ est le coefficient de chimotaxis

Il faut coupler cette équation à une équation de diffusion avec une source pour les nutriments

Introduction aux réseaux de transcription

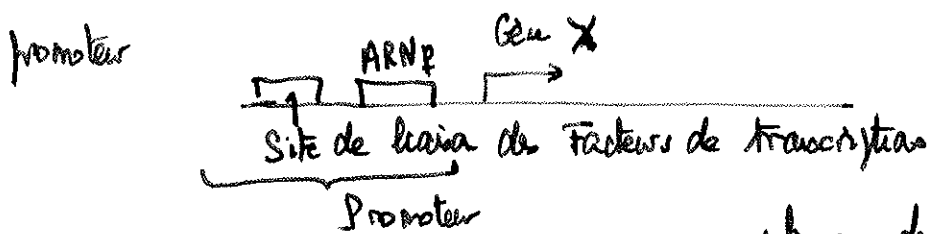
①

U. Alon An introduction to systems biology

I Transcription

1. Facteurs de transcription, réseau de transcription

La transcription d'un gène est la production par une ARN polymérase d'un ARN messager. Pour cela il faut que l'ARN polymérase se lie à l'ADN et sur son site de liaison qui est situé en avant du gène sur une région appelée le

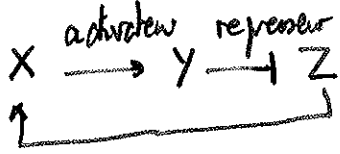


La production d'un gène peut être modulée par des facteurs de transcription protéique qui viennent se lier dans le promoteur en avant du gène : certains facteurs de transcription sont des activateurs, d'autres des répresseurs.

La production de gènes est modulée en général par des signaux extérieurs (une molécule se liant à un récepteur dans la membrane). Ce signal extérieur est traduit en une cascade de signalisation à l'intérieur de la cellule qui aboutit à l'activation d'un facteur de transcription X qui est activé $X \rightarrow X^*$ et qui peut alors se lier à un promoteur

pour activer la ou réprimer le transcripteur du gène Y; l'ARN messenger est alors traduit pour produire la protéine Y. Nous ne ferons pas ici la différence entre la protéine et l'ARN messenger que nous considérerons comme toujours traduit. ②

Si Y est lui-même un facteur de transcription il peut réguler un autre gène Z



X, Y et Z sont des gènes ou des opérons (groupes de gènes) cotranscrits

Il y a ainsi dans la cellule un réseau de transcription qui décrit les interactions entre facteurs de transcription et

Chaque nœud (vertex) est un facteur de transcription. Chaque lien orienté indique la régulation d'un gène par un autre. Un exemple "bien connu" est celui du réseau de transcription de E. Coli. C'est à cela que nous allons faire référence dans le site.

On pourrait par exemple construire un réseau aléatoire à partir du bon nombre de nœuds. Le réseau de transcription ne ressemble pas à un tel réseau aléatoire et a une certaine structure. Certains branches de la biologie (Biologie des Systèmes, Bioinformatique) essaient de comparer les propriétés générales de ces réseaux.

2 - Temps caractéristiques

Les processus biologiques impliqués dans la transcription ne se produisent pas tous à la même échelle de temps

- L'activation d'une protéine (le signal extérieur) est très rapide 10^{-3} s.

- La liaison des facteurs de transcription au promoteur se fait sur des temps de l'ordre de 10^{-5} s

- La transcription et la traduction d'une protéine se fait de façon beaucoup plus lente ~ 5 min

- Enfin l'échelle de ~~temps~~ temp de variation de la concentration en protéine est se fait sur des temps de l'ordre de l'heure.

Now nous intéressons ici à la dynamique du réseau. soit à des échelles de temps de l'ordre de la minute ou plus. Les phénomènes d'activation et de liaison sont donc stationnaires. Les autres phénomènes actifs de la cellule : signalisation, interactions entre protéines qui peuvent être décrits par d'autres réseaux sont rapides et sont donc aussi stationnaires à ces échelles de temps.

II. Dynamique de la transcription

1. Activateurs et répresseurs

L'idée est de tout décrire en terme de cinétique chimique. Nous allons discuter

un mécanisme de régulation simple



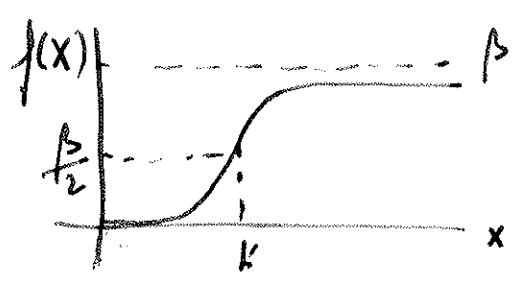
X est la concentration en X active (X^*)

$$\frac{dX}{dt} = f(X) - \alpha Y$$

production \downarrow destructa

f est la fonction d'input

a. Activateurs



Pour des activateurs la production de la protéine Y est bien décrite par une fonction de Hill (généralisation de la formule de Michaelis-Menten)

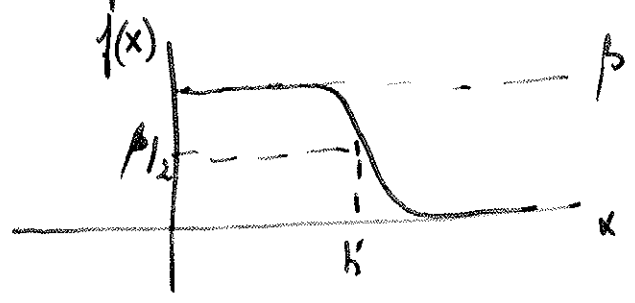
$$f(x) = \frac{\beta x^n}{k^n + x^n}$$

k est une concentration appelée coefficient d'activation

(ou concentration critique) c'est la valeur de x pour laquelle la production est la moitié du maximum β . La fonction est d'autant plus raide que le coefficient de Hill n est grand

Une bonne approximation est souvent l'approximation logique $f(x) = \beta \theta(x-k)$

b. Répresseurs



$$f(x) = \frac{\beta k^n}{k^n + x^n}$$

L'approximation logique est $f(x) = \beta [1 - \theta(x-k)]$

c. Régulation par plusieurs facteurs de transcription.

En général un gène Z est régulé par plusieurs facteurs de transcription

X, Y, \dots . La production de Z est une fonction de X et Y $f(X, Y)$ (5)

Dans certains cas on peut utiliser des approximations logiques

$$X \text{ AND } Y \quad f(X, Y) = \beta \theta(X - K_x) \theta(Y - K_y)$$

$$X \text{ OR } Y \quad f(X, Y) = \beta [1 - (1 - \theta(X - K_x))(1 - \theta(Y - K_y))]$$

Ce n'est pas toujours le cas. Il existe des gènes pour lesquels la production est une fonction linéaire $f(X, Y) = \alpha X + \beta Y$.

Ce sont les interactions entre ~~transcription~~ facteurs de transcription et ARN polymérase qui déterminent f . On peut souvent modifier cette fonction en faisant des mutations sur les facteurs de transcription.

2. Dynamique de la régulation des gènes

$X \rightarrow Y$ Nous supposons $X > K$ sinon $Y \Rightarrow$

a. Taux de destruction

Le taux de destruction α a deux contributeurs $\alpha = \alpha_{div} + \alpha_{deg}$

Pour les protéines fortement dégradées α est dominé par la dégradation

Pour les protéines stables il n'y a pas de dégradation mais c'est la division cellulaire qui "détruit" les protéines. Le nombre de protéines est divisé par 2

à chaque division cellulaire

2. Dynamique de la régulation

(6)

$Y = Y_0(1 - e^{-\alpha t})$ est la solution de l'équation cinétique $\frac{dY}{dt} = \beta - \alpha Y$

L'état stationnaire est $Y_0 = \frac{\beta}{\alpha}$ et le temps caractéristique $\tau = 1/\alpha$

Si à partir de l'état stationnaire on coupe la production

$$Y = Y_0 e^{-\alpha t}$$


La concentration en Y est divisée par 2 si $t = t_{1/2} = \frac{\text{Log } 2}{\alpha}$. Si la protéine est stable ce temps est le temps de division cellulaire $T_{\text{cell}} = t_{1/2}$ et

$$\alpha = \frac{\text{Log } 2}{T_{\text{cell}}}$$

III Motif et autorégulation

1. Motif

Pour comprendre le fonctionnement de réseau de régulation une idée est de le décomposer en sous-unités qui auraient une fonction précise. On essaie d'identifier des "motifs" de 1-2-3... protéines qui apparaissent plus souvent et on étudie leur fonction. On fait cela de manière purement statistique en comparant la fréquence d'apparition des motifs à celle que l'on aurait dans un réseau aléatoire.

Il y a N protéines, soit $N(N-1)$ paires orientées  auxquelles il faut ajouter les N interactions d'une protéine avec elle-même soit N^2 liens possibles. Le réseau a

E lias.

(7)

Par le réseau de transcription de E. Gl. $N=424$. $E=519$

2. Autorégulation négative

\int
 X La fraction de liens correspondant à une auto-régulation est

$f = \frac{N}{N^2}$. La probabilité d'avoir k liens d'auto-régulation est $\binom{N}{k} f^k (1-f)^{N-k}$

ce qui donne un nombre moyen $N_{eff} = \frac{E=12}{N}$ et une variance $\sigma = \sqrt{\frac{E}{N}} = 1,1$

Dans le réseau de transcription de E. Gl, on trouve $N_{eff} = 40$. C'est donc en motif du réseau. Nous allons étudier l'autorégulation négative d'un gène X.

$$\frac{dX}{dt} = \beta f(X) - \alpha X$$

Si on utilise l'approximation logique $f(X) = 1 - \theta(X-K)$ et nous supposons que

$$K \ll X_0 = \frac{\beta}{\alpha}$$

$$\text{Si } X < K \quad X(t) = \frac{\beta}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) \approx \beta t$$

La concentration critique K est atteinte à $t = \frac{K}{\beta}$ et ensuite X reste constant à cette valeur. En pratique il y a des oscillations amorties autour de cette valeur.

$$\text{Le temps de croissance est } t_{1/2} = \frac{K}{2\beta}$$

Pour comparer avec un système sans auto-régulation il faut comparer avec

un système effectif qui conduit au même état stationnaire $K = \frac{\beta_0}{\alpha}$. Son temps ⑧

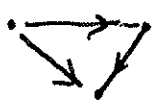
de demie-vie est $t_{1/2}^0 = \frac{\text{Log} 2}{\alpha}$ et $\frac{t_{1/2}}{t_{1/2}^0} = \frac{\alpha K}{2 \text{Log} 2 \beta} = \frac{\beta_0}{2 \text{Log} 2 \beta}$

Si on choisit $\beta \gg \beta_0$ ($\frac{\beta}{\alpha} \gg K$). On voit que $t_{1/2} \ll t_{1/2}^0$ et l'autorégulation négative accélère la production de la protéine X.

En pratique l'autorégulation négative a un autre avantage: elle rend le système plus robuste. β fluctue beaucoup de cellule à cellule car il dépend du niveau métabolique de la cellule et de ses fluctuations. Par contre K est beaucoup plus robuste il ne dépend que de l'énergie libre d'interaction entre X et son site de liaison.

Exemple Expliquer GFO.

IV Feed-forward loop

Nous allons étudier le motif à 3 nœuds  Il y a 13

graphes orientés de ce type.

Un sous graphe G contenant n vertex et g liens apparaît en moyenne N_0 fois

$N_0 \sim N^n p^g$ p est la probabilité d'avoir un lien dirigé $p = \frac{E}{N^2}$. (II)

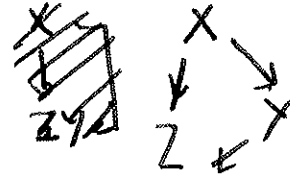
Il y a en gros N choix par chaque vertex. Si on introduit la connectivité moyenne $z = \frac{E}{N}$

$N_0 = N^{n-g} z^g$ est proportionnel à N^{n-g} .

Le nombre de sous graphes à 3 nœuds et 2 liens augmente linéairement avec N (9)

N. Le nombre de sous graphes à 3 nœuds et 3 liens est à peu près constant.

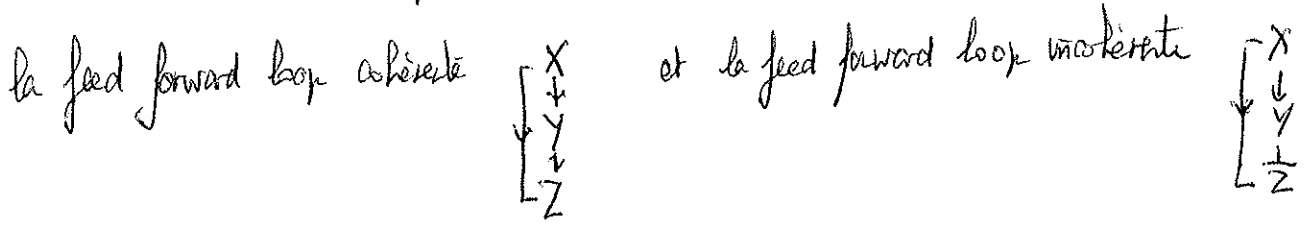
Le motif "feed forward loop" est le suivant



Dans le réseau aléatoire correspondant à E. coli on attend à peu près 2 "feed forward loop" il y en a 42. C'est le seul sous-graphe à 3 nœuds qui apparaisse de façon significative

1. Feed-forward loop cohérent avec logique ET

Parmi les 8 "feed forward loop" possibles, 2 seulement sont des motifs du réseau



Nous allons étudier la feed forward loop cohérente avec la logique ET. Pour que

Z soit active, il faut que X et Y soient au dessus de leur seuil.

A $t=0$ la protéine X est présente mais non active: $X \neq 0$ et $X^* = 0$. X est active par un signal S_x . Nous supposons que $X > K_{xy}$ et $X > K_{xz}$. Y est produit mais pas Z car $Y < K_{yz}$ (en part de $Y=0$)

$$\frac{dY}{dt} = \beta_y - \alpha_y Y \quad \text{et} \quad Y = Y_0 (1 - e^{-\alpha_y t}) \quad Y_0 = \frac{\beta_y}{\alpha_y}$$

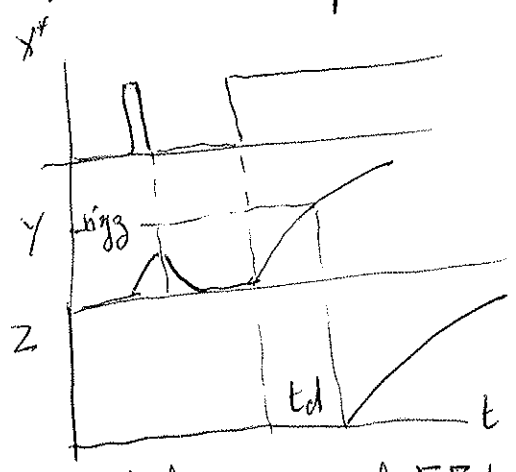
$$\text{A un instant } t_d \quad Y = K_{yz} \quad t_d = -\frac{1}{\alpha_y} \text{Log} \left(1 - \frac{K_{yz}}{Y_0} \right)$$

La feed forward loop introduit un retard dans la production de Z qui n'est produit que si $t > t_d$ $Z = Z_0(1 - e^{-\alpha_3 t})$

Supposons maintenant que l'on coupe le signal qui active X $X^* \rightarrow 0$. X n'active plus la production de Z et Z n'est plus produit $Z = Z_0 e^{-\alpha_3 t}$. Il n'y a pas de retard à la dégradation de Z.

Le motif "feed forward loop" introduit donc un ~~signal~~ retard qui dépend du signe du signal retard à la production et non la dégradation.

Le retard peut être utile pour atténuer les fluctuations dans la production de Z



Exemple Arabinose system de ECol

On voit que avec la logique ou le F.F.L introduit un retard relatif à la dégradation

IV Réseaux et motifs

1. Réseau de transcription

En délectant de manière statistique des motifs on peut analyser de façon systématique le réseau de transcription essentiel de E. Coli. Il n'y a que très peu de motifs qui sont potentiels

Auto régulation négative $X \rightarrow Y$ accélère la réponse réduit les fluctuations en X de cellule à cellule

Auto régulation positive $X \rightarrow Y$ ralentit la réponse. Possible bistabilité

Coherent feed forward loop $X \rightarrow Y \rightarrow Z$ retard de l'état du nœud

Incoherent Feed Forward loop $X \rightarrow Y \rightarrow Z$ Générateur de puls

Single input module $X \rightarrow Y_1, Y_2, Y_n$ Arbre temporel de l'activité de promoteurs

Multi output Feed forward loop $X \rightarrow Y \rightarrow Z_1, Z_2, Z_3$ FFL pour chaque gène Z arbre temporel

Bifan $X_1, X_2 \rightarrow Y_1, Y_2$ Dandy overlapping regulons $X_1, X_2 \rightarrow Y_1, Y_2, Y_n$ Système qui combine les effets pour accélérer la régulation de plusieurs gènes

On pourrait penser à d'autres motifs comme des oscillateurs $X \rightarrow Y \rightarrow Z \rightarrow X$ ou $X \rightarrow Y \rightarrow X$ répressif

2 - Autres réseaux

On peut appliquer le même type d'analyse à d'autres réseaux et on trouve des motifs un peu différents suivant la forme du réseau :


- Réseau de transcripteur du développement
- Réseau de transduction du signal
- Réseaux de neurone
- Réseaux d'interaction de protéines
- Réseau métabolique

et liée à des problèmes d'ingénierie
www.


Auto-assemblage

I Molécules amphiphiles, micelle

1. Molécules amphiphiles

- Tensioactif  tête polaire aime l'eau
queue aliphatique 10 à 20 C

neutre
chargée + cationique
- anionique


- Phospholipide  2 queues : double liaison
groupement phosphate sur la tête


2 - Agrégation

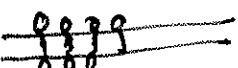
Les molécules amphiphiles s'accablent aux interfaces  Elle

diminuent la tension interfaciale elle sont tensioactives.

En solution les molécules amphiphiles s'agrègent dans l'eau pour former des

micelle  dimension 0

des cylindres  dimension 1

des lamelles  dimension 2

Dans chaque cas la structure minimise l'énergie libre : la partie hydrophile est dans l'eau et la partie hydrophobe dans l'huile. Nous allons décrire la thermodynamique de formation de micelle

I. Formation d'une micelle

On considère une solution de tensioactif de potentiel chimique μ et on étudie la formation d'un agrégat sphérique

Rayon R , densité ρ de chaîne μ molaire $\rho \frac{4}{3} \pi R^3 = \mu$

A potentiel chimique donné, le bon potentiel thermodynamique est le grand potentiel

$\Omega(p) = F(p) - \mu p$. La probabilité de trouver un agrégat de taille p

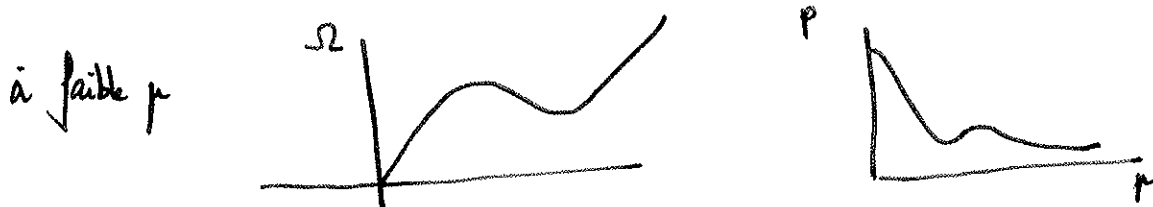
est $P(p) \sim \exp - \frac{\Omega(p)}{kT}$

Il y a deux contributions à $F(p)$

. Effet hydrophobe : le cœur de la micelle est une goutte d'huile en contact avec l'eau. L'énergie est donnée par la tension de surface $F_s = \gamma 4\pi R^2 \sim p^{2/3}$

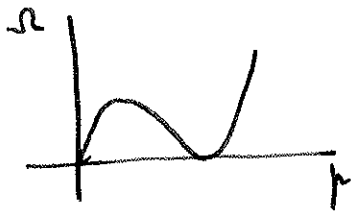
. Effet hydrophile : les têtes sont solubles dans l'eau et se représentent facilement

$F_g \sim n \alpha$ $\alpha > 1$. Si les têtes sont chargées F_e peut être l'électrostatique



En augmentant la concentration en amphiphile

(3)



Concentration micellaire critique : autant de micelles que d'unités, au dessus de la conc la plupart des radicaux forment des micelles.

