Examen de physique pour la biologie

Première partie
Chimiotactisme

Problème inspiré de l'article Physics of chemoreception (HC Berg & EM Purcell, Biophysical Journal (1977))

1 Question qualitative

Rappeler les éléments essentiels du chimiotaxisme chez les bactéries.

2 Sentir son environnement

A l'échelle d'une cellule telle qu'une bactérie, les transports moléculaires s'effectuent majoritairement par diffusion. On s'intéresse dans ce problème à la manière dont une cellule peut connaitre la composition du milieu qui l'entoure en en faisant des prélèvements à l'aide de récepteurs disposés sur sa membrane externe.

Nous considérons dans ce problème une cellule de rayon a baignant dans un milieu contenant des molécules X (de concentration c et de coefficient de diffusion D). On supposera dans un premier temps que les bords de la cellule sont parfaitement absorbants et que la concentration c_∞ en molécules X à l'infini est constante.

On rappelle le Laplacien d'une fonction u(r)en coordonnées sphériques avec une symétrie sphérique :

$$\nabla^2 u = \frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}\left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r}\right)$$

1. Quelle est l'équation régissant la concentration à l'extérieur de la cellule ? Quelle est la condition sur la concentration au contact de la cellule ?
2. Quel est le profil de la concentration en régime permanent ? Montrer que, dans ces conditions, le flux total de molécules au contact de la cellule vaut $J_0 = 4\pi a D c_\infty$
3. Quelle analogie est il possible de faire avec le domaine de l'électromagnétisme. Quelles sont les grandeurs électriques analogues aux grandeurs de ce problème ? Quel est l'équivalent de la sphère parfaitement absorbante ?

En se servant de cette analogie, il est possible (ceci n'est pas à faire, sauf en question subsidiaire si vous avez tout fini) de montrer qu'une molécule se trouvant à une distance r ($r > a$) du centre de la cellule a une probabilité P_c d'entrer en contact au moins une fois avec la sphère, où

$$P_c = \frac{a}{r}$$

. On notera P_s la probabilité de toucher au moins une fois la membrane en partant d'un distance $r = a + s$ du centre de la cellule.

4. Quelle est la valeur de P_s en fonction de a et s ? La sphère est momentanément, pour cette question, supposée comme totalement non absorbante. On va prendre l'hypothèse que l'on ne comptera qu'un seul contact molécule diffusante/sphère lorsque la molécule a une distance s vient et repart à une distance s. En déduire la probabilité qu'une molécule initialement en $r = a + s$ touche n fois la membrane puis parte à l'infini ? Ceci est illustré dans la figure 1. Montrer que la valeur moyenne du nombre de fois où la molécule touche la membrane vaut

$$< n >= \frac{P_s}{1 - P_s} = \frac{a}{s}$$

Désormais la cellule n'est pas absorbante mais recouverte de N récepteurs (2D) circulaires fixes de rayon s repartis de manière aléatoire qui eux sont absorbants. On considèrera que toute molécule se trouvant éloignée de moins de s de la surface de la cellule va être considérée comme touchant la membrane. On va chercher à faire un calcul approché (en se servant des hypothèses de la question précédente) de l'efficacité d'absorption par des capteurs chimiotactiques.

5. Les N récepteurs étant répartis de manière aléatoire et plus ou moins uniforme, quelle est la probabilité β pour une molécule touchant la membrane cellulaire de toucher un récepteur et donc d'être absorbée ?