Rq - Les micelles sont de structure à l'équilibre, il y a échange avec l'extérieur. Temps de durée des unités $t_1 = 10^{-6}$ s, temps de renouvellement de la micelle $t_2 = 10^{-3}$ s.

- Les pics de la distribution de taille sont en général étroits et l'on peut considérer qu'il n'y a que deux espèces, les unités et les micelles de nombre d'aggrégation $\approx q$.

4. ~~Formulation~~ Solution micellaire

Nous allons supposer que dans la solution il n'y a que des unités et des micelles de q unités de concentration c_1 et c_2 $c = c_1 + qc_2$ est la concentration totale en lipides.
 $q \approx 50$

$$\text{Le grand potentiel est } \underline{\Omega} = kT [c_1 \log \frac{c_1 v}{e} + c_2 \log \frac{c_2 v}{e}] + c_1 \epsilon_1 + c_2 \epsilon_2 - \mu(c_1 + qc_2)$$

ϵ_1 est l'énergie libre d'une unité

ϵ_2 est l'énergie libre d'une micelle

Minimisation par rapport à c_1 et c_2

$$kT \log c_1 v + \epsilon_1 - \mu = 0$$

$$kT \log c_2 v + \epsilon_2 - q\mu = 0$$

$$\text{Soit } c_1 v = c_1 = e^{\frac{\epsilon_1 - \mu}{kT}}$$

$$c_2 v = c_2 = e^{\frac{\epsilon_2 - q\mu}{kT}}$$

La conservation des lipides donne

$$c_f = c_v = e^{-\frac{\epsilon_1 \cdot \mu}{kT}} + q e^{-\frac{\epsilon_1 \cdot q \mu}{kT}} \quad \text{cela détermine } \mu$$

On peut utiliser la concentration au unitaire $c_1 e^{\frac{\epsilon_1}{kT}} = e^{\mu/kT}$ $c_q = c_1^q e^{-\frac{\epsilon_q - q \epsilon_1}{kT}}$

$$c_1 + q \left[c_1^q e^{-\frac{(\epsilon_q - \epsilon_1)/kT}{q}} \right]^q = c$$

Si c_1 est petit $c = c_1$ $c_q = c_1^q e^{-\frac{\epsilon_q - q \epsilon_1}{kT}}$ et $\mu = kT \log c_1 + \epsilon_1$

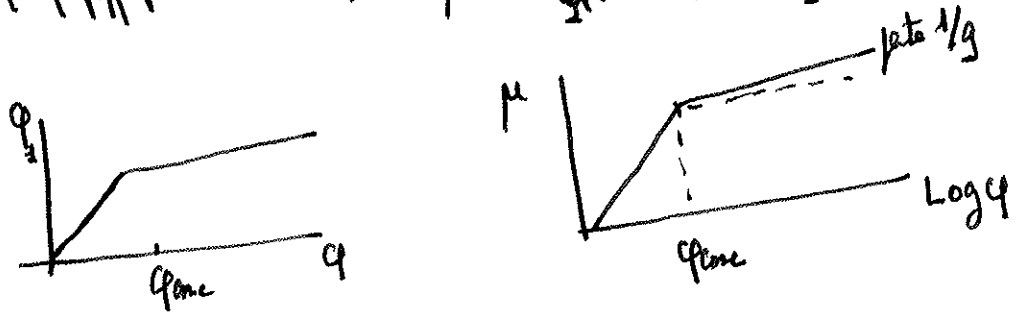
C'est un gaz parfait de molécules libres

$$\text{On pose } c_{\text{cmc}} = \frac{1}{q^{1/(q-1)}} \left[e^{-\frac{(\epsilon_1 - \frac{\epsilon_q}{q})/kT}{q-1}} \right]^{q/(q-1)} \approx \frac{1}{q^{1/q}} e^{-\frac{(\epsilon_1 - \frac{\epsilon_q}{q})/kT}{q}}$$

$$\frac{c_1}{c_{\text{cmc}}} + \left(\frac{c_1}{c_{\text{cmc}}} \right)^q = \frac{c}{c_{\text{cmc}}} \quad c \leq c_{\text{cmc}} \quad c_1 = c$$

Si $c > c_{\text{cmc}}$ $c = q c_q$ il n'y a que des micelles $c_1 \approx c_{\text{cmc}} \left(\frac{c}{c_{\text{cmc}}} \right)^{1/q} \approx c_{\text{cmc}}$

$$\frac{d \log c}{d \log q} = \frac{1}{q} \quad \text{soit } \mu = \cancel{kT \log c} + \epsilon_1 + \frac{kT}{q} \log \frac{c}{c_{\text{cmc}}}$$



La pression osmotique est $\pi = \frac{kT}{v} (c_1 + q c_q)$

Pour des lipides la cmc est très basse

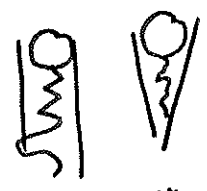
$c_{\text{cmc}} \approx 10^{-4} \%$. Les interactions entre micelles sont négligeables
les molécules solées sont aussi négligeables

5. Lamelle vésiculaire

(5)

On a supposé que l'agregat fait est une sphère mais cela dépend de la structure de la molécule

la molécule

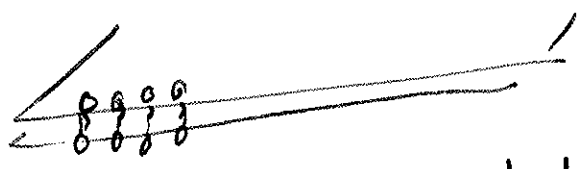


$\frac{N}{l_0} = 1$ $\frac{N}{l_0} < 1$

On peut la caractériser par un paramètre géométrique et regarder comment les "cônes" s'épandent

Si $\frac{N}{l_0} < \frac{1}{3}$ on fait des sphères

Si $\frac{N}{l_0} \approx 1$ on fait des lamelles - des couches



une lamelle isolée a une énergie de bord que l'on peut éliminer en reformant la lamelle sur elle-même. On forme ainsi une vésicule

sur elle-même. On forme ainsi une vésicule



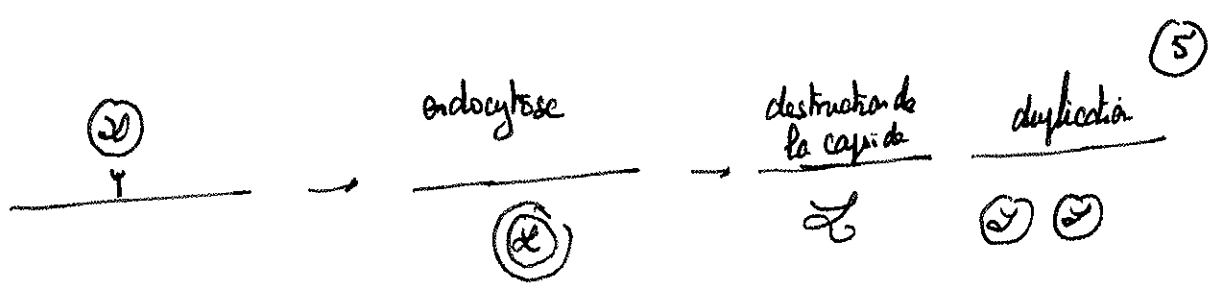
Rq la distribution de taille des vésicules dépend de la préparation. On parle de SUV, LUV et GUV selon la taille $R \geq 5 \mu m$. Il existe aussi des vésicules multilamellaires (oligomeres).

II Virus.

Les virus sont des objets formés d'une coque (capside) qui renferme soit un ADN soit un ARN. Ils ne possèdent pas la machinerie de répllication de leur gène et donc ils doivent utiliser celle de la cellule pour se reproduire. L'ADN ou l'ARN se codent pas pour des protéines les

assemblent mais pour recouvrir quelques protéines (capside + ...) Taille $\sim 100 \mu m$



Cycle du virus



- Les virus s'assemblent spontanément
- peuvent être reconstitués à partir des éléments capsides + ADN ou ARN
- Ils sont optimisés pour encapsuler, protéger et relarguer des cargoes et peuvent être utilisés pour encapsuler du matériel non-génétique

L'auto-assemblage des virus peut être décrit par des modèles qui ressemblent à ceux que nous avons vu mais la structure de la capside est ici ordonnée. Elle est soit sphérique soit cylindrique.

Les capsides sphériques ont une symétrie icosaédrique et sont en général formées par une seule protéine. Cette protéine forme des "agrégats" les capomères de deux types

pentagone  ou hexagone  il faut ensuite assembler ces structures sur une sphère et il y a des nombres magiques qui permettent de le faire. La structure est

décrite par un nombre de triangulation $T = h^2 + h^2 + hk = 1, 3, 4, 7, \dots$. Il y a alors

12 pentamères (Euler) $10(T-1)$ hexamères et $10T + 2$ capomères et $60T$ protéines.

Nombre possible de capomères 12 (dodécahédre) 32 (ballon de foot) 42... Cette

structure a été proposée par Caspar et Klug et décrit de nombreux virus.

Certains virus ne respectent pas cette classification.

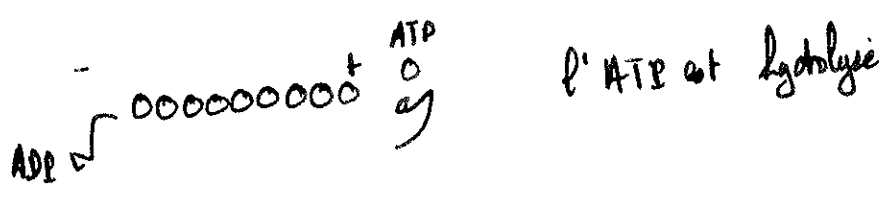
Considérations énergétiques

III Croissance de filaments d'actine

L'actine globulaire a une taille de 5,5 nm. Elle s'associe pour former des filaments. Chaque

filament est formé de 2 protofilaments enroulés en hélice droite de pas 72 nm avec 24 monomères par tour. Les 2 protofilaments sont décalés d'un demi monomère

La polymérisation d'actine implique l'ATP. Le filament est polaire et l'actine polymérise sous forme de ATP actiné au bout + et dépolymérise sous forme d'ADP actiné au bout -.



La polymérisation est en équilibre lors d'équilibre

Les monomères sont renouvelés tout le temps head on thing

Nous allons nous intéresser à la distribution de taille de filaments

A l'extrémité plus $k_p^+ c_s$ = taux d'attachement k_d = taux de détachement
 mais $k_p^- c_s$ k_d^- c_s est le décalage en monomères

P_n est la probabilité d'avoir un filament de n monomères

$$\frac{dP_n}{dt} = k_p^+ c_s (P_{n-1} - P_n) - k_d (P_n - P_{n+1}) \quad k_p = k_p^+ + k_p^-$$

$$k_d = k_d^+ + k_d^-$$

On obtient un régime stationnaire

$$kd P_{n-1} - (k_p c + kd) P_n + k_p c_2 P_{n+1} = 0$$

Pour $n=1$ $\frac{dP_1}{dt} = -k_p c_1 P_1 + kd P_2$ soit $\frac{P_2}{P_1} = \frac{k_p c_1}{kd}$ $c_1 = c P_1$

c est la concentration totale en monomères d'acryle

On cherche la solution sous la forme $P_n \approx x^n$

$$kd x^2 - (k_p c_1 + kd) x + k_p c_2 = 0 \text{ soit } x = 1 \text{ ou } x = \frac{k_p c_1}{kd}$$

ce qui donne $P_n = a + b \left(\frac{k_p c_1}{kd}\right)^n$ mais on doit avoir $\sum_{n=1}^{+\infty} n P_n = 1$

donc $a = 0$ $P_n = b \left(\frac{k_p c_1}{kd}\right)^n$ $n \geq 2$ $P_2 = b \left(\frac{k_p c_1}{kd}\right)^2$ $P_1 = \frac{k_p c_1}{kd} b$
 $\left(\frac{k_p c_1}{kd}\right) < 1$

donc $P_1 = \frac{k_p c b}{kd}$ $P_n = b \left(\frac{k_p c_1}{kd}\right)^n$ pour tout n

On fait la somme $\sum_n x^n = \frac{1}{1-x}$ $\sum_n n x^n = \frac{x}{(1-x)^2}$

$$\frac{b k_p c_1}{kd} = \frac{1}{\left(1 - \frac{k_p c_1}{kd}\right)^2} = 1 \quad \frac{c_1}{c} = \left(\frac{1 - \frac{k_p c_1}{kd}}{\frac{k_p c_1}{kd}}\right)^2$$

On s'intéresse au cas ou il y a beaucoup de filaments $c_1 \ll c$ $c_1 \approx \frac{kd}{k_p}$

à l'ordre le plus bas $\sqrt{\frac{kd}{k_p c}} = 1 - \frac{k_p c_1}{kd}$ soit $b \frac{k_p c_1}{kd} = 1 - \sqrt{\frac{kd}{k_p c}}$

La distribution de n est alors

$$P_n = \frac{kd}{k_p c} \left(1 - \sqrt{\frac{kd}{k_p c}}\right)^n$$

ce qui donne une distribution exponentielle

$$P_n = \frac{kd}{k_p c} e^{-n \sqrt{\frac{kd}{k_p c}}}$$

le nombre d'agregats du filament est

$$\langle n^2 \rangle = \int P_n n^2 dn = 2 \left(\frac{k_p c}{k_d} \right)^{1/2}$$

Rq Nous avons mal traité les petits filaments. En pratique il faut qu'il y ait nucléation de

filaments de 3 ou 4 monomères et croissance

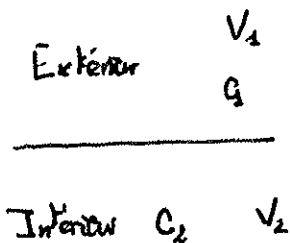
In vivo il y a des protéines qui interagissent avec les filaments d'actine et qui sont stables, mais les monomères sont éjectés la dépolymérisation... ce modèle n'est donc pas très réaliste. Il faut introduire ces autres protéines dans le modèle

Propagation de l'influx nerveux

I. Potentiel de Nernst, potentiel de Donnan, pompes ioniques

1 - Potentiel de Nernst

On étudie une membrane, la membrane plasmique par laquelle on maintient une différence de potentiel $\Delta V = V_2 - V_1$.



On suppose que cette membrane est perméable à un ion par exemple Na^+ et on cherche les conditions d'équilibre pour cet ion dans

(parce qu'il y a des concentrations ioniques)

les concentrations à l'intérieur et à l'extérieur sont c_2 et c_1 . Le potentiel chimique total de l'ion

est $\mu = eV + kT \text{Log} c$ où e est la charge élémentaire. L'équilibre de potentiel

chimiques impose donc $eV_1 + kT \text{Log} c_1 = eV_2 + kT \text{Log} c_2$ soit $\Delta V = \frac{kT}{e} \text{Log} \frac{c_1}{c_2}$.

Si l'ion est à l'équilibre il impose une différence de potentiel $V_{\text{Nernst}} = \frac{kT}{e} \text{Log} \frac{c_1}{c_2}$

comme un pile

Rq Pour un ion de charge ze $V_{\text{Nernst}} = \frac{kT}{ze} \text{Log} \frac{c_1}{c_2}$ (où $z = -1$)

2. Potentiel de Donnan.

Dans une cellule les ions ~~libres~~ coprés chargés sont des petits ions Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}

Mg^{2+} , mais aussi tous en vrac de macromolécules (protéines, acides nucléiques). Certains de (2)

petits ions sont le contraire de ces acides nucléiques

Les petits ions sont à l'équilibre entre les 2 côtés de la membrane grâce aux canaux ioniques qui permettent leur passage. Les canaux sont en général spécifiques les canaux à potassium K^+ laissent passer le potassium mais pas le sodium qui est plus petit. Le principe du Jansefornet est que pour traverser le canal l'ion doit être séparé de ses molécules d'eau qui l'hydratent. Cela coûte de l'énergie et n'est possible que si il ya une interaction spécifique qui dépend de la nature de l'ion qui permet de compenser la perte de cette énergie d'hydratation.

Les macromolécules chargées ne peuvent pas traverser la membrane et ne sont donc pas à l'équilibre thermodynamique

On suppose qu'il ya des ions i de charge $z_i e$, de concentration c_1^i et c_2^i à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule. La densité de charge des macromolécules est $\rho_z e$ (< 0)

$$\text{On doit donc avoir } \rho_z + \sum_i z_i \cdot c_2^i = 0$$

Par chaque ion il doit ~~être~~ y avoir équilibre du potentiel chimique si on atteint

$$\text{l'équilibre thermodynamique } z_i e V_1 + kT \log c_1^i = z_i e V_2 + kT \log c_2^i \quad \text{ou } V_2 - V_1 = V_{Nernst}^i$$

Si on fixe les concentrations dans l'espace ^{externe} cellulaire, c_1^i ces équations donnent les

concentrations ioniques dans la cellule mais il y a une équation de Nernst qui fixe la différence de potentiel $\Delta V = V_2 - V_1$. Si on attend l'équilibre thermodynamique il se crée donc une différence de potentiel (le potentiel de Donnan) entre intérieur et extérieur.

Pour un ion donné on a à l'équilibre ~~on a~~ $\left(\frac{C_i^2}{C_i^1}\right)^{1/2} = e^{-\frac{e(V_2 - V_1)}{2T}}$ = cste
 ou $\Delta V = V_{Nernst}$. On peut tester ces relations

3. Pompes ioniques

Beaucoup d'expériences ont été effectuées sur l'axone géant de calamar qui a un diamètre de 100 μm à 1 mm alors que les axones normaux ont un diamètre de 5 \rightarrow 20 μm

Au repos la différence de potentiel est $V_2 - V_1 = -60 \text{ mV}$. La mesure de concentrations internes et externes permet de calculer le potentiel de Nernst du Sodium du Potassium et du Chlorure. La charge des macromolécules est négative et on devrait avoir plus d'ions positifs et moins d'ions négatifs à l'intérieur

ion	C_i^2	C_i^1	V_{Nernst}	
K^+	400 mM	2 mM	-75 mV	les ions chlorure sont bien à l'équilibre.
Na^+	50 mM	440 mM	+54 mV	les ions potassium à peu près mais le
Cl^-	52 mM	560 mM	-59 mV	ions sodium violent beaucoup la loi d'équilibre

L'axone géant de Calamar n'est donc pas à l'équilibre

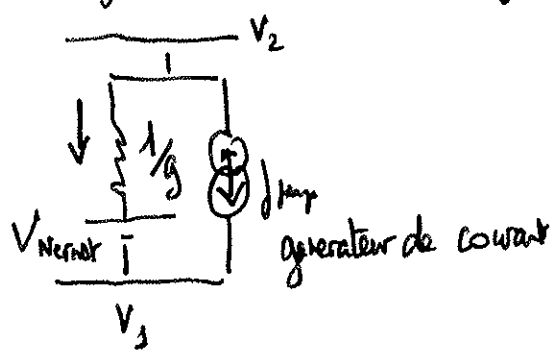
Un deuxième problème est créé par l'équilibre osmotique. La différence de densité totale d'ions

entre intérieur et extérieur est de l'ordre de $25 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/L}$ ce qui fait un excès de pression osmotique de $0,4 \text{ atm} = 4 \cdot 10^4 \text{ Pa}$. Le bit de la plaque donne alors une tension $\gamma^{\text{os}} = 2 \text{ N/m}$ beaucoup plus grande que la tension de rupture de la membrane $R = 100 \mu\text{m}$
 $\gamma = 10^{-3} \text{ Mol/L}$.

L'explication est que en cas de canaux ioniques qui laissent passer le ion librement, il y a des pompes ioniques qui en consommant de l'ATP pompent le sodium vers l'extérieur et le potassium vers l'intérieur. La pompe Sodium-potassium à exporté 3 ions sodium et importe 2 ions potassium à chaque cycle (par un mécanisme actif).

La cellule dans ce cas n'atteint pas en équilibre ~~stationnaire~~ thermodynamique mais en état stationnaire. Si on introduit la conductance (due aux canaux) g_{Na^+} et g_{K^+} , les courants totaux sont obtenus par $I_{\text{tot}} = g \Delta V'$

Les courants sont compris positifs vers l'extérieur de la cellule. ~~$\Delta V = \dots$~~
 $I_{\text{Na}^+} = I_{\text{K}^+}$ Pour chaque ion on a un circuit équivalent



$$I_{\text{Na}^+} = \frac{g_{\text{Na}^+}}{g_{\text{Na}^+}} (\Delta V - V_{\text{Nernst}}^{\text{Na}^+}) + I_{\text{p}}^{\text{Na}^+}$$

$$I_{\text{K}^+} = \frac{g_{\text{K}^+}}{g_{\text{K}^+}} (\Delta V - V_{\text{Nernst}}^{\text{K}^+}) + I_{\text{p}}^{\text{K}^+}$$

Pour les ions Cl⁻ $\Delta V = V_{\text{Nernst}}^{\text{Cl}^-}$ et $I_{\text{p}}^{\text{Cl}^-} = 0$ Si on tient compte du fait que

$$\frac{I_{\text{Na}^+}}{3} = - \frac{I_{\text{K}^+}}{2} \text{ on trouve à l'état stationnaire } I_{\text{Na}^+} = I_{\text{K}^+} = 0$$

$$2g_{Na^+}(\Delta V - V_{Nernst}^{Na^+}) + 3g_{K^+}(\Delta V - V_{Nernst}^{K^+}) = 0 \quad (5)$$

$$\text{Soit } \Delta V = \frac{2g_{Na^+} V_{Nernst}^{Na^+} + 3g_{K^+} V_{Nernst}^{K^+}}{2g_{Na^+} + 3g_{K^+}} = V_0$$

Les conductances par unité de surface s'expriment en $\frac{S}{m^2} = \Omega^{-1} m^{-2}$ et elles sont de l'ordre de quelques $5 \Omega^{-1} m^{-2}$. De plus $g_{K^+} = 2g_{Cl^-} = 25g_{Na^+}$ soit $\Delta V \approx V_{Nernst}^{K^+}$. En transférant le cas le prop résolvait aussi le problème de la pression osmotique

II Potentiel d'action

1. Physiologie du potentiel d'action

Les cellules nerveuses reçoivent un signal d'autres cellules souvent par les dendrites qui sont connectées à d'autres axes d'autres cellules par les synapses. Elles doivent ensuite intégrer ce signal et le propager le long de leur axone. Le signal qui se propage le long de l'axone est en fait le potentiel d'action.

On peut voir se propager d'un potentiel d'action au déplacement localisé de la cellule i.e. en augmentant localement son potentiel par rapport au potentiel au repos

$$\Delta V = V_0 + v \quad (\text{ex par exemple en injectant au courant})$$

Si v est petit, en régime linéaire la réponse est proportionnelle à la perturbation.

Si la perturbation devient supérieure à 10 mV , il y a un seuil très grand le potentiel d'action qui élève au de la perturbation

- Le potentiel d'action se propage dans une seule direction le long de l'axe à une vitesse entre 1 et 100 m/s . La durée du potentiel d'action est de quelques millisecondes

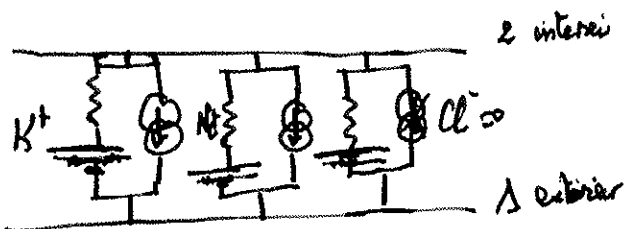
- Au maximum le potentiel de la membrane est positif de l'ordre de 40 mV peu différent du potentiel de Nernst du Sodium

- Après le passage du pic le potentiel d'action a un overshoot négatif d'hyperpolarisation. Pendant ce période réfractaire cette région de l'axe est plus difficile à exciter ce qui impose le sens de la propagation

Nous allons maintenant discuter un peu de manière qualitative la propagation du potentiel d'action:

2. Circuit électrique équivalent et propagation linéaire

On reprend l'idée du circuit électrique équivalent



Pour l'étude du potentiel d'action, on peut négliger l'effet des paires donc les générateurs de courant. Expérimentalement a été possible de propager plusieurs potentiels d'action après avoir désactivé le


pompe ionique. de

Si on désactive la pompe, le courant devient très vite nul sinon on accumulerait les charges de l'axone

$$I = I_{K^+} + I_{Na^+} + I_{Cl^-} = 0$$

$$I = g_{K^+}(\Delta V - V_{Nernst}^{K^+}) + g_{Na^+}(\Delta V - V_{Nernst}^{Na^+}) + g_{Cl^-}(\Delta V - V_{Nernst}^{Cl^-}) = 0$$

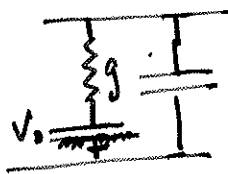
$$= g_{tot}[\Delta V - V_0] \quad g_{tot} = g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-} \quad \text{circuit équivalent}$$

$$V_0 = \frac{1}{g_{tot}} (g_{K^+} V_{Nernst}^{K^+} + g_{Na^+} V_{Nernst}^{Na^+} + g_{Cl^-} V_{Nernst}^{Cl^-})$$


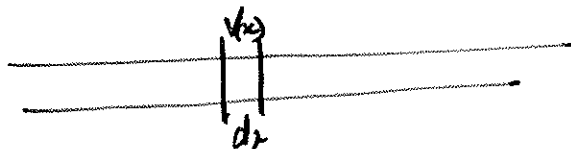
En l'absence de courant, au repos $\Delta V = V_0$ ce qui donne une valeur peu différente du calcul plus précis avec l'effet de pompe. Cette approximation est suffisante

La membrane est un diélectrique, et va agir comme un condensateur. Il faut donc rajouter un condensateur. Chaque élément de membrane sur chaque tranche d'axone est

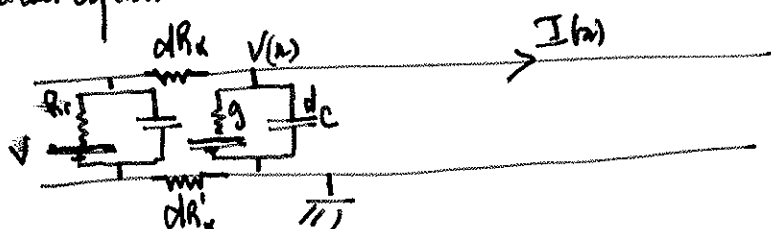
donc condensé par un circuit équivalent



On peut ensuite décomposer l'axone en une succession de petits patchs de résistances de largeur dx



Le circuit équivalent est



Rq et ordre de grandeur : Nous avons rajouté une résistance par unité de longueur ⑧

à l'extérieur et à l'intérieur $dR_{ext} = \frac{\rho dz}{A}$ à l'intérieur de la cellule $A = \pi a^2$ $\rho =$ résistivité

À l'extérieur de la cellule $dR_{ext} =$ (l'axe par faire pour le court et grand). La conductivité

$$\rho^{-1} = 3 \Omega^{-2} m^{-2}$$

Nous avons aussi introduit une capacité $dC = \frac{\epsilon_m}{d} 2\pi a dz$ ϵ_m est la constante diélectrique

de la cellule $\epsilon_m = 2\epsilon_0$ et de son épaisseur $dC = 2\pi a dz \epsilon$ $\epsilon = 10^{-2} F/m^2$. La résistance

R_{ext} est égale à $\frac{1}{g_{ext} \times 2\pi a dz}$ où g_{ext} est la conductance totale par unité de surface

$$g_{ext} = g_{vt} + g_{nat} + g_{et} \sim 5 \Omega^{-1} m^{-2}$$

$I(x) - I(x+dx) = 2\pi a dz j$ ou j est le courant dans une "branche"

$$j = \frac{dq}{dt} + g_{ext} (\Delta V - V_0) = \epsilon \frac{dV}{dt} + g_{ext} (\Delta V - V_0)$$

$$\text{Soit } -\frac{dI}{dx} = 2\pi a \left[\epsilon \frac{\partial V}{\partial t} + g_{ext} (\Delta V - V_0) \right]$$

Si on regarde ce qui se passe dans la cellule

$$\Delta V(x+dx) - \Delta V(x) = -dR_{ext} I \quad \text{soit } \frac{dV}{dx} = -\frac{\rho}{\pi a^2} I \quad \text{et en reportant}$$

$$\frac{\pi a^2}{\rho} \frac{d^2 V}{dx^2} = 2\pi a \left[\epsilon \frac{\partial V}{\partial t} + g_{ext} (\Delta V - V_0) \right] \quad \text{ou encore on peut noter } \Delta V = \Delta V - V_0$$

$$\Delta V = \frac{\pi a}{2\rho g_{ext}} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{\epsilon}{g_{ext}} \frac{\partial V}{\partial t}$$

Cette équation introduit la longueur $\lambda_{diff} = \sqrt{\frac{a}{2\rho g_{ext}}}$ et un temps $\tau = \frac{\epsilon}{g_{ext}}$

Pour le "giant squid axon" $\lambda_{axon} = 1 \text{ cm}$
 $\tau = 2 \text{ ms}$

(9)

L'équation d'écrit
$$\frac{\partial v}{\partial t} = -\frac{v}{\tau} + \frac{\lambda^2}{\tau} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}$$

Si on pose $v(x, t) = w e^{-t/\tau}$ w satisfait une équation de diffusion

$$\frac{\partial w}{\partial t} = \frac{\lambda^2}{\tau} \frac{\partial^2 w}{\partial x^2}$$
 et l'équation de diffusion n'a pas de solution qui ne propage

$$w(x, t) = \text{const} \frac{e^{-x^2/4\lambda^2 t}}{\sqrt{4\pi\lambda^2 t}}$$
 A l'ordre linéaire il n'y a pas de propagation

III Modèle simplifié du potentiel d'action

1. Canaux non linéaires

Pour expliquer la valeur positive du potentiel au pic du potentiel d'action l'idée

la plus simple est que la conductance du sodium augmente. Au repos

$$g_{Na^+} = 2g_{K^+} = 25 g_{Na^+}$$
 pour expliquer le potentiel positif par rapport au potentiel de Nernst

du Sodium et fait que g_{Na^+} augmente beaucoup $g_{Na^+} \approx 25 g_{K^+}$ cela a été noté dans

une série d'expérience de Hodgkin Huxley et leurs collaborateurs.
$$\Delta V = \frac{\sum_i g_i V_i^{\text{Nernst}}}{\sum_i g_i}$$

Le sodium passe d'un état où elle est essentiellement perméable au potassium à son état où elle est principalement perméable au sodium.

Hodgkin et Huxley ont proposé que cette variation de la conductance soit due à la dépolarisation i.e. que la conductance dépende elle-même du potentiel

La théorie complète nécessite la détermination de la conductance en fonction du potentiel (10)

C'est ce qui a été fait par Hodgkin et Huxley

Nous donnons ici le modèle très simplifié de l'axe de Nelson. Seul g_{Na^+} varie avec le potentiel. On définit $v = \Delta V - V_0$ ou V_0 est le potentiel au repos et au pose

$$g_{Na^+} = g_0 + Bv^2. \text{ La conductance totale est } g = g_0 + Bv^2$$

Le courant dans les canaux est comme plus haut donné par

$$I = g(\Delta V - \tilde{V}_0) \quad \text{où} \quad \tilde{V}_0 = \frac{g_{Na^+}^{Nernst} V_{Na^+}^{Nernst} + g_{K^+}^{Nernst} V_{K^+}^{Nernst} + g_{Cl^-}^{Nernst} V_{Cl^-}^{Nernst}}{g}$$

$$= g_0 \Delta V + Bv^2 \Delta V - \sum_i g_i V_i^{Nernst}$$

$$= g_0 \Delta V + Bv^2 \Delta V - g_0 V_0 - Bv^2 V_{Na^+}^{Nernst}$$

$$= g_0 (\Delta V - V_0) + Bv^2 (\Delta V - V_{Na^+}^{Nernst}). \text{ Au pose } H = -\Delta V_0 + V_{Na^+}^{Nernst}$$

L'équation de propagation s'écrit alors

$$\frac{\pi a^2}{l} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = -\frac{\partial I}{\partial x} \quad \text{et} \quad -\frac{\partial I}{\partial x} = 2\pi a \left[\frac{\partial V}{\partial t} + g_0 (\Delta V - V_0) + B \frac{v^2}{l} H \right]$$

$$\text{Soit on définit } \lambda = \left(\frac{a}{2\pi g_0} \right)^{1/2} \text{ et } \tau = \frac{l}{g_0}$$

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = \frac{\partial v}{\partial t} \tau + v(v+H) \frac{B}{g_0} \tau^2$$

Le dernier terme est le courant dans les canaux on va le factoriser

$$v + (v+H) \frac{B}{g_0} \tau^2 = v \frac{(v-v_1)(v-v_2)}{v_1 v_2} \quad \text{Rq les coefficients de } v \text{ et } v^2 \text{ sont égaux}$$

v_1 et v_2 sont les deux racines de l'équation du deuxième degré

$$1 + \frac{B}{g_0} (v_1 - H) v_1 = 0 \quad \text{et} \quad 0 < v_1 < v_2$$

On travaille en unités réduites $\frac{v}{v_2} = \tilde{v}$ $y = \frac{z}{\lambda}$ $\theta = \frac{t}{\tau}$ $\lambda = \frac{v_2 \tau}{2}$

$$\frac{\partial^2 \tilde{v}}{\partial y^2} = \frac{\partial \tilde{v}}{\partial \theta} + \tilde{v} (\Delta \tilde{v} - 1) (\tilde{v} - 1)$$

C'est une équation non linéaire dont il faut montrer qu'elle a des solutions qui se

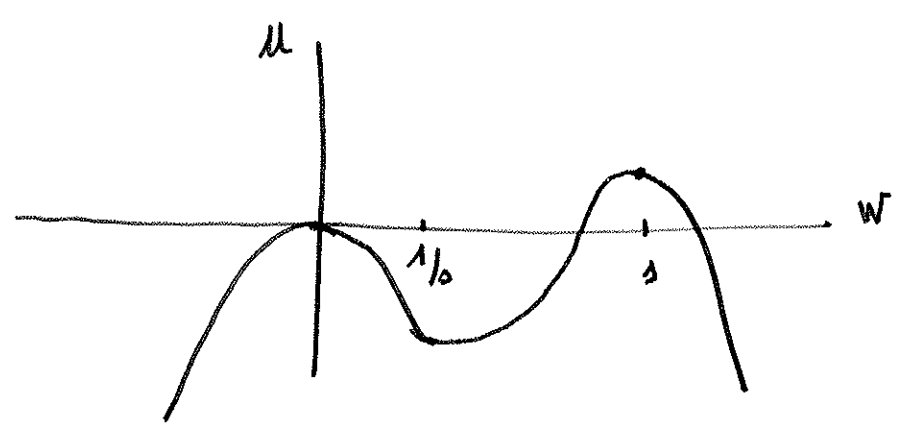
propagent à vitesse constante $c = c_0 \frac{\lambda}{\tau}$.

On cherche une solution de la forme $\tilde{v} = f(y - c\theta)$

$$w'' + c_0 w' = w (\Delta w - 1) (w - 1)$$

Pour discuter cette équation : on suppose que $z = y - c_0 \theta$ est en temp. C'est l'équation du mouvement d'une particule de masse 1 avec un coefficient de frottement c_0 soumise à la force $f(w) = w(\Delta w - 1)(w - 1)$ à la position w .

On introduit le potentiel $U(w)$ tel que $f = -\frac{\partial U}{\partial w}$ $U = -\frac{\Delta w^4}{4} + \frac{(1+\Delta)w^3}{3} - \frac{w^2}{2}$



$\Delta > 2$

La solution qui est constante entre finie entre $]-1$ et $+1$ part de $w = 1$ et

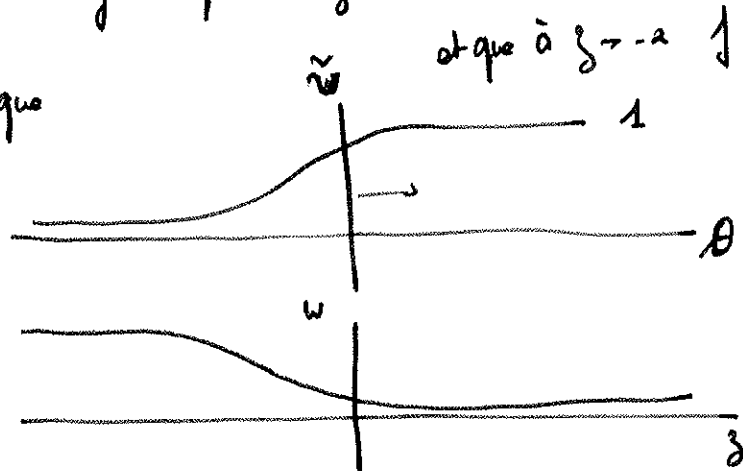
$z = -2$ et s'arrête à $w = 0$ si $z = +2$. Il y a une seule solution qui fait cela: (12)

si il n'y a pas de friction $\alpha = 0$ la particule va à $w = -s$. Si la friction est trop

grande, elle s'arrête au minimum. Il y a une valeur critique de la friction pour laquelle

elle s'arrête juste à $w = 0$ il faut que si $z \rightarrow +2$ ($\theta \rightarrow 0$ ou $z \rightarrow +2$) $w \rightarrow 0$

Pour cette valeur critique



En cherchant $w(z) = \frac{1}{1 + e^{\alpha z}}$ a trouve $\alpha = \sqrt{\frac{\lambda}{2}}$ et $c_0 = \frac{2}{\sqrt{\lambda}} \left(\frac{\lambda}{2} - 1 \right)$

Rq: Si $\lambda < 2$ il faut inverser les minima et l'axe va dans l'autre sens.

On passe bien se axe mais elle n'a pas la forme du potentiel d'attraction: la

déplacement ne va pas à zéro après le passage de l'axe. Pour cela il faut se décréta

plus complète des conductances g_{K^+} et g_{Na^+}

La vitesse de l'axe est $c = \frac{2}{\sqrt{\lambda}} \left(\frac{\lambda}{2} - 1 \right) \frac{\lambda}{\tau}$. si se dépend que des propriétés de

caractéristiques à sodium.

$$\frac{\lambda}{\tau} = \sqrt{\frac{a}{2\tau g_0}} \times \frac{g_0}{B}$$

$$B = \frac{E_m}{d}$$

La vitesse augmente comme \sqrt{a}

elle est donc grande pour l'axe géométrique du canal

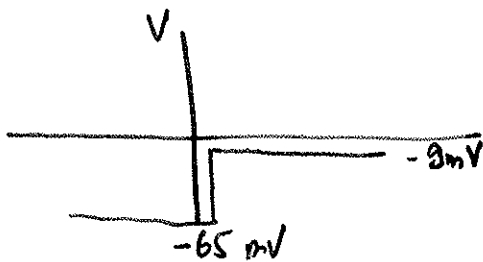
$\lambda = 12 \text{ mm}$ $\tau = 2 \text{ ms}$ donc $c = 6 \text{ m/s}$. ce qui est le bon ordre de grandeur

3. Modèle de Hodgkin et Huxley pour le potentiel d'action

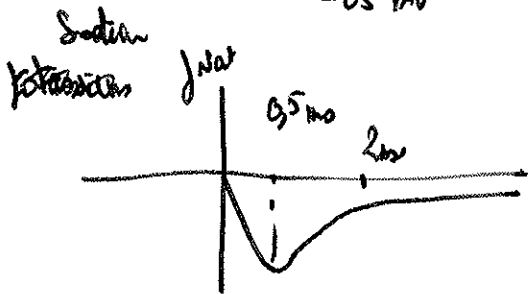
Hodgkin et Huxley ont fait toute une série d'expériences pour mesurer la conductances des canaux à sodium et potassium indépendamment.

Dans une expérience de Voltage clamp, on impose le potentiel à l'intérieur de l'axone avec un fil métallique et on mesure le courant. On peut mesurer le courant de chaque ion en s'arrangeant pour que les autres ne contribuent pas en ajustant leur potentiel de Nernst

Ils injectent un petit courant en potentiel

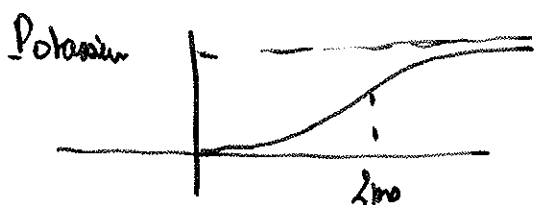


et il mesure le courant en sodium et en



Après le changement de potentiel le courant en sodium est négatif le sodium rentre dans la cellule et a peut mesurer sa conductance. La valeur obtenue au pic

depend de V. Mais après 0,5 ms. Les pores à sodium sont inactivés et le courant de sodium redécroit.



le courant de potassium est vers l'extérieur de la cellule. IP augmente peu à peu. La conductance de

potassium depend de V (la relaxation cause) mais la conductance se relaxe pas vers zero

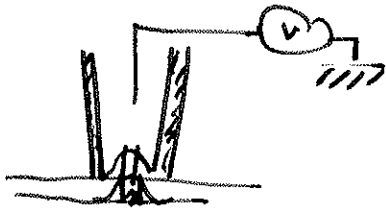
C'est ce court de potentiel qui explique l'hyperpolarisation de la cellule

(14)

En tenant compte de tous ces effets, Hodgkin et Huxley ont écrit une équation de propagation pour le potentiel (système dynamique). Le tour de force a été de résoudre ce système numériquement.

4. Technique Patch Clamp et canaux ioniques.

En 1975 Neher et Sakmann ont inventé la technique Patch clamp qui permet de mesurer la conductance d'un canal ionique isolé



Le courant typique est de l'ordre de pA

Les canaux ioniques par exemple les canaux à potassium se comportent au niveau individuel comme des systèmes à deux états ouvert et fermé. Chaque canal a une probabilité p_{open} d'être ouvert. La loi d'équilibre thermodynamique est $p_{open} = \frac{1}{1 + e^{\Delta F / kT}}$

ΔF est la différence d'énergie libre entre états ouverts et fermés. Si on admet que l'ouverture

du canal se fait par déplacement de parties chargées du canal

$$\Delta F(V) = \Delta F_0 - q \mathcal{E} d \quad \mathcal{E} \text{ est le champ électrique et } d \text{ la distance sur laquelle}$$

$$\text{les charges sont déplacées et } \mathcal{E} = \frac{V}{d} \quad \Delta F = \Delta F_0 - \frac{qVd}{d} \quad p_{open} = \frac{1}{1 + e^{\frac{\Delta F_0}{kT} - \frac{qVd}{kT}}}$$

Rq D'après les expériences de Hodgkin et Huxley on mesure sur beaucoup de neurones (15)
et la conductance est continue même si chaque canal n'a que deux états discrets.

Cytosquelette : actine, microtubules, moles musculaires

(3)

I - Rigidité de l'actine et des microtubules.

Image actine et microtubules

1. Mesure de la longueur de persistence

On dépose les filaments sur une surface et on mesure leur longueur de persistence

en étudiant leur fluctuations de forme



Le moment à chaque extrémité est nul $\frac{d\theta}{ds} \rightarrow$

Longueur de contour L

On peut alors développer $\theta(s)$ en modes de Fourier

$$\theta(s) = \sum_n b_n \cos \frac{n\pi s}{L} \quad \text{soit} \quad \frac{d\theta}{ds} = - \sum_n b_n \frac{n\pi}{L} \sin \frac{n\pi s}{L}$$

L'énergie de courbure est

$$F_c = \frac{1}{2} kT l_p \int_0^L \left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 ds = \sum_n \frac{1}{2} kT l_p \frac{n^2 \pi^2}{L^2} b_n^2 \int_0^L ds \sin^2 \frac{n\pi s}{L}$$
$$= \frac{1}{4L} kT l_p \pi^2 \sum_n n^2 b_n^2$$

En appliquant l'équipartition de l'énergie $\langle b_n^2 \rangle = \frac{2L}{\pi^2 l_p n^2} = \frac{2}{L} \langle a_n^2 \rangle$

On extrait l_p de la mesure de $\langle a_i^2 \rangle$ a partir de n . L'accord avec

(3)

la valeur théorique n'est bon que si n est assez petit à n très grand on est sensible à la taille des pixels de l'image

On trouve $l_p = 5,2 \text{ mm}$ pour la neurotubule

$l_p = 17,7 \text{ }\mu\text{m}$ pour l'actine

Rq Pour l'actine in vitro des résultats récents indiquent que l_p est plus faible $l_p \sim 7 \text{ }\mu\text{m}$

2. Dynamique du filament d'actine



On accorde sa tige à un filament d'actine

L'énergie libre de courbure est $F = \int_0^L dx \frac{1}{2} kT l_p \left(\frac{d^2 u}{dx^2} \right)^2$

On fait un petit déplacement δu $\delta F = \int_0^L dx kT l_p \frac{d^2 u}{dx^2} \frac{d^2 \delta u}{dx^2}$

et on intègre deux fois $\delta F = \int_0^L dx kT l_p \frac{d^4 u}{dx^4} \delta u$

Si f est la force par unité de longueur $\delta F = - \int_0^L dx f \delta u$

La force par unité de longueur est

$$f = - kT l_p \frac{d^4 u}{dx^4}$$

L'équation du mouvement du filament d'actine est $\zeta \perp \frac{\partial u}{\partial t} = - kT l_p \frac{\partial^4 u}{\partial x^4}$

$$\xi_{\perp} = \frac{4\pi\eta}{\log 4/b} \quad \text{et le coefficient de frottement par unité de longueur et } \frac{\partial u}{\partial t} \quad (4)$$

la vitesse perpendiculaire au filaret.

On impose en entrée $u(t, x=0) = u_0 e^{i\omega t}$ et a droite

$$u(x, t) = u_0 e^{i\omega t} f(x)$$

On trouve une équation du quatrième degré pour f

$$+ \frac{kTl_p}{\xi_{\perp}} \frac{\partial^4 f}{\partial x^4} + i\omega f = 0$$

$f(x)$ est la superposition de 4 exponentielles e^{qx} avec un vecteur de directions q tel que

$$q^4 = - \frac{i\omega \xi_{\perp}}{kTl_p} \quad \text{soit } q = (-i)^{1/4} \frac{1}{l(\omega)} \quad \text{ou la longueur } l(\omega) = \left(\frac{kTl_p}{\xi_{\perp} \omega} \right)^{1/4}$$

Les conditions aux limites permettent de fixer les coefficients (s'annulent en $x \rightarrow \infty$)

En comparant avec les résultats expérimentaux on peut tracer $l(\omega)$ en fonction de ω .

L'exposant est bien $-\frac{1}{4}$ et on peut aussi déduire l_p .

Rq Les déformations locales de l'ARN actives à l'échelle $l(\omega)$ gouvernent aussi le module élastique des gels d'actine à la fréquence ω

3. Génération de force par polymérisation

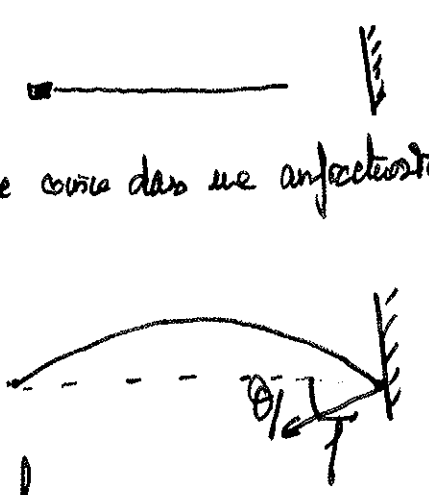
La polymérisation peut générer des fibres qui jouent un rôle important dans la cellule. Pour illustrer ce phénomène, nous allons discuter la polymérisation de microtubules "bent" contre un mur. L'expérience originale est due à Dogterom et Yurk. Elle a été analysée depuis.

Un microtubule polymérise à 2 dimensions sur une surface à partir d'un noyau opposé de centre de nucléation

extremité de croissance une anisotropie du "mur" et le microtubule flambe

Quand le microtubule rencontre le "mur", son

Comme le point de nucléation est fixé il y a une force F exercée sur l'extrémité du microtubule.



L'angle de la face avec l'axe du microtubule est θ_f .

Rq. Le bout contre le mur est libre et n'exerce pas de force coupe. Si le noyau est libre de tourner, le couple extérieur sur le microtubule est nul et $\theta_f = 0$. On considère θ_f comme un paramètre expérimental.

On oriente l'axe par la gauche et on prend l'origine des abscisses courbes sur le mur. On introduit l'angle de la tangente $\theta(s)$

L'énergie du microtubule est $F = \int \frac{1}{2} kT l_p \frac{1}{R^2} + \int F$

Rq la force à gauche est $-F$.

$$\text{Soit } F = \frac{1}{2} kT l_p \int_0^L \left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 ds + \int_0^L f \cos(\theta - \theta_f) ds \quad (6)$$

$$\text{on pose } q^2 = \frac{1}{2kT l_p}$$

$$F = \frac{1}{2} kT l_p \int_0^L ds \left[\left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 + 2q^2 \cos(\theta - \theta_f) \right]$$

On minimise avec les équations d'Euler-Lagrange $F = \int_0^L \varphi(\theta, \frac{d\theta}{ds}) ds$

$$\frac{\delta F}{\delta \theta} = - \frac{d}{ds} \frac{\partial \varphi}{\partial \left[\frac{d\theta}{ds} \right]} + \frac{\partial \varphi}{\partial \theta} = 0 \quad \text{dérivée fractionnelle.}$$

$$- \frac{d^2 \theta}{ds^2} - q^2 \sin(\theta - \theta_f) = 0$$

On va commencer par étudier le seuil de flambage en supposant qu'il n'y a pas de couple ($\theta_f = 0$)

si θ est petit $\theta = \frac{du}{dx}$

$$\frac{d^3 u}{dx^3} + q^2 \frac{du}{dx} = 0 \quad \text{Les conditions aux limites sont } u(0) = u(L) = 0$$

$$\text{et } \frac{d\theta}{ds} \Big|_0 = \frac{d^2 u}{dx^2} = 0 \quad \text{La solution est } u = a \cos qx + b \sin qx + c$$

On a ainsi $a = 0$ et $c = 0$ soit $u = b \sin qx$. En imposant la condition

$$\text{aux limites en } L \quad q = \frac{n\pi}{L} \quad \text{Ce qui donne } \frac{f}{kT l_p} = \frac{n^2 \pi^2}{L^2} \quad \text{et } f = kT l_p \frac{n^2 \pi^2}{L^2}$$

$$\text{Le seuil de flambage est obtenu pour } n=1 \quad f_c = kT l_p \frac{\pi^2}{L^2}$$

$$\text{Pour les microtubules } l_p = 5 \text{ mm} \quad f_c = 2 \mu\text{N} \text{ si } L = 10 \mu\text{m}$$

$$\text{actine } l_p = 17 \mu\text{m} \quad f_c = 6 \mu\text{N} \text{ si } L = 300 \text{ nm}$$

Au dessus du seuil de flambage, on peut intégrer l'équation en multipliant (7)

$$\text{car } \frac{d\theta}{ds} \quad \frac{1}{2} \left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 = q^2 \cos(\theta - \theta_f) + \text{cte}$$

$$\text{Si } s=0 \quad \frac{d\theta}{ds} = 0 \quad \text{et} \quad \frac{d\theta}{ds} = -q \sqrt{2 [\cos(\theta - \theta_f) - \cos(\theta_0 - \theta_f)]}$$

$\theta = \theta_0$

L'équation de la force de microtubule flambé est alors

$$K' q_0 = - \int_{\theta_0}^{\theta(s)} \frac{d\theta}{\sqrt{\cos(\theta - \theta_f) - \cos(\theta_0 - \theta_f)}} \quad [\text{Euler Elastica}]$$

En comparant avec forces mesurées, on déduit θ_f et q . Si on a au préalable mesuré

la longueur de persistence on déduit la force le long du microtubule $f_p = \int \cos(\theta_0 - \theta_f)$.

C'est cette force qui joue sur la polymérisation. On peut alors tracer $\frac{dL}{dt} = f_p(r)$

où L est la longueur du microtubule.

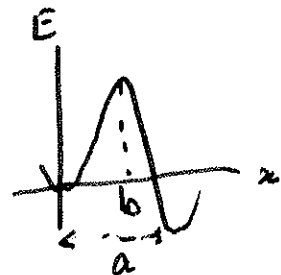
L'équation "chimique" de croissances du microtubule au bout + est

$$\frac{dL}{dt} = (N_p \overset{\text{concentration des monomères}}{c} - N_d) \cdot \text{Pour écrire } N_p \text{ et } N_d \text{ en fonction de la force } f_p \text{ on utilise}$$

la théorie de Kramers

$$\frac{N_p}{N_d} = K_c^+ = K_c^0 \exp \left(- \frac{f_p a}{kT} \right)$$

$$N_p = N_p^0 \exp \left(- \frac{f_p b}{kT} \right) \quad N_d = N_d^0 \exp \left(\frac{f_p (a-b)}{kT} \right)$$



de meilleurs ajustement avec expériences est $a=b$ et on trouve $a = 2,2 \text{ nm}$

La force d'arrêt est $N_p c = Nd$ soit $\frac{c}{k_c} = \exp \frac{f_s a}{kT}$ ou encore

$f_s = \frac{kT}{a} \text{Log} \frac{c}{k_c}$. Cette force n'est pas observée expérimentalement.

Rq. Ordre de grandeur $\frac{dL}{dt} \sim 12 \mu\text{m}/\text{min}$. $f_s \sim 10 \text{ pN}$.

- La valeur de $a = 2,2 \text{ nm}$ n'est pas très facile à expliquer. Il faut en réviser le détail de polymérisation

- Dans les expériences plus récentes la force est imposée (avec la pince optique)

II - Protéines motrices : Structure et fonction.

Certaines fonctions cellulaires impliquent la production de travail mécanique et aussi un mouvement local à l'échelle de la protéine. Ce mouvement est assuré par des protéines motrices ou moteurs moléculaires qui se déplacent le long des filaments d'actine ou des microtubules.

1. Fonction des protéines motrices

- Muscle: La contraction des muscles est due au déplacement de filaments d'actine les uns par rapport aux autres provoqué par le déplacement de fibres de myosine II (moteurs moléculaires).

La myosine II se déplace vers l'extrémité + des filaments d'actine (extrémité barbed)

- Cils et axonèmes: le battement des cils est assuré par des moteurs moléculaires dyneïns qui font glisser les doublets de microtubules les uns par rapport aux autres. La dyneïne

se déplace vers l'extrémité - des microtubules.

(3)

- Transport intracellulaire : le transport de "matériel biologique" dans les cellules dans un sens ou dans l'autre (de la neurone vers l'intérieur ou de l'intérieur de l'appareil de Golgi vers la neurone) ne se fait pas de manière diffuse mais de manière balistique :

les objets (protéines) sont encapsulés dans des vésicules qui sont convoyés par des moteurs le long des microtubules qui servent de rail : exemple transport intraflagellaire, axons des neurones.

La kinesine se déplace vers l'extrémité + des microtubules.

- Mitose : de très nombreux moteurs moléculaires sont impliqués dans la division cellulaire par exemple pour la séparation des chromosomes.

- Oreille interne : des moteurs sont impliqués dans la trajectoire ciliaire des cellules de l'oreille interne à la fois pour la formation des cils et la régulation de l'ouverture des canaux.

- ATP synthase : moteur rotatif qui est utilisé pour la synthèse d'ATP.

Tous ces moteurs consomment de l'ATP. La vitesse des moteurs linéaires est de l'ordre de $1 \mu\text{m}/\text{min} \rightarrow 99 \mu\text{m}/\text{s}$. Les moteurs se déplacent que sur des filaments polaires. Il n'y a pas de moteurs sur les filaments intermédiaires.

De nombreuses machines qui marchent sur l'ADN comme l'ARN polymérase ou certains hélicases sont des moteurs.

2. Structure des protéines motrices

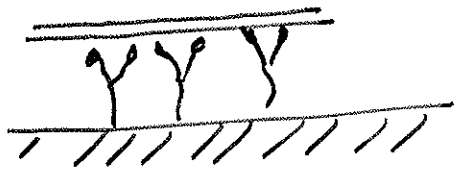


Les têtes fixent l'ATP qui ensuite est hydrolysé
Les queues des myosines peuvent s'associer pour former un filament
comme dans le muscle.

3. Test de motilité ou test de billes.

Les deux méthodes "classiques" d'étude de moteurs moléculaires sont le test de motilité ou le test de billes.

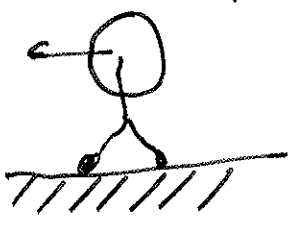
Motilité



Les moteurs sont fixés sur un substrat et un

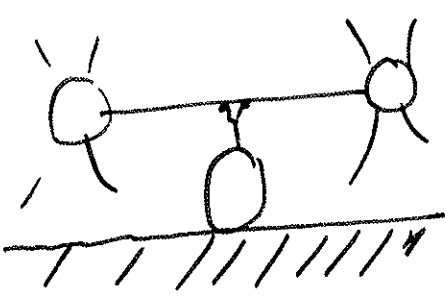
microtubule est déposé sur ce substrat traité. On mesure la vitesse du filament.

Billes



On attache des moteurs aux billes (1 par bille) et on mesure

la vitesse éventuellement en fonction de la force appliquée par exemple avec des pinces optiques



On peut aussi faire la même à l'aveugle et mesurer la force en si le moteur n'est pas présent.

Application: neuve du ps de molé, exemple de la hirésie. (11)

Le "rotary assay" fait intervenir une assemblée de molé, c'est un effet collectif. Par contre le test de belle est un effet individuel.

4 - Processivité

Un molé est processif si il reste accolé à un filament λ sans ps. Les hirésies sur les microtubules sont processives, ce qui permet le test de belle.

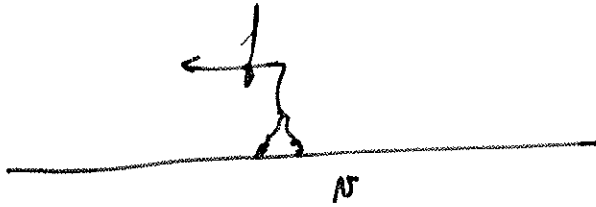
Les myosines classiques ne sont pas processives: une tête de myosine fait un ps et se décroche de l'actine: λ sans myosines accolés à un filament permet permettre un mouvement du filament.

On appelle "duty ratio" le rapport $r = \frac{t_{on}}{t_{on} + t_{off}}$ où t_{on} est le temps pendant lequel le molé est accolé au filament et t_{off} celui pendant lequel il est détaché.

Les hirésines sont processives donc $R \geq 0,5$ pour qu'il y ait au moins une tête accolée au microtubule. La hirésie est processive sur une longueur de 99 nm. jusqu'à débiter du filament.

Les myosines ne sont pas processives. Leur duty ratio est $R = 0,05 - 0,02$. Il faut $N = \frac{1}{R}$ myosines ^{lées} pour qu'il y en ait au moins une accolée. Dans les muscles, il y a de l'ordre de 300 myosines liées pour faire un "filament épais".

5. Thermodynamique de moteurs moléculaires.



La force chimique du moteur est $\Delta\mu = \mu_{ATP} - \mu_{ADP} - \mu_P$, qui est la différence de potentiel chimique associé à l'hydrolyse de l'ATP. A l'équilibre thermodynamique $\Delta\mu = 0$. La cellule maintient un $\Delta\mu$ fini en produisant de l'ATP.

Le flux conjugué à $\Delta\mu$ est le nombre de molécules d'ATP consommées par unité de temps. Le flux conjugué à f est v .

Au voisinage de l'équilibre a écrit des relations d'Onsager

$$N = \lambda_{11} f + \lambda_{12} \Delta\mu$$

$$v = \lambda_{21} f + \lambda_{22} \Delta\mu$$

L'énergie totale ~~consommée~~ ^{changée} est

$$W = \Delta\mu N + \int v dt. \text{ elle a une contribution}$$

chimique et une contribution mécanique et a doit avoir $W > 0$ donc $\lambda_{11}, \lambda_{22} > 0$ et

$$\lambda_{11}\lambda_{22} - \lambda_{12}^2 > 0$$

Les relations d'Onsager impliquent que les coefficients croisés sont égaux $\lambda_{12} = \lambda_{21}$

La protéine motrice marche comme un moteur si $\Delta\mu > 0$ elle reçoit de l'énergie chimique et $f > 0$ elle fournit du travail. Si l'ATP est en excès $\Delta\mu > 0$ et

Le rendement est $\eta = -\frac{f v}{r \Delta \mu}$ $0 < \eta \leq 1$ mais le moteur est isotherme. Il ne

satisfait pas le 2^{ème} principe car c'est en système hors équilibre. Le rendement peut être

très grand $\eta \geq 80\%$ pour l'ATP synthase.

La force d'arrêt du moteur est celle pour laquelle $v = 0 \Rightarrow f_s = -\frac{\lambda_{12}}{\lambda_{11}} \Delta \mu$

III Système à plusieurs états et transition entre états

Une des manières de modéliser les moteurs moléculaires est de supposer qu'ils possèdent

un certain nombre d'états distincts et d'écrire des équations cinétiques pour des transitions

entre ces états. La transition entre les états correspond à une réaction chimique ou à un change-

ment de conformation de la protéine. C'est le modèle classique du "hard over hand" pour les

kinésines (expériences de Selvin) ou de "Powerstroke" pour la myosine

Le modèle le plus simple pour une tête de kinésine à 3 états



On écrit des réactions de cinétique chimique

$$\frac{d[M \cdot ADP \cdot P]}{dt} = k_1 [M] [T] \overset{ATP}{\leftarrow} - k_{-1} [M \cdot ADP \cdot P] - k_2 [M \cdot ADP \cdot P]$$

$$\frac{d[M \cdot P]}{dt} = k_2 [M \cdot ADP \cdot P] - k_3 [M \cdot P]$$

En supposant que les densités de [M.D.P] et [M.P] sont constantes (stationnaires) (14)

$$[M.D.P] = \frac{k_1 [M][T]}{k_2 + k_{-1}} \quad [M.P] = \frac{k_2}{k_3} [M.D.P] = \frac{k_1 k_2}{k_3 (k_2 + k_{-1})} [M][T]$$

On écrit la conservation du nombre de molécules

$$[M_t] = [M] + \left(1 + \frac{k_2}{k_3}\right) [M.D.P] = [M] \left(1 + \frac{[T]}{K_m}\right) \text{ ou la concentration}$$

Critique en [ATP] est $V_m = \frac{1}{\left(1 + \frac{k_2}{k_3}\right) \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}}} = \frac{k_3 (k_2 + k_{-1})}{k_1 (k_2 + k_3)}$

On trouve ainsi $\frac{d[M]}{dt} = k_{ATPase} \frac{[M_t]}{1 + \frac{[T]}{K_m}} - k_{ATPase} = \frac{k_1 k_2}{k_2 + k_{-1}} \frac{[M][T]}{1 + \frac{[T]}{K_m}} - k_{ATPase}$

k_{ATPase} est la constante catalytique et la vitesse du moteur est

$N = k_{ATPase} \delta$ δ état le pas.

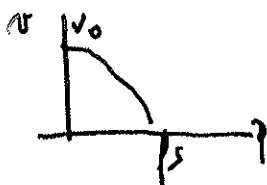
Pour prendre en compte une face extérieure on écrit $k_i = k_{i0} e^{-\int \delta_i / kT}$ et k_{-1}

indépendant de \int (comme pour les microtubules). $\delta_1 = \delta_2 = 1 \text{ nm}$ $\delta_3 = 6 \text{ nm}$ ($\delta = \delta_1 + \delta_2 + \delta_3 = 8 \text{ nm}$ pas du moteur) $k_{10} = 100 \mu\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ $k_{-1} = 3000 \text{ s}^{-1}$ $k_{20} = 10^5 \text{ s}^{-1}$ $k_{30} = 5000 \text{ s}^{-1}$

On peut ainsi calculer la relative face vitesse du moteur pour la concentration d'ATP dans la cellule 1 mM . La vitesse vers l'avant est $N_0 = 0,8 \text{ pas/s}$ et la face d'arrêt 5 pas/s .

Fig Dans ces modèles il est difficile de savoir combien de niveaux il faut considérer.

On sait mathématiquement résoudre pour N moteurs (Derrida, Fischer)

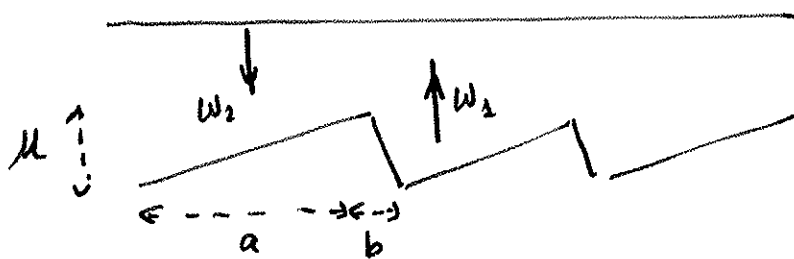


IV Modèles à 2 niveaux.

Un autre modèle consiste à considérer le mouvement du moteur comme un mouvement Brownien redéfini: le moteur ayant 2 niveaux internes. Ces modèles reprennent des idées de Feynmann (cliquet thermique) et ont été initiés par Ajdari Prost et Jülicher.

1. Principe du cliquet thermique

L'idée est de considérer que le moteur a 2 états. Un état faiblement lié au filament et un état fortement lié. Dans chacun de ces états le moteur voit des potentiels différents W_1 et W_2 . W_2 est pratiquement plat et W_1 a la période et la pente du filament: il n'est pas symétrique



la période est $l = a + b$

Il y a un taux de transition w_1 à partir de l'état faiblement lié que nous considérons indépendant de la pente et un taux d'excitation $w_2(x)$ depuis l'état fortement lié. Ce taux dépend de la concentration en ATP (de $\Delta\mu$)

Si une transition vers l'état excité se fait au minimum, le moteur marche dresse sur la distance $a = \sqrt{2DE}$ et il a parcouru la distance $\sqrt{\frac{2D}{w_2}} = x$ au moment où il se

désexcité. Si il va vers la droite il revient ensuite à son point de départ. (16)

Si il va vers la gauche, il revient à son point de départ si $a < a$ et il descend le potentiel vers la gauche si $a > a$ et se déplace de $a+b$. La valeur optimale de w_2 est $\sqrt{\frac{2D}{w_2}} = a$ soit $w_2^* = \frac{2D}{a^2}$. Il y a un mouvement macroscopique vers la gauche (compensé à la diffusion).

Si le moteur revient dans l'état fondamental au sommet du potentiel il est soumis à une force $\frac{\mu}{b}$ et sa vitesse est $v_3 = \frac{\mu}{5b}$. Le temps pour parcourir la période est $t_3 = \frac{5b^2}{\mu}$.

Il a cependant une probabilité de réexcitation après le temps w_1^{-1} . Si la probabilité est uniforme le moteur est optimal si $w_1^{-1} = 1$, soit $w_3 = \frac{\mu}{5b^2}$. Cependant, un modèle plus réaliste consiste à écrire que l'excitation est localisée au minimum du potentiel. Cela correspond à l'idée que l'hydrolyse de l'ATP se fait dans une conformation donnée.

La vitesse du moteur est $v = \frac{a+b}{t_1 + w_2^{-1}} \mu = \frac{a+b}{\frac{5b^2}{\mu} + w_2^{-1}} \mu$ où μ est la probabilité que le moteur revienne pas à son point de départ

Si on ajoute une force opposée au mouvement. La force est plus importante dans l'état excité si $\frac{fa}{kT} < 1$. La vitesse dans l'état fondamental est $v_1 = \frac{1}{5} \left(\frac{\mu}{b} - f \right)$ et $t_1 = \frac{5b^2}{\mu - fb}$. Cela donne une vitesse du moteur

$$v = \frac{a+b}{\omega_1' + \frac{5b^2}{\mu \cdot f b}} \mu(f) \quad \mu(f) \text{ décroît avec } f.$$

la face d'arrêt est soit $f = \frac{\mu}{b}$ soit $f = \frac{hT}{a}$

2. Equations de Fokker Planck.

On appelle $P_1(x, t)$ la probabilité que le moteur soit dans l'état 1 et $P_2(x, t)$ la probabilité qu'il soit dans l'état 2

$$\text{Les courants de probabilité sont } j_1 = -D \frac{\partial P_1}{\partial x} + \frac{1}{5} \left(-\frac{\partial W_1}{\partial x} + f \right) P_1$$

$$= -D \left[\frac{\partial P_1}{\partial x} + \frac{P_1}{hT} \left(\frac{\partial W_1}{\partial x} - f \right) \right]$$

$$j_2 = -D \left[\frac{\partial P_2}{\partial x} + \frac{P_2}{hT} \left(\frac{\partial W_2}{\partial x} - f \right) \right]$$

L'équation de Fokker Planck associée est

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial P_1}{\partial t} + \frac{\partial j_1}{\partial x} = -\omega_1(x) P_1 + \omega_2(x) P_2 \\ \frac{\partial P_2}{\partial t} + \frac{\partial j_2}{\partial x} = +\omega_1(x) P_1 - \omega_2(x) P_2 \end{array} \right.$$

Rq Ces équations conservent le nombre de moteurs. La vitesse moyenne est

$$v = \frac{1}{\int_0^e dx (P_1 + P_2)} \int_0^e (j_1 + j_2) dx$$

3. Equilibre thermodynamique

A l'équilibre thermodynamique $P_1(x) = p e^{-W_1/kT}$ et $P_2(x) = p e^{-W_2/kT}$

Les deux courants sont nuls et il n'y a états stationnaire que si

$$w_1 P_1 = w_2 P_2 \quad (\text{bilan détaillé})$$

A l'équilibre thermodynamique on doit donc avoir $w_1 = w(x) e^{w_1/kT}$
 $w_2 = w(x) e^{w_2/kT}$

En présence d'ATP on va écrire $w_1 = \alpha(x) e^{w_1/kT} [w(x) + \alpha(x) e^{\mu_{ATP}/kT}]$
(L'énergie est $w_1 + \mu_{ATP}$)
Transition d'équilibre Transition hors équilibre

$$w_2 = e^{w_2/kT} [w(x) + \alpha(x) e^{(\mu_{ADP} + \mu_P)/kT}]$$

Si on pose $w_1(x) = w_2(x) e^{(w_1 - w_2)/kT} + \Omega(x)$

$$\Omega(x) = e^{w_1/kT} \alpha(x) \left[e^{\mu_{ATP}/kT} - e^{\frac{\mu_{ADP} + \mu_P}{kT}} \right] = \alpha(x) e^{\frac{w_1 + \mu_{ADP} + \mu_P}{kT}} \left(e^{\frac{\Delta\mu}{kT}} - 1 \right)$$

$\Omega(x)$ caractérise la transition induite par l'ATP et s'annule si le système est à l'équilibre $\Delta\mu = 0$ dans ce cas, il n'y a pas de mouvement. En linéaire, on retrouve les lois linéaires écrites avant mais le cas intéressant est le cas non-linéaire.

4. Vitesse et dispersion

A temp long, on peut chercher les solutions des équations de Fokker-Planck sous la forme

$$P_i(x) = g_i\left(\frac{x}{l}\right) e^{-\frac{(x - vt)^2}{4 D_0 t / l^2}} \frac{1}{(4\pi D_0 t / l^2)^{1/2}} \quad \text{et on normalise par } \int_0^l (g_1 + g_2) dx = 1$$

g_i est une fonction périodique de période l .

$$\text{La vitesse est obtenue par } \langle v \rangle = \int_0^l \left[g_1 \left(-\frac{\partial w_1}{\partial x} \right) + g_2 \left(-\frac{\partial w_2}{\partial x} \right) \right] dx$$

La force de friction équilibre la force moyenne due au filament.

Si le filament est symétrique g est symétrique $\frac{\partial W}{\partial x}$ est antisymétrique et (19)

$N=0$. Pour que le moteur marche :

- Il faut des fluctuations thermiques
- Il faut qu'il n'y ait pas d'équilibre thermodynamique
- Il faut un filament polarisé

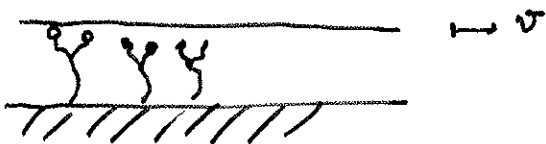
5. Choix du potentiel

Ce que nous avons discuté est valable pour les moteurs à 1 tête. Pour les moteurs à 2 têtes on peut choisir le potentiel



Avec ce potentiel il n'y a pas besoin de fluctuations thermiques : pour la vitesse il y a toujours une tête liée

V Propriétés collectives des moteurs moléculaires



1. Friction et relation force vitesse

On commence par considérer que les moteurs ne consomment pas d'ATP ils sont passifs. Ils s'accrochent avec en taux k_{on} et se décrochent avec en taux k_{off}

Leur duty ratio est $n = \frac{h_{off}}{h_{off} + h_{on}} = \frac{h_{on}}{h_{on} + h_{off}}$

En moyenne il y a une fraction n de moteurs accrochés (et $1-n$ décrochés)

S.6 filaret avance les queues de moteurs sont étirées. Nous allons supposer que ce sont des

ressorts de raideur K . Les moteurs se détachent de manière stochastique et la probabilité

qu'ils se décrochent à un instant t est $\sim e^{-h_{off} t}$. La probabilité qu'ils se détachent après

avoir été étirés de x est $p(x) = \alpha e^{-\frac{h_{off} x}{v}}$ la normalisation impose que $\alpha = \frac{h_{off}}{v}$

L'énergie élastique moyenne est $\frac{1}{2} K \langle x^2 \rangle = \frac{1}{2} K \int_0^{+\infty} p(x) x^2 dx = \frac{1}{2} \left(\frac{N}{h_{off}} \right)^2 \frac{1}{2} K$.

L'énergie dissipée par unité de temps est

$$N = \Gamma N \cdot h_{off} \cdot \frac{1}{2} K \langle x^2 \rangle = \frac{\Gamma N v^2 K}{h_{off}}$$

Il y a donc une friction effective $\tilde{\zeta} = \frac{N v^2 K}{h_{off}}$.

Supposons maintenant que l'a est juste à la face d'arrêt et que chaque moteur accroché

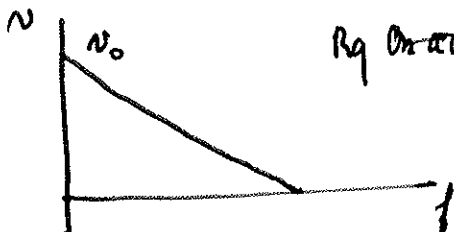
est déformé de δ . La force totale due aux moteurs est $N \cdot K \delta = f_m = \tilde{\zeta} h_{off} \delta$

Quand le filaret avance à une vitesse v l'équilibre des forces sur le filaret s'écrit en

incluant sa friction visqueuse ζ

$$-(\zeta + \tilde{\zeta})v + f_m = 0 \Rightarrow$$

soit $v = \frac{h_0 \hbar \gamma \delta}{(S + \hbar \gamma)} - \frac{f}{(S + \hbar \gamma)}$



Rq On a ~~changé~~ $f' = -f$

(2)

vitesses à force nulle $v_0 = \frac{h_0 \hbar \delta}{1 + \frac{\gamma}{\omega_0}} = \frac{h_0 \hbar \delta}{1 + h_0 \hbar \Gamma}$ où le temps de relaxation est

$\tau = \frac{\gamma}{N \hbar \omega_0} = \frac{\gamma}{N} \frac{h_0 \hbar \hbar \omega_0}{\hbar \omega_0} = \frac{1}{N}$. Si la friction usqueuse est négligeable

$v_0 = h_0 \hbar \delta$

2. Modèle à 2 états

On va à nouveau utiliser le modèle à 2 états. Nous allons normaliser la probabilité de faire

à ce que $\int_0^L (P_1 + P_2) = 1$. Si les noyaux sont répartis au hasard $P_1 + P_2$ est constant

et $P_1 + P_2 = \frac{1}{L}$. Le taux d'excitation ω_1 est localisé autour du minimum et ω_2 est global

On va considérer un potentiel symétrique



Dans cette

situation un noyau reste le "marché" pas, il diffuse. On suppose aussi que les noyaux sont égaux

et attachés $H = +L$. On peut aussi régler les fluctuations thermiques $D=0$ pour que

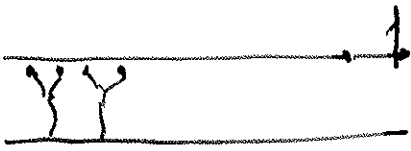
f_i p.v. Les équations de Fokker-Planck s'écrivent

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} f_1 = \omega_1 P_1 - \omega_2 P_2$$

ω_2 est uniforme et ω_1 localisé au minimum du

$$\frac{\partial P_2}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} f_2 = -\omega_1 P_1 + \omega_2 P_2$$

potentiel



$f = 5v + \int m \infty$ $f = 5v - \int m$ $\int m$ est la force des noeurs.

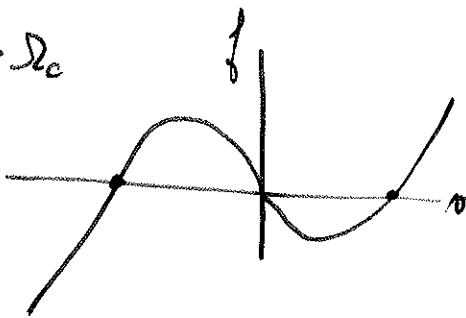
A partir des equations de Fokker Planck on peut calculer $\int m$ en developpant au premier ordre

$\int m = a v - b v^3$ ou a est proportionnel à $\Omega = \omega_1 \langle \sigma \rangle$ au minimum
 $a = \alpha \Omega$ Ω depend de la concentration en ATP

$f = (5 - \alpha \Omega) v + b v^3$

Si $\alpha \Omega < 5$ $\Omega < \Omega_c$ si $f > 0$, $v > 0$ pas de mouvement.

Si $\Omega > \Omega_c$



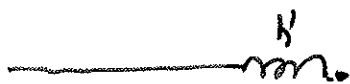
Il y a mouvement si $f > 0$ et si le filament est symétrique.

Il y a donc une transition de phase dynamique si $\Omega = \Omega_c$ $v = \pm \sqrt{\frac{\Omega - \Omega_c}{\Omega_c}}$. C'est

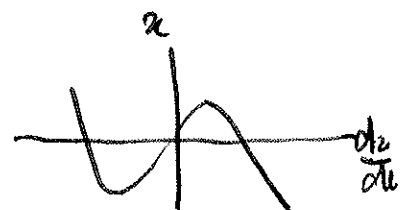
très analogue à ce théorème de Landau. Cette transition ne produit pas une concentration en ATP critique

Rq: Hysteresis

Dilatation



$f = -Hx$ $v = \frac{dx}{dt}$



- Détachement des actines
- moule des myosines

3. Fonctionnement des muscles.

Structure des muscles : la fibre musculaire est une cellule unique qui contient plusieurs myofibrilles de diamètre 50 µm. Elle contient des microfibrilles de diamètre 1 à 2 µm qui sont organisées en sarcomères de 2.2 µm de long.

- Le disque Z est formé de protéines α-actinine et CapZ

- La titine est une "polyère élastique" qui débouche ses deux extrémités sur les disques Z : agit comme un ressort.

- La nébuline contrôle la longueur des filaments d'actine qui sont couplés

Déclenchement de muscle (contraction) : elle est provoquée par un nerf moteur qui crée un potentiel de rebond sur tous les sarcomères. Cela déclenche un afflux de Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique. L'excitation de tous les sarcomères et toutes les microfibrilles se fait sur 10^{-3} s.

Retour à l'équilibre : sur des temps de 30 ms. Les Ca^{2+} ATPases pompent le calcium à l'extérieur de la cellule.

Au repos : les myosines n'ont pas accès à l'actine à cause des troponomyosines qui sont complexées sur l'actine. L'afflux d'ion calcium provoque un changement de conformation d'une autre protéine la tropine qui induit un changement de conformation des troponomyosines et active les

myosines

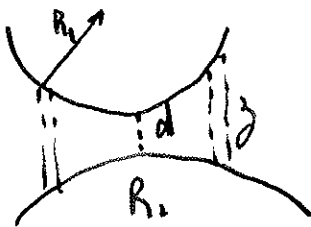
Interactions dans les cellules

(1)

Le but de ce chapitre n'est pas de discuter les interactions entre molécules individuelles mais plutôt les interactions entre "objets gros" de taille colloïdale : vésicules, endosomes, membranes, macromolécules... Israelachvili "Intermolecular and Surface forces"

I. Approximation de Derjaguine

On peut très souvent à courte distance se ramener pour l'interaction entre deux objets colloïdaux se ramener à l'interaction entre deux surfaces planes ou utiliser l'approche due à Derjaguine. Exemple interaction entre deux sphères



On suppose que seule les éléments en vis à vis interagissent et on calcule la force $F(d)$ en connaissant la force par unité de surface entre 2 surfaces planes

$$F(D) = \int 2\pi r dr f(z) \quad \text{la distance est } z = d + \frac{r^2}{2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right)$$
$$\text{soit } dz = r dr \frac{(R_1 + R_2)}{R_1 R_2}$$

$$\text{Ce qui donne } \frac{R_1 + R_2}{2\pi R_1 R_2} F(d) = \int_d^\infty dz f(z)$$

Si on introduit l'énergie par unité de surface entre 2 surfaces planes $W(d) = -\frac{dW}{dd}$ et

F(d) $\frac{R_1 + R_2}{2\pi R_1 R_2} = W(d)$ En mesurant la force on mesure l'énergie entre 2 surfaces planes (2)

Rq Mesure de force. En utilisant cette propriété on peut se contenter de mesurer l'interaction entre 2 objets macroscopiques : billes collées à un AFM
Machine de force de surface

~~A grande distance d'interaction est en $1/r^6$ d'interaction est en $1/r^3$ (à la vitesse c)~~

II Interactions de Van der Waals

1. Interactions entre molécules

L'interaction entre 2 molécules de type Van der Waals est attractive et décroît en $\frac{1}{r^6}$

$$U(r) = -\frac{\beta}{r^6}$$

Elle est due aux interactions dipolaires et aux fluctuations de dipôle

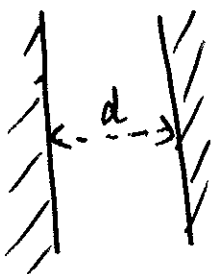
- molécules avec un dipôle permanent \curvearrowright rotation du dipôle $\alpha = \frac{\beta}{3kT}$
- molécules non polaires polarisabilité fluctuante quadratique

Dans tous les cas l'interaction de Van der Waals est associée à une fluctuation du champ

électromagnétique

A grande distance l'interaction est en $1/r^7$ (propagata à la vitesse c)

2. Interaction entre surfaces



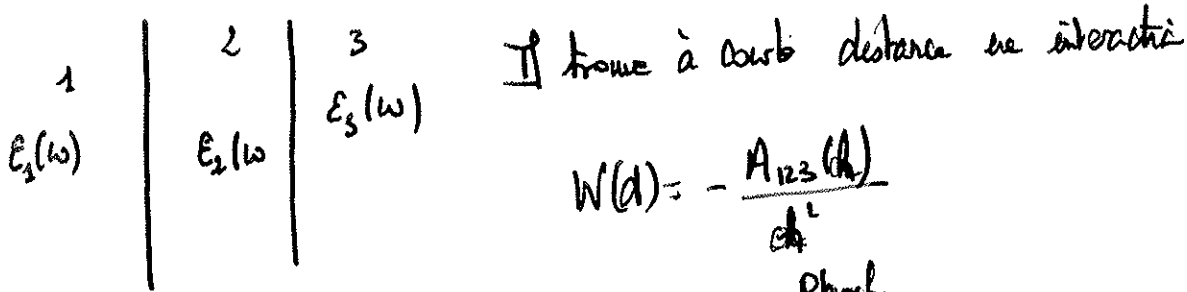
Somme des interactions de paires : interaction par unité de surface

$$W(d) = -\frac{A}{12\pi d^2}$$

$A = \pi^2 \beta^2 p_1 p_2$ est la constante de Hamaker

3. Théorie de Lifshitz

Lifshitz a repris la théorie des forces de Van der Waals en considérant les fluctuations du champ électromagnétique dans la géométrie miroir



$$W(d) = - \frac{A_{123}(d)}{d^2}$$

où $A_{123} = \frac{3}{4} kT \frac{(\epsilon_1 - \epsilon_2)(\epsilon_3 - \epsilon_2)}{\epsilon_1 + \epsilon_2} + \frac{3\hbar}{4\pi} \int_{\nu_2}^{\nu_3} \frac{\epsilon_1(i\nu) - \epsilon_2(i\nu)}{\epsilon_1(i\nu) + \epsilon_2(i\nu)} \frac{\epsilon_3(i\nu) - \epsilon_2(i\nu)}{\epsilon_3(i\nu) + \epsilon_2(i\nu)} d\nu$

Planck

où $\nu_2 = 2\pi kT/\hbar$

Rq : - II ça sera toujours attractive si les objets 1 et 3 sont identique si le milieu 2 est le vide

- La force de Van der Waals peut être répulsive si $\epsilon_3 < \epsilon_2 < \epsilon_1$

- On peut calculer l'interaction de Van der Waals si on connaît les constantes diélectriques (moyennant un prolongement analytique)

Rq : Effet Casimir, même effet entre deux surfaces métalliques

III Interactions électrostatiques

1. Potentiel électrostatique au voisinage d'une membrane chargée



sol +
contour

charge σ de la membrane. En l'absence de ions en solution

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon}$$

Loi de la membrane densité n_2 de sel par unité de volume

Mais: au voisinage de la paroi il y a plus d'ions positifs que d'ions négatifs (4)

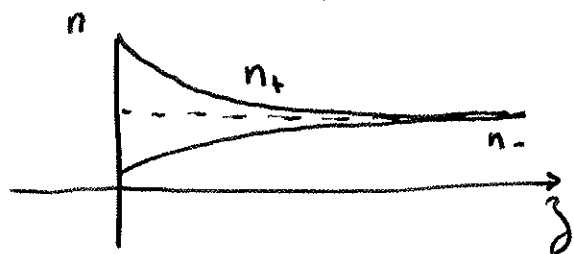
à une distance z , à cause du théorème de Gauss le champ est $\frac{\sigma(z)}{\epsilon}$
 où $|\sigma(z)| < |\sigma|$ $\sigma(z)$ est la charge totale à gauche du plan z

Le potentiel et le champ électrostatiques sont réduits à cause de cet effet de polarisation.

On appelle $n_+(z)$ la densité d'ions positifs. Un ion positif a une énergie $\frac{e\psi(z)}{kT}$ où ψ est le potentiel électrostatique $n_+(z) = n e^{-\frac{e\psi}{kT}}$ et $n_-(z) = n e^{\frac{e\psi}{kT}}$

Rq Il y a la même approximation de champ moyen.

La densité de charge est $\rho_z = n_+e - n_-e = -2ne \sinh\left(\frac{e\psi}{kT}\right)$



L'équation qui donne le potentiel est

l'équation de Poisson $\nabla^2\psi = -\frac{\rho_z}{\epsilon}$. Cela donne l'équation de Poisson Boltzmann

$\frac{d^2\psi}{dz^2} = \frac{2ne}{\epsilon} \sinh\left(\frac{e\psi}{kT}\right)$ ou en introduisant un potentiel sans dimension $\varphi = \frac{e\psi}{kT}$

$\frac{d^2\varphi}{dz^2} = \frac{2ne^2}{\epsilon kT} \sinh\varphi$. Cela définit une longueur $\frac{1}{k}$ avec $k^2 = \frac{2ne^2}{\epsilon kT}$

$\frac{1}{k}$ est la longueur de Debye. $l_D = \frac{e^2}{4\pi\epsilon kT}$ est une longueur (Bjerrum). C'est la distance

à laquelle l'interaction entre 2 charges est kT $l_D = 0,7 \text{ nm}$

On trouve alors $\kappa^2 = 8n \cdot 10^8$

Si $n = 10^3 \text{ mol/L}$ $1/\kappa = 10 \text{ nm}$ et $1/\kappa \sim \frac{1}{\sqrt{n}}$

On peut résoudre exactement l'équation de Poisson Boltzmann

$$\text{th} \frac{\psi}{4} = \text{th} \frac{\psi_0}{4} e^{-\kappa z}$$

Si z est grand $\psi \rightarrow 0$ $\text{th} \frac{\psi}{4} = \frac{\psi}{4}$ $\psi = 4 \text{th} \frac{e\psi_0}{4kT} e^{-\kappa z}$

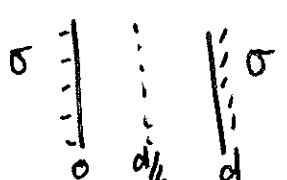
Si $\frac{e\psi_0}{kT}$ est grand donc à forte charge de surface σ $\psi = \frac{4kT}{e} e^{-\kappa z}$. Le potentiel est indépendant de la charge de surface qui le crée à cause du phénomène de condensation: les ions + s'accumulent sur la surface et neutralisent les charges négatives.

Si $\frac{e\psi_0}{kT} \ll 1$ $\psi = \psi_0 e^{-\kappa z}$ Approximation de Debye-Hückel (linéarisations)

On peut relier ψ_0 à la charge de surface $E = -\frac{\partial \psi}{\partial z} \Big|_{z=0} = \frac{\sigma}{\epsilon}$ $\psi = \frac{\sigma}{\epsilon \kappa} e^{-\kappa z}$

On peut donc ajuster la portée des interactions électrostatiques en ajoutant ou retirant du sel (applications en cuisine). Dans une cellule $n = 1,5 \cdot 10^3 \text{ mol/L}$ $1/\kappa$ la longueur de Debye est très courte $\sim 1 \text{ nm}$. Les interactions électrostatiques sont à courte portée.

2. Interactions entre deux surfaces



On suppose les surfaces loins l'une de l'autre. Au milieu $z = \frac{d}{2}$ $d > \kappa^{-1}$

le champ est nul $\frac{\partial \psi}{\partial z} = 0$ et le potentiel est faible. En première approximation

c'est la somme des deux potentiels créés par les deux surfaces $\psi(d/2)$. $\psi_1 + \psi_2 =$

$$\psi_1(d/2) = \frac{q}{4\pi\epsilon} \frac{4n}{4kT} e^{-\kappa d/2}$$

Si on coupe par un plan à la coordonnée z la pression est la somme de la pression osmotique des ions et de la pression électrostatique

$$P(z) = kT(n_+ + n_-) - \frac{1}{2} \epsilon E^2$$

Rq $\frac{dP(z)}{dz} = 0$ car il y a équilibre mécanique $P = 2n kT \operatorname{ch} \frac{e\psi}{kT} - \frac{1}{2} \epsilon \left(\frac{\partial \psi}{\partial z}\right)^2$

$$\frac{dP}{dz} = 2n kT e \frac{\partial \psi}{\partial z} \operatorname{sh} \frac{e\psi}{kT} - \epsilon \frac{\partial \psi}{\partial z} \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} = \epsilon \frac{\partial \psi}{\partial z} \left[\frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} - \frac{2ne}{\epsilon} \frac{\operatorname{sh} e\psi}{kT} \right] = 0$$

si $z = d/2$ $P(d/2) = 2n kT \operatorname{ch} \frac{e\psi}{kT} (d/2)$. Pour avoir la face entre les

deux surfaces, il faut retrancher la pression extérieure $P_{ex} = 2n kT$

Soit une face par unité de surface $F(d) = 2n kT \left[\operatorname{ch} \frac{e\psi}{kT} - 1 \right] = \frac{ne^2 \psi^2}{kT}$ ou

$$F(d) = 64 n kT \operatorname{th}^2 \frac{e\psi_0}{4kT} e^{-\kappa d}$$

La portée de la face est la longueur de Debye $1/\kappa$

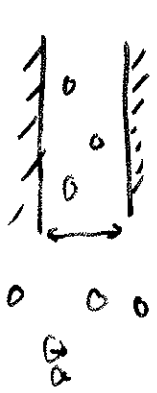
La face est d'origine purement entropique, en rapprochant les 2 surfaces, on comprime les couples de contre ions. L'électrostatique impose la face de la densité d'ions et

l'électroneutralité

Si les charges de surfaces sont élevées la face est indépendante de la charge.

IV Interactions de déplétion

La cellule est un milieu très encombré avec des objets de toute la taille. Le mélange d'objets de tailles différentes conduit dès à des interactions d'origine purement entropiques, les interactions de déplétion. On considère 2 grosses particules dans une solution de petites particules



de densité c et de rayon a .
 Si la distance d entre les grosses particules est plus grande que le diamètre des petites particules, les petites particules peuvent être entre les grosses et il n'y a pas de force (gaz dans une géométrie confinée)

Si $d < 2a$ il n'y a pas de petites particules dans l'espace et rien se résiste à la pression extérieure: il y a donc une force attractive par unité de surface

$f(d) = - \frac{\partial \Pi(c)}{\partial d} = - c kT$. L'énergie par unité de surface associée est

$w(d) = c kT (d - 2a)$ On peut appliquer le formalisme de

Derjaguine et la force entre deux particules sphériques de rayon R est

$F(d) = \frac{2\pi R_1 R_2}{R_1 + R_2} w(d) = \frac{2\pi R c kT}{1} (d - 2a)$ Soit une énergie d'interaction entre

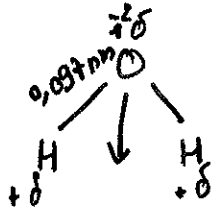
2 sphères $E(d) = \pi R c kT \left[-\frac{d^2}{2} + 2ad - \frac{4a^2}{2} \right]$

L'énergie au contact (adhésion) est $E(d=0) = -\frac{2\pi R c kT a^2}{1}$

- Cette interaction de déplétion est à courte portée mais suffisante pour créer des précipitations
- les petites particules peuvent être des polymères ou...

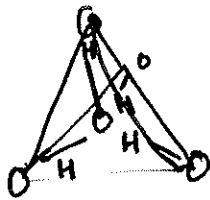
1. Liens hydrogènes

La molécule d'eau est polaire



chaque molécule porte un dipôle

Dans la glace les molécules d'eau forment un réseau tétraédrique

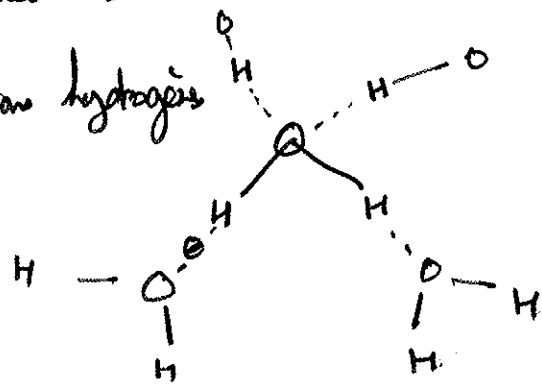


chaque molécule d'eau étant associée à 4 voisines par des liaisons hydrogènes

La liaison hydrogène est à courte portée

0,177 nm

son énergie est de 3 kT



durée de vie courte (10⁻¹⁰ s ?)

En phase liquide les molécules d'eau restent partiellement ordonnées et forment un réseau de

liaisons hydrogènes : chaque oxygène est connecté en moyenne à 3,5 autres oxygène

Rq: c'est les liaisons hydrogènes qui expliquent les propriétés "anormales" de l'eau.

2. Dissolution de molécules dans l'eau

- Molécules polaires : certaines molécules polaires peuvent faire des liaisons hydrogènes avec l'eau et sont stables
- Les molécules apolaires ne peuvent pas faire de liaisons hydrogènes cela conduit à l'effet
 - rupture de certaines liaisons hydrogènes coût E
 - formation d'un cage par les molécules d'eau autour du soluté mais cela a un coût

entropique $-\Delta S$ (entropie abaisse) $\Delta S > 0$ (collaté)

(9)

Le coût total en énergie libre pour dissoudre une molécule apolaire est $E + T\Delta S$

Si il est trop grand il y a séparation de phase du soluté. Cela peut se produire en augmentant la température : on favorise le mélange à haut T

3. Interactions hydrophobes

Si on met deux objets apolaires en solution dans l'eau, ils perturbent le ~~réseau~~ réseau de liaisons hydrogènes et cela conduit à des interactions attractives qui à courtes distances sont plus importantes que les forces de Van der Waals

- Portée de ces interactions qq nm?

- Ce sont ces interactions hydrophobes qui sont importantes par exemple pour le

repliement de protéines.

Physique Statistique des membranes

①

I. Énergie de courbure d'une membrane. Hamiltonien de Helfrich

1. Énergie de courbure


On va considérer une membrane (plane) comme une plaque au sens mécanique du tenseur et considérer son énergie mécanique. En l'absence de tension cette énergie est due à la

courbure locale H $E_s = \int ds \frac{1}{2} K H^2$ Rq Nous considérons une membrane symétrique qui n'a pas de courbure spontanée

K est le module de courbure $K = E d^3$ où E est le module de cisaillement.

K est homogène à une énergie et pour le mica $K \approx 10^6 \text{ kT} \approx 4 \cdot 10^{-20} \text{ J}$

Rq Une surface a 2 courbures principales dans des directions perpendiculaires


$$\zeta = \frac{1}{2} \left(\frac{z^2}{2R_1} + \frac{y^2}{2R_2} \right) \quad H = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2}$$

R_1 et R_2 peuvent être de signes opposés (celle de cheval)
 sphère $R_1 = R_2 = R$
 cylindre $R_1 = R$ $R_2 \rightarrow \pm \infty$

Pour une surface faiblement adhésive $H = -\nabla^2 u$ 

cela nécessite que $|\nabla u| \ll 1$

← / → Si F est l'énergie libre de la membrane contenant N

molécules $\gamma = \left. \frac{\partial F}{\partial A} \right|_N$

Si la membrane est libre au bord $\gamma = 0$ $\frac{\partial F}{\partial A} = 0$. Cela définit l'aire par molécule

a_0 ou la densité de surface $\sigma_0 = \frac{1}{a_0}$. En général les tensions sont faibles et $\sigma \approx \sigma_0$

Si on définit l'énergie par unité de surface $g = F/A$ $\gamma = -\sigma^2 \frac{\partial g / \sigma}{\partial \sigma}$

Pour les vésicules la tension γ varie entre 10^{-5} et 10^{-3} N/m. Si la tension est faible quand la vésicule explose.

La tension varie avec la densité de molécules $\gamma = k_s \left(\frac{A - A_0}{A_0} \right) \approx -k_s \left(\frac{\sigma - \sigma_0}{\sigma_0} \right)$

Si on change l'aire totale de la membrane $\gamma = k_s \frac{A - A_0}{A_0} = k_s \frac{\Delta A}{A}$ où A_0 est

l'aire pour laquelle la tension est nulle

Pour des vésicules nouvelles $k_s = 10^{-3} \rightarrow 3 \cdot 10^{-2}$ N/m ce qui est grand par rapport à la tension.

Nous avons déjà vu que l'on peut changer la tension d'une vésicule en créant une différence

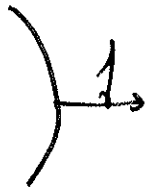
de pression osmotique (pas regard à l'intérieur)

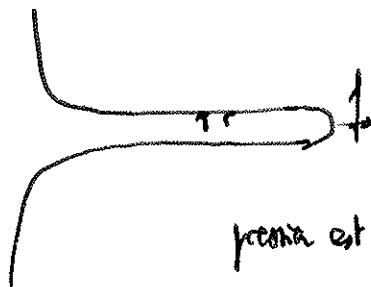
3. Hamiltonien de Helfrich

Helfrich propose d'écrire que l'énergie de la membrane est la somme de l'énergie de courbure et de l'énergie de tension.

$$H = \int ds \left[\gamma + \frac{1}{2} K H^2 \right]$$

II Tubes de membrane

 On applique une force localisée sur une section et on ignore les fluctuations thermiques. Il se forme un tube cylindrique

 Pour une section de grand rayon, la différence de pression est négligeable entre l'intérieur et l'extérieur

L'énergie libre du tube est $F = 2\pi\gamma rL + \frac{1}{2} K \frac{2\pi L r}{r^2} - fL$

le dernier terme est le travail de la force

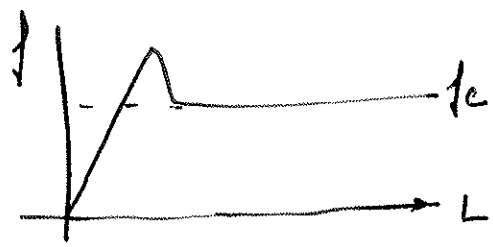
$\frac{1}{L} \frac{\partial F}{\partial r} = 2\pi\gamma - \frac{\pi K}{r^2}$ et à l'équilibre $r = \sqrt{\frac{K}{2\gamma}}$

Si $K = 6 kT$ et $\gamma = 5 \cdot 10^{-5} \text{ N/m}$ $r = 30 \text{ nm}$

L'énergie libre est linéaire en L $F = L(f_c - f)$ $f_c = 2\pi\sqrt{2\gamma K}$


Le tube croît si $f > f_c$ et décroît si $f < f_c$. Pour tirer un tube de longueur L

il faut exercer la force $f_c = 15 \mu N$



III Fluctuations thermiques

1. Amplitude des fluctuations


$$\mathcal{H}_0 = \int dx dy \left[\gamma (\nabla u)^2 + \frac{1}{2} \kappa (\nabla^2 u)^2 \right]$$

Soit
$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_0 + \int dx dy \left[\frac{1}{2} \gamma (\nabla u)^2 + \frac{1}{2} \kappa (\nabla^2 u)^2 \right]$$

On passe aux modes de Fourier $\tilde{u}(\vec{q}) = \int d\vec{r} e^{-i\vec{q}\cdot\vec{r}} \tilde{u}(\vec{r})$ et a utilisa de theorie

de Parseval Plancherel
$$\int \int \vec{q}^* d\vec{r} = \int \int \vec{q} \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2}$$

$$\mathcal{H} = \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} \frac{|\tilde{u}(\vec{q})|^2}{2} (\gamma q^2 + \kappa q^4)$$

Pour faire la physique statistique, on introduit des vecteurs \vec{q} discrets $N \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} = \sum_{\vec{q}}$

$$\mathcal{H} = \sum_{\vec{q}} \frac{1}{2} |\tilde{u}_{\vec{q}}|^2 (\kappa q^4 + \gamma q^2) = \frac{1}{A}$$

On a ainsi une somme d'oscillateurs harmonique couple

$$\langle \tilde{u}(\vec{q}) \tilde{u}^*(\vec{q}') \rangle = \frac{kT A}{\kappa q^4 + \gamma q^2} \quad \text{si } \vec{q} \neq \vec{q}' \quad \langle \tilde{u}(\vec{q}) \tilde{u}(\vec{q}') \rangle = 0 \quad \text{car les oscillateurs}$$

à des \vec{q} différents ne sont pas couplés soit
$$\langle \tilde{u}(\vec{q}) \tilde{u}^*(\vec{q}') \rangle = \delta_{\vec{q}\vec{q}'} \frac{kT A}{\gamma q^2 + \kappa q^4}$$

$$A \delta_{\vec{q}\vec{q}'} = (2\pi)^2 \delta(\vec{q} - \vec{q}') \quad \langle \tilde{u}(\vec{q}) \tilde{u}^*(\vec{q}') \rangle = (2\pi)^2 \delta(\vec{q} - \vec{q}') \frac{kT}{\kappa q^4 + \gamma q^2}$$

On peut calculer l'amplitude des fluctuations

(5)

$$\langle u^2(r) \rangle = \langle u^2(0) \rangle = \left\langle \left| \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} \tilde{u}(\vec{q}) \right|^2 \right\rangle = \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} \frac{d\vec{q}'}{(2\pi)^2} \langle \tilde{u}(\vec{q}) \tilde{u}^*(\vec{q}') \rangle$$

Soit $\langle u^2(r) \rangle = \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} \frac{kT}{Kq^4 + \gamma q^2} = \frac{1}{4\pi} \int_0^{+\infty} \frac{du}{\gamma u + Ku^2}$

on introduit $q_c^2 = \frac{\gamma}{K}$ $\langle u^2 \rangle = \frac{1}{4\pi K q_c^2} \int_0^{+\infty} \left(\frac{1}{u + q_c^2} + \frac{1}{u} \right) du = \frac{1}{4\pi \gamma} \left[\text{Log} \frac{u}{q_c^2 + u} \right]_0^{+\infty}$

ce qui donne $\langle u^2 \rangle = \frac{kT}{4\pi \gamma} \left[\text{Log} \frac{q_{\min}^2 + q_c^2}{q_{\max}^2 + q_c^2} = \text{Log} \frac{q_{\min}^2}{q_{\max}^2} \right]$

Si on considère ce interface fluide $K \rightarrow \infty$ $q_c \rightarrow +\infty$

$\langle u^2 \rangle = \frac{kT}{4\pi \gamma} \text{Log} \frac{q_{\max}}{q_{\min}}$ amplitude de ads capillaires $q_{\max} = \frac{2\pi}{a}$
 $q_{\min} = \text{longueur capillaire}$
 ou $\frac{2\pi}{L}$

Si $\gamma \rightarrow 0$ pour la membrane libre

$$\langle u^2 \rangle = \frac{kT}{4\pi \gamma} \left[\text{Log} \left(\frac{q_{\min}^2 + q_c^2}{q_{\max}^2} \right) = \text{Log} \left(\frac{q_{\max}^2 + q_c^2}{q_{\max}^2} \right) \right]$$

$$= \frac{kT}{4\pi \gamma} \frac{q_c^2}{q_{\max}^2} = \frac{kT}{16\pi^3 K} \quad q_{\min} = \frac{2\pi}{L}$$

Les fluctuations croissent linéairement avec la taille du système et jouent donc un rôle

crucial.

Rq Argument d'échelle. On considère une variété de dimension D . Son énergie de courbure est

$$\mathcal{H} = \int d^D x (\nabla^2 u) \frac{1}{2} K$$

Si on prend une membrane de taille $L \quad \nabla u \sim \frac{u}{L}$ ⑥

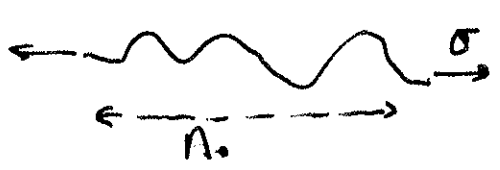
$\mathcal{H} \sim L^D \frac{u^2}{L^4} k$ Si u est due aux fluctuations thermiques $\mathcal{H} \sim kT$ (équipartition de l'énergie)

$$u^2 L^{D-4} \sim \frac{kT}{k} \quad \langle u^2 \rangle \sim \frac{kT}{k} L^{4-D} \sim L^5 \quad \text{S. } \frac{4-D}{2}$$

Si $D=2 \quad \langle u^2 \rangle \sim L^2$ et si $D=1$ (ADM) $\langle u^2 \rangle \sim L^2$ ce qui est la borne

repose (u croît plus vite que L un polymère et les fibres)

2 - Tension d'une membrane ou d'une vesicle, élastique



Membrane de tension σ

A_0 est l'aire projetée. L'aire réelle est A qui

est se constante proportionnelle au nombre de molécules.

$$\text{On va calculer } A - A_0 = \int dx dy \frac{(\nabla u)^2}{2} = \Delta A$$

$$\Delta A = \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} \frac{1}{2} q^2 \langle u^2 \rangle = kT \int \delta(\vec{q} - \vec{q}') \frac{1}{2} q^2 d\vec{q} \frac{kT}{kq^4 + \gamma q^2} d\vec{q}$$

$$\delta(\vec{q} - \vec{q}') \approx \frac{A_0}{4\pi^2} \delta q - q = \frac{A}{4\pi^2} \quad \text{soit } \Delta A = A_0 \int \frac{q^3 dq}{4\pi^2} \frac{kT}{kq^4 + \gamma q^2}$$

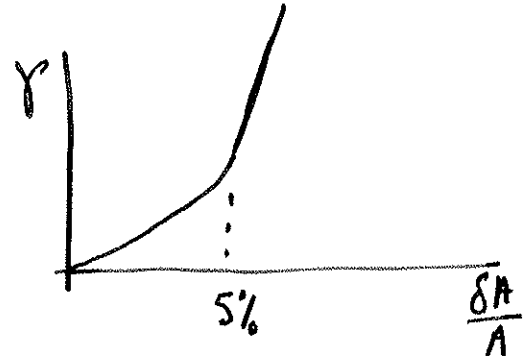
$$\text{Ce qui donne } \frac{\Delta A}{A_0} = \int \frac{q dq}{4\pi k} \frac{kT}{q^2 + q_c^2} \quad q_c^2 = \frac{\gamma}{k}$$

$$= \frac{kT}{8\pi k} \text{Log} \frac{q_{\text{max}}^2}{q_c^2} = \frac{kT}{8\pi k} \text{Log} \frac{8\gamma_0}{\gamma} \quad \text{ou } \gamma_0 = kq_{\text{max}}^2$$

On veut calculer la variation de tension pour une membrane d'aire A donnée lorsque l'air projeté passe de A_1 à A_2 $\delta A_0 = A_2 - A_1 = -\Delta A_2 + \Delta A_1$

Ce qui donne $\frac{\delta A_0}{A} = \frac{kT}{8\pi\gamma} \text{Log} \frac{P_2}{P_1}$ et la tension γ_2 varie avec

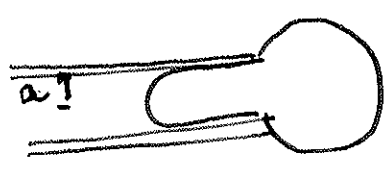
la variation d'air projeté comme $\gamma_2 = \gamma_1 \exp \frac{8\pi\gamma}{kT} \frac{\delta A}{A}$



Si $\frac{\delta A}{A}$ est trop grand ce n'est plus l'entropie qui donne la variation de tension mais l'étirement de la membrane déjà existante (k_s)

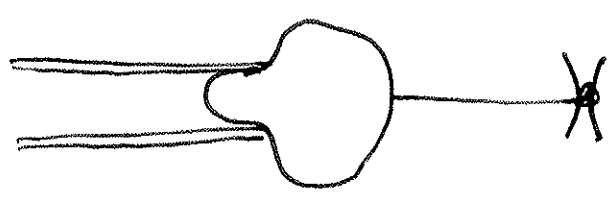
3. Mesure du module de courbure des vésicules

- Mesure avec le micropipette



$\delta A = L \cdot 2\pi a =$ La pression d'aspiration donne la tension γ
 δA donne K

- Formation de tubes



on mesure la force avec une pince optique

Si on impose l'aspiration on impose γ et la force est $f = 2\pi r \gamma k_s$

- Mesure directe par microscopie



on digitalise l'image et $\langle \tilde{k}^2 q^2 \rangle = A \frac{kT}{k^2 q^4 + \gamma q^2}$

grande incertitude dues aux pixels si q est grand

1. Protéines passives

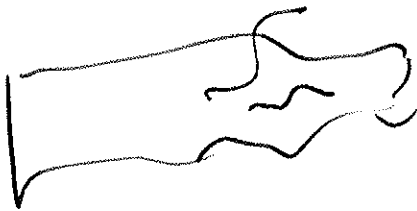
Les membranes réelles contiennent des protéines. Ce protéine a l'effet: un effet passif (contribution thermodynamique des protéines) et un effet actif dû au fait que les protéines consomment souvent de l'ATP. Nous appelons membranes actives les membranes maintenues hors équilibre thermodynamique par apport d'ATP. La proportion de protéines varie entre 25% et 75% (en masse)

Protéines passives: canaux ioniques, récepteurs...

Protéines actives: pompes ioniques, transporteurs, moteurs moléculaires

Nous discutons d'abord quelques effets passifs

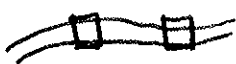
a. Modification du module de courbure



Polymère greffé dans une membrane (glycocalyx) ou polymère indu dans la membrane

Il y a souvent une augmentation du module de courbure κ

b. Interactions entre protéines dues à la membrane



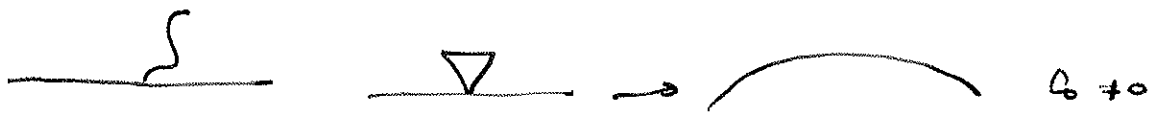
Les protéines déforment la membrane (cf interactions capillaires)

Les protéines se couplent aux déformations de la membrane

Les interactions sont souvent attractives. Elles peuvent dans certains cas s'allier

c. Courbure spontanée

Certains protéines peuvent induire une courbure spontanée



d. Mélanges de protéines et hétérogénéités des membranes

Les membranes sont constituées de mélanges très hétérogènes de protéines et de lipides. Le modèle classique est le mosaic fluid model (Singer et Nicholson). Il peut y avoir des séparations de phase locale (raft régions riches en cholestérol et en sphingolipides très controversé)

Now allons considérer un mélange de protéines non symétriques réparties de manière aléatoire ∇ et Δ . ∇ préfère une courbure orientée vers le bas et Δ une courbure orientée vers le haut.

$\uparrow \downarrow \uparrow \uparrow \downarrow$. On appelle les fractions de surface de protéines φ_{\uparrow} et φ_{\downarrow}

L'énergie libre de la membrane s'écrit $F = \int d\omega \left[f(\varphi_{\uparrow}) + f(\varphi_{\downarrow}) \right] + F_c d\omega$

F_c est le couplage des protéines avec la courbure. On développe autour d'une valeur moyenne

φ_0 pour un mélange symétrique

$$\varphi_{\uparrow} = \varphi_0 + \delta\varphi_{\uparrow} \quad f(\varphi_{\uparrow}) = f_0 + \frac{1}{2} \chi' \delta\varphi_{\uparrow}^2$$

$$\varphi_{\downarrow} = \varphi_0 + \delta\varphi_{\downarrow} \quad f(\varphi_{\downarrow}) = f_0 + \frac{1}{2} \chi' \delta\varphi_{\downarrow}^2$$

(Rq: Il n'y a pas de termes linéaires)
 χ est la compressibilité

$$F_c = \int d\omega \left\{ (\delta\varphi_{\uparrow} - \delta\varphi_{\downarrow}) H \left[\frac{1}{2} \right] \right. \text{ avec nos conventions} \\ \left. + \frac{1}{2} K H^2 \right\}$$

\square est positif mais le signe n'est pas important

$$F = \int ds \left\{ \frac{1}{2} \chi^{-1} (\delta\varphi_1^2 + \delta\varphi_2^2) + \Xi H (\delta\varphi_1 - \delta\varphi_2) \right\} + \frac{1}{2} KH^2 \quad (10)$$

On introduit la variable $\varphi = \delta\varphi_1 + \delta\varphi_2$ densité totale
 $\psi = \delta\varphi_1 - \delta\varphi_2$ hétérogénéité

$$F = \int ds \left\{ \frac{1}{4} \chi^{-1} (\varphi^2 + \psi^2) + \Xi \varphi H + \frac{1}{2} KH^2 \right\}$$

En minimisant / ψ $\psi = -2\chi\Xi H$ et en reportant

$$F = \int ds \left\{ \frac{1}{4} \chi^{-1} \varphi^2 + \frac{H^2}{2} (K - 2\chi\Xi^2) \right\}$$

Il ya donc un abaissement du module de courbure $K_{eff} = K - 2\chi\Xi^2$

Les fluctuations d'adulthood et de composition sont couplés. Si Ξ est grand K_{eff} est négatif et la membrane est instable. Il ya une transition de phase.



2. Membranes actives


La membrane peut contenir des protéines actives qui consomment de l'ATP (ou du GTP)

- Des pompes ioniques qui font des ions à travers la membrane à direction opposée de

leur gradient naturel de potentiel chimique (H^+ Bactériorhodopsine) (Ca^{2+} Calciure ATPase)
 (cela permet de maintenir des gradients de potentiel électrostatique à travers la membrane.)
 - des pompes ATP synthase

Exemple des pompes ioniques: l'effet

- Perméabilité due aux pompes, le flux d'un entraîne un flux d'eau à travers

la membrane  $\frac{dH}{dt} - \pi_{os} = \chi^{-1} J_s$ La différence de vitesse est

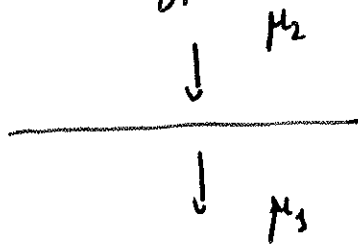
la vitesse de la membrane et celle du fluide est proportionnelle à la force de la pompe (11)

- Effet hydrodynamique, cet écoulement de fluide perturbe l'écoulement autour de la membrane et se couple aux fluctuations d'adulteration $\langle u(q) u^*(q') \rangle = \frac{kT}{k^2 q^4 + \gamma q^2} \frac{\delta(q - q')}{4\pi^2}$

L'idée la plus simple est que la force reste la même mais que la température soit remplacée par une température effective $T_{eff} > T$. Dans ce cas le théorème de fluctuation-dissipation est validé.

Dans sa expérience de micropipette a fait mesurer $\frac{\Delta A}{A} = \frac{kT_{eff}}{8\pi\kappa} \text{Log} \frac{\gamma_e}{\gamma}$ et comparer à la température réelle (on mesure μ en rendant la pointe inactives). L'effet peut être grand $\frac{T_{eff}}{T} \sim 2.3$ (Ca ATP ax)

2. Autres types de membranes actives



- maintenir un gradient de potentiel chimique entre les 2 côtés ou entre l'extérieur et la membrane

- maintenir une différence de potentiel électrique, despite noise

En général l'ADN a la structure en double hélice de Watson-Crick. Le pas de l'hélice est de 3,4 nm et il y a 10,4 paires de bases par tour. Nous allons étudier 2 types d'expériences: la réponse de l'ADN à une force extérieure et l'interaction entre ADN et protéines

I. Polymère semi-rigide.

Dans un premier temps nous oublions la torsion de l'ADN et nous étudions la conformation du polymère

1 - Longueur de persistance

On considère l'ADN comme une corde tridimensionnelle



et on la paramétrise par $\vec{r}(s)$ où s est l'abscisse curviligne.

Le vecteur tangent est $\vec{T} = \frac{d\vec{r}}{ds}$ $|\vec{T}| = 1$. $\frac{d\vec{T}}{ds}$ est perpendiculaire à \vec{T} et on

écrit $\frac{d\vec{T}}{ds} = \frac{\vec{n}}{R}$ \vec{n} est le vecteur normal, R le rayon de courbure. s varie entre 0 et L longueur de contour.

Comme par un ~~trajé~~ ^{trajé} on développe l'énergie libre en puissances de $\frac{1}{R}$.

L'analyse dimensionnelle conduit à per

$$F = \frac{1}{2} kT l_p \int_0^L ds \frac{1}{R^2}$$

Le module état énergie à Energie par longueur, l_p est la longueur la longueur de persistence. Pour l'EDN $l_p = 50 \text{ nm}$ et augmente si on diminue la force ionique.

2. Corrélation des tangentes

On veut calculer $\langle \vec{T}(s) \cdot \vec{T}(s') \rangle = \langle \cos \theta(s-s') \rangle$. Pour simplifier on considère

une courbe plane



la courbure est $\frac{1}{R} = \frac{\partial \varphi}{\partial s}$



On impose $\varphi=0$ si $s=0$ et $\varphi(s) = \varphi_0$ si $l=s$ avec $|\varphi_0| \ll 1$

Le minimum de l'énergie de courbure est obtenu pour $\varphi(l) = \frac{\varphi_0}{2}$ augmentant linéairement

L'énergie libre de courbure est alors $F(s) = \frac{1}{2} kT l_p \frac{\varphi_0^2}{2}$. L'énergie moyenne doit être

de l'ordre de $\frac{kT}{2}$ $\frac{1}{2} kT l_p \langle \frac{\varphi^2}{2} \rangle = \frac{1}{2} kT$ soit $\langle \varphi^2(s) \rangle = \frac{2}{l_p}$

Rq Analogie avec le bi de diffusion : l'orientate \vec{T} diffuse sur l'effet de fluctuations

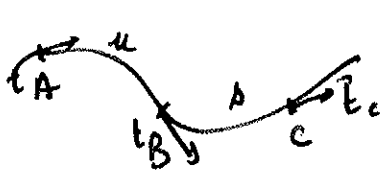
Memiques.

Si la courbe n'est pas forcée dans le plan $\langle \varphi^2 \rangle = \frac{8\Delta}{l_p}$

Cette bi est valable si $s < l_p$

On considère une chaîne de taille $L \gg l_p$ et a la coup à 2

(3)



Pour calculer $\langle \vec{T}_A \cdot \vec{T}_C \rangle$ on fixe d'abord B et on

projette \vec{T}_C sur \vec{T}_B $\langle \vec{T}_C \rangle_B = \langle \vec{T}_C \cdot \vec{T}_B \rangle \vec{T}_B$ la composante perpendiculaire est nulle

car il y a invariance par rotation autour de \vec{T}_B

$$\langle \vec{T}_A \cdot \vec{T}_C \rangle = \langle t_A \cdot \langle \vec{T}_C \rangle_B \rangle = \langle \vec{T}_C \cdot \vec{T}_B \rangle \langle \vec{T}_B \cdot \vec{T}_A \rangle$$

$$\text{Si on pose } \langle t(s) \cdot t(s') \rangle = f(s-s') \quad f(u+s) = f(u) f(s) \quad \text{et } f = e^{-\alpha s}$$

Pour trouver α on utilise le résultat précédent

$$\begin{aligned} \langle \vec{T}(0) \cdot \vec{T}(0) \rangle &= e^{-\alpha \cdot 0} = 1 - \alpha \cdot 0 \quad \text{si } 0 \text{ est petit} \\ &= \langle \cos(\varphi(0)) \rangle = 1 - \langle \frac{\varphi'(0)}{2} \rangle = 1 - \frac{\Delta}{l_p} \end{aligned}$$

$$\text{donc } \alpha = \frac{1}{l_p}$$

$$\text{On trouve donc } \langle \vec{T}(s) \cdot \vec{T}(s') \rangle = e^{-|s-s'|/l_p}$$

La longueur de persistance est la longueur à partir de laquelle on perd la mémoire de l'orientation de la chaîne (\vec{T}).

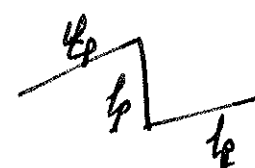
3. Distances entre extrémités


$$\vec{R} = \vec{r}(L) - \vec{r}(0) = \int_0^L ds \vec{T}$$

$$\langle \vec{R} \rangle = 0$$

$$\begin{aligned} \langle R^2 \rangle &= \int_0^L ds \int_0^L ds' \langle t(s) t(s') \rangle = \int_0^L ds \int_0^L ds' e^{-\frac{|s-s'|}{\ell_p}} \quad (4) \\ &= 2 \int_0^L ds \int_0^s ds' e^{-(s-s')/\ell_p} = 2 \int_0^L ds \int_0^s du e^{-u/\ell_p} \quad u=(s-s') \\ &= 2 \int_0^L ds (1 - e^{-s/\ell_p}) \ell_p = 2L \ell_p \left[1 - \frac{\ell_p}{L} (1 - e^{-L/\ell_p}) \right] \end{aligned}$$

hg Interprétation si $L < \ell_p$ $\langle R^2 \rangle = L^2$ si $L < \ell_p$ la mémoire de l'orientation n'est pas perdue et le polymère est en bâton

Si $L > \ell_p$ $\langle R^2 \rangle = 2L \ell_p$  $\langle R^2 \rangle = \left(\frac{L}{\ell_p}\right) \ell_p^2$

Réponse linéaire à une face 

On appelle z la direction de \vec{f}

$$\langle \vec{R} \rangle = \vec{f} \frac{\langle R_z^2 \rangle_0}{2T} = \frac{\vec{f} \langle R^2 \rangle_0}{3kT} \quad \text{la moyenne de droite est calculée}$$

en l'absence de face. Avec la face $H = H_0 - \vec{f} \cdot \vec{R}_z$


$$\langle \vec{R} \rangle = \frac{\sum_{\text{états}} e^{-H/kT} \vec{R}}{\sum_{\text{états}} e^{-H/kT}} \quad \text{et on développe au premier ordre}$$

Soit $\langle \vec{R} \rangle = \vec{f} \frac{2L\ell_p}{3kT}$. Le polymère semi-rigide se comporte comme un ressort de raideur $\frac{3kT}{2L\ell_p}$

4. Loo de face

(5)

On suppose maintenant que la face est grande mince z

 la polymère est très étiré et allongé mince z

$$\vec{R} = \int_0^L ds \vec{t} \quad \langle R \rangle = \int_0^L ds \langle t_z \rangle \quad t_z = \sqrt{1 - E_1^2}$$

Si la polymère est étiré $E_1^2 \ll 1$ $t_z = (1 - \frac{E_1^2}{2})$. De plus $\langle E_1^2 \rangle$ est indépendant de s (on peut le calculer pour $L \rightarrow +\infty$ quand la polymère est invariante par translation). Soit $\langle R \rangle = L (1 - \frac{\langle E_1^2 \rangle}{2})$

Il faut donc calculer $\langle E_1^2 \rangle$

Le Hamiltonien à l'échelle est $\mathcal{H}_b = \int_0^L ds \left\{ \frac{\hbar^2 \pi^2}{2R^2} |\vec{t}|^2 \right\}$

$$\frac{1}{R^2} = \frac{\hbar^2}{R^2} = \left| \frac{d\vec{t}}{ds} \right|^2 \approx \left| \frac{dE_1}{ds} \right|^2 \quad |\vec{t}|^2 = t_z^2 = \left(1 - \frac{E_1^2}{2} \right)^2$$

Soit en Hamiltonien $\mathcal{H}_b = \int_0^L ds \left\{ \frac{\hbar^2 \ell_p}{2} \left(\frac{dE_1}{ds} \right)^2 + \frac{1}{2} E_1^2 \right\}$ + cste

Ce Hamiltonien est quadratique et on peut utiliser la même technique que pour le

nombre $\tilde{E}_1(q) = \int e^{-iqs} ds E_1(s)$ $\mathcal{H}_b = \int \frac{dq}{2\pi} \frac{1}{2} \left[\hbar^2 \ell_p q^2 + 1 \right] |\tilde{E}_1(q)|^2$

Il faut distinguer les composantes x et y

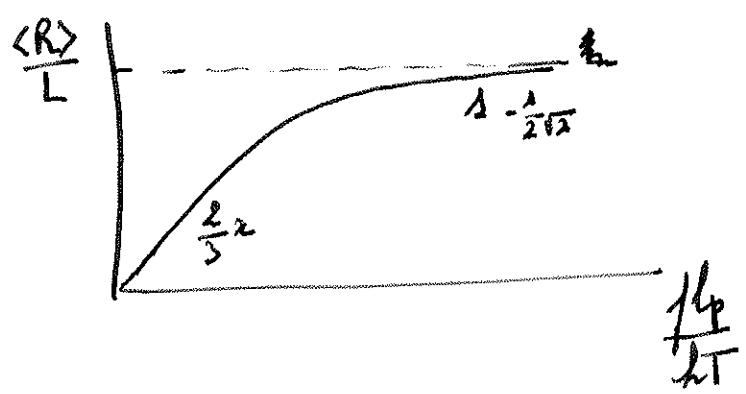
On trouve alors $\langle \tilde{E}_2(q) \tilde{E}_2(q') \rangle = 2\pi \delta(q-q') \frac{\hbar^2}{\hbar^2 \ell_p q^2 + 1}$

Soit $\langle t_n(t) \rangle = \int \frac{dq}{2\pi} \frac{dq'}{2\pi} \text{ en } \delta(q-q') \frac{2\pi}{2\pi l_p q^2 + 1}$

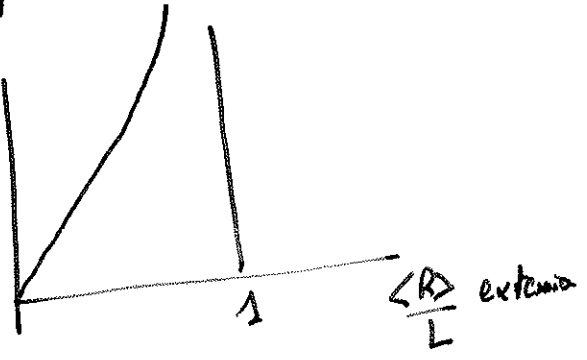
$$= \int \frac{dq}{2\pi} \frac{1}{l_p q^2 + \frac{1}{2\pi}} = \frac{1}{2 l_p} \sqrt{\frac{2\pi l_p}{1}} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{2\pi}{l_p}}$$

et $\langle R \rangle = L \left[1 - \frac{1}{2} \sqrt{\frac{2\pi}{l_p}} \right]$ or $\langle t_{\frac{1}{2}} \rangle = \langle t_n \rangle$

On peut ainsi tracer la relation entre taille et force



Rq On peut calculer toute la courbe à partir de ce problème quelque (minimisant). En général à tracer $\frac{l_p}{2\pi}$



III Torsion de l'ADN

- 1. Quantités topologiques
- a. Torsion et nœuds

Sur une tige canée qui n'est pas nœud mais qui est tordue on peut transférer la torsion en nœud simplement en tirant sur la tige. Nous allons préciser cette notion de torsion

b. Diagramme de liens, indice de liens entre 2 courbes

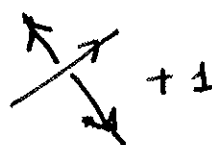
On considère une courbe fermée dans l'espace et on la projette sur un plan dans une direction

\vec{u} . Nous allons nous intéresser aux croisements

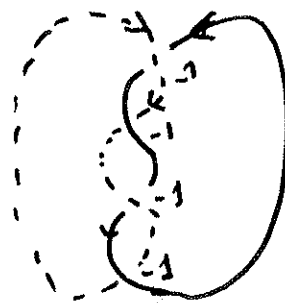


Nous orientons la courbe et on donne un signe aux

croisements



On considère 2 courbes fermées



On définit l'indice de liage

entre les 2 courbes comme la demi-somme des croisements $Lk = -2$ (Linking number)

Si les nombres changent avec la direction de projection, on prend la moyenne sur \vec{u} mais Lk ne change pas c'est une propriété topologique des deux courbes. Il compte le nombre de fois qu'une courbe entoure l'autre

c. Ville et torsion de l'ADN

On projette l'ADN suivant la direction \vec{u} et afin de faire un diagramme de liens

entre les deux brins. On définit la ville de l'ADN à partir de la distance

entre les 2 brins non joints et on calcule l'indice de liage de la courbe obtenue

avec elle même. Cette quantité dépend de l'orientation. Il faut la moyenner (8)

Sur la figure, il y a deux types de croisements : le croisement proche P correspondant au même endroit du double brin et des croisements éloignés

$$L_h = \frac{1}{2} \alpha_p(\vec{u}) + \frac{1}{2} \alpha_L(\vec{u})$$

$$\text{Soit en moyennant } L_h = \frac{1}{2} \langle \alpha_p(\vec{u}) \rangle + \frac{1}{2} \langle \alpha_L(\vec{u}) \rangle = Tw + Wr$$

La torsion $Tw = \frac{1}{2} \langle \alpha_p(\vec{u}) \rangle$ compte le nombre de tours d'axe autour de l'axe

La virelle $Wr = \frac{1}{2} \langle \alpha_L(\vec{u}) \rangle$

La quantité $L_h = Tw + Wr$ est un invariant topologique. C'est ce nombre là qui est conservé si on se change pas la topologie de l'ADN. On peut modifier la torsion de 1 (ajouter ou retrancher) mais à topologie constante il faut aussi modifier la virelle. (exemple du fil de téléphone)

2. Modèle de la tige rigide



On se donne en chaque point d'abscisse curviligne s un trièdre attaché à la matière $(\vec{a}, \vec{b}, \vec{t})$ où \vec{t} est le vecteur tangent

et on définit une matrice de rotation infinitésimale ~~appelée~~ telle que

$$\frac{d\vec{a}_i}{ds} = \vec{\Omega} \times \vec{a}_i \quad \vec{a}_i = \vec{a}, \vec{b}, \vec{t}$$

~~appelée~~ Pour un fil circulaire les 2 directions \vec{a} et \vec{b} sont équivalentes

$$\vec{\Omega}_a + \vec{\Omega}_b = \frac{1}{R^2} \text{ courbure}$$

(9)

Ω_t est la torsion de la tige $\Omega_t = \omega$

Comme dans le modèle du polymère semi-rigide, on développe l'énergie libre en puissance

de Ω

$$F = \int_0^L ds \left\{ \frac{kT}{2} \left[l_p (\Omega_a^2 + \Omega_b^2) + l_t (\Omega_t - \omega_0)^2 \right] \right\}$$

Il y a une torsion spontanée de la molécule d'ADN $\omega_0 = \frac{2\pi}{10,4 \text{ nm}}$. On adonne

$$F = \int ds \frac{kT}{2} \left\{ l_p \frac{1}{R^2} + l_t (\omega - \omega_0)^2 \right\}$$

Rq La torsion ω contient la torsion géométrique τ de la courbe non plane mais aussi

l'enroulement d'un brin autour de l'autre

On peut faire de la physique statistique en traitant F comme un hamiltonien

mais on a bloqué la rotation des 2 extrémités ou si l'on étudie un plasmide circulaire

il faut considérer uniquement les configurations de L données

3. Plectonèmes



La molécule est droite il n'y a pas de courbure: on appelle ψ l'orientation du trièdre local

$$F = \frac{1}{2} kT l_t \int_0^L ds \left(\frac{d\psi}{ds} - \omega_0 \right)^2 ds$$

L'état d'équilibre correspond à

$$\frac{d^2\psi}{ds^2} \approx \frac{d\psi}{ds} = \text{cte} \quad (\text{couple constant})$$

Si on parle de la rotation naturelle on a tourné d'un angle χ (angle de suspension)

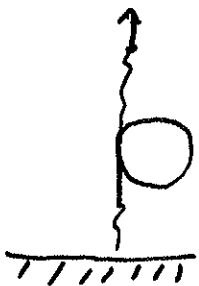
$$\psi(L) = \omega_0 L + \chi \quad \text{et } \text{le } Lh = \frac{\omega_0 L}{2\pi} + \frac{\chi}{2\pi} \quad \text{c'est le nombre de tours}$$

$$= Lh_0 + \frac{\chi}{2\pi}$$

$$\frac{d\psi}{ds} = \omega_0 + \frac{\chi}{L} \quad \text{et l'énergie est } F = \frac{kT}{2} l_t \frac{\chi^2}{L} \quad \text{soit en couple à}$$

exercer
$$\Gamma = \frac{kT \chi l_t}{L}$$

Nous allons étudier la stabilité d'un plectroène considéré comme un cercle de rayon R . Le point d'application de la force se trouve à $z = 2\pi R$



Le coût en énergie du plectroène est

$$F_p = \frac{1}{2} kT l_p \frac{2\pi R}{R^2} + \int 2\pi R$$

F_p a un minimum si $\frac{\partial F_p}{\partial R} = 0$ soit $R^2 = \frac{kT l_p}{2l}$. L'énergie du

plectroène est alors $F_p = 2\pi \sqrt{kT l_p l}$.

Chaque fois que l'on fait un tour de plectroène on gagne un tour de torsion.

Si le couple est Γ_c . Le plectroène apparaît si $F_p = 2\pi \Gamma_c$ soit

$$\Gamma_c = \sqrt{kT l_p l}$$

III Expériences sur molécules uniques avec l'ADN

(11)

1. Pinces magnétiques

Animatis de J.F. Allemand

Autrs dispositifs AFM

Pinces optiques

Défectua d'une fibre optique



On mesure $\langle \delta z^2 \rangle = \langle \theta^2 \rangle L^2$

$$F = f_{\text{g}} = f L \left(1 - \frac{\theta^2}{2} \right)$$

Equipartition de l'énergie

$$kT = \frac{f \langle \theta^2 \rangle}{L}$$

$$\text{soit } f = \frac{L kT}{\langle \delta z^2 \rangle}$$

Exemple : élasticité entropique

2. ADN non-contraint en torsion : grande force

On considère tout d'abord des ADN possédant un niel soit une rupture simple
brin. L'ADN peut tourner librement autour du niel.

La courbe de force mesurée par différentes méthodes a un plateau indiquant
une transition de phase conformationnelle

La nouvelle phase est l'ADN S qui est plus étirée $\frac{L}{L_0} = 1,7$.

La phase standard est l'ADN B.

Des calculs de chimie quantique ont montré que dans la phase S les plateaux
de base ont tourné

3. Élasticité et torsion

(12)

Pour définir l'état d'enroulement de l'ADN on définit le paramètre

$$\text{d'enroulement } \sigma = \frac{L_h \cdot L_{h0}}{L_{h0}^2} \quad L_{h0} = \frac{\omega_0 L}{2\pi}$$

Rq Si $L_h = 0$ $\left\{ \begin{array}{l} \sigma = -1 \end{array} \right.$ ADN débobiné

Pour l'ADN B $\sigma = 0$ $\sigma > 0$ état sur-enroulé
 $\sigma < 0$ état sous-enroulé

- Expériences à forces fixes en variant l'enroulement

Force $< 0,5 \mu\text{N}$. La courbe est symétrique et en enroulant on force des plectonèmes. Un ajustement avec le modèle statistique donne $l_t = 86 \text{ nm}$. A $0,7 \mu\text{N}$

la pente de la courbe est 45 nm/tour .

Si la force est comprise entre $0,5 \mu\text{N}$ et $3 \mu\text{N}$, il n'y a jamais de plectonèmes qu'au sur-enroulement. En sous-enroulant on crée des bulles de dénaturation dans l'ADN, d'où le plateau d'équilibre entre état dénaturé et ADN B.

A force plus grande que $3 \mu\text{N}$ il y a un plateau en sur-enroulement qui correspond à l'apparition d'une nouvelle phase de l'ADN sur-torsionné. Dans cette phase, la squellette phosphatée est à l'intérieur et les bases à l'extérieur $2,6 \text{ bp}$ par tour.

En fixant les deux paramètres intermédiaires le couple Γ et la force f , on

(13)

peut tracer un diagramme de phase de l'ADN

L \rightarrow dénaturé

P \rightarrow phase sur-enroulée $\sigma = 3$

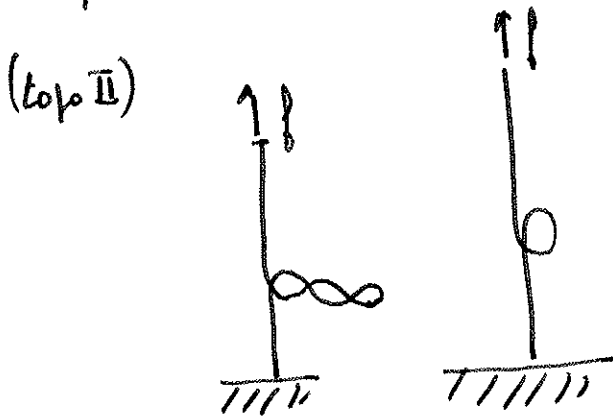
S \rightarrow phase sous-enroulée $\sigma = -0,72$

B \rightarrow phase normale

Il existe encore d'autres phases de l'ADN A, Z...

4. Interaction avec l'ADN et la topoisomérase II

La topoisomérase est une enzyme qui se lie à l'ADN et permet soit de couper des simple brin pour relâcher la torsion (elle enlève des tours) soit aux double brins de se croiser



L'expérience est faite à faible force $< 5 \mu\text{N}$
à une force $f = 0,7 \text{ pN}$, la taille de l'écrit
à cause de flexions de $\delta = 45 \text{ nm/tour}$.

La topoisomérase défait les flexions

- A une concentration de $10 \mu\text{M}$ d'ATP on observe des sauts d'élongation de 90 nm soit $2h = 2$. La topoisomérase supprime 2 tours à la fois

Le temp typique entre 2 pas est de 280. Ce résultat se peut être obtenu que (14)

par des expériences de microscopie.

- A 300 μ Mol on se peut plus résoudre le pas.
- Il y a des pauses dans le processus dues au découplage de la polymérase : processivité de l'enzyme.
- Une seule enzyme travaille en même temps.
- Le bras est relevé de manière directe

La courbe linéaire Extension = $f(t)$ peut être expliquée par le schéma de Michaelis

Montée $\frac{\Delta W_r}{\delta} = -\frac{\Delta L}{\delta}$ $\Delta L = 0$ sans vitesse

On calcule $\frac{d\Delta W_r}{dt}$ et on l'ajuste par $\frac{d\Delta W_r}{dt} = -V_0 \frac{\Delta W_r}{\Delta W_r + K_{1/2}}$

$k_{1/2} = 2$ $V_0 = 20''$

En l'absence d'ATP la polymérase peut s'attacher à un bouchon et la bloquer de manière temporaire