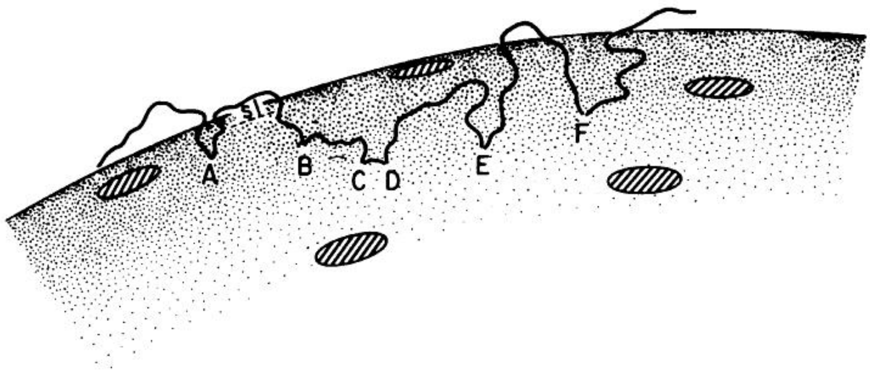

FIGURE 1 The path of a diffusing molecule that has touched the surface of a cell of radius *a* at a sequence of points *A*, *B*, ... *F*. The receptor patches, shown shaded, are of radius *s*. *A* and *B* constitute independent tries at hitting a patch, but *C* and *D* do not. Note between *A* and *B* the excursion of distance *s* perpendicular to the surface of the sphere.

FIGURE 1 – Modélisation de récepteurs sur la membranes. Tiré de Berg et Purcell, Biophysical Journal, 1977.

Quelle est la probabilité qu'une molécule initialement en $r = a + s$ touche n fois la membrane sans toucher de recepteur et qu'elle reparte à l'infini ?

6. Montrer qu'une molécule initialement en $r = a + s$ a une probabilité P_{esc} de s'échapper de la proximité de la cellule (i.e. de partir à l'infini sans avoir touché de récepteur).

$$P_{esc} = \frac{4a}{4a + Ns}$$

Soit J le flux de molécules à travers la membrane. Quelle est la fraction J/J_0 de molécules passant la membrane de la cellule en fonction de a, N et s ?

La valeur théorique exacte de J/J_0 obtenue à l'aide de l'analogie est :

$$\frac{J}{J_0} = \frac{Ns}{\pi a + Ns}$$

7. Que pensez-vous de la validité de nos hypothèses ?
8. Combien faut il de récepteurs de rayon $s = 10\mathring{A}$ pour recouvrir entièrement une cellule de rayon $a = 1\mu$m ? Combien faut il de récepteurs pour que J soit égale à la moitié de J_0 ? Comparer au cas d'un seul récepteur avec la même surface totale. Que vaut $< n >$? Commentaires ?

Deuxième partie
Un modèle simple pour les moteurs moléculaires

3 Question préliminaire

Donner un argument pour convaincre un physicien ne connaissant pas la biophysique de l'existence de moteurs moléculaires. Illustrez avec au moins trois exemples.

4 Le modèle

Nous allons considérer un modèle simple pour le fonctionnement de moteurs moléculaires. Le biopolymère orienté sur lequel le moteur se déplace est discrétisé en cellules de taille a et le moteur peut se déplacer dans le sens positif avec un taux de transition k_+ un taux k_- dans le sens négatif. On notera $p(n,t)$ la probabilité pour un moteur d'être sur le monomère n du filament à l'instant t. On note aussi ΔG la variation d'énergie associée au déplacement du moteur dans le sens positif.

1. Donner la probabilité de passer du monomère $n-1$ au monomère n durant un intervalle δt en fonction des paramètres donnés.
2. En déduire l'équation d'évolution de $p(n, t+\delta t)$ en fonction de $p(n-1, t)$, k_+, k_-.
3. On notera $x = n \times a$. Passer à la limite continue de cette équation pour obtenir l'équation différentielle vérifiée par $p(x,t)$. On pourra introduire les notations :$V = a(k_+ - k_-)$ et $D = \frac{a^2}{2}(k_+ + k_-)$. Quel sens donner à chacun des termes de cette équation ?
4. Effectuer le changement de variables $\bar{t} = t$ et $\bar{x} = x - V \times t$. Que devient l'équation différentielle ? Quelle méthode permet de la résoudre ? En déduire que :
$$p(x,t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{\frac{-(x-Vt)^2}{4Dt}}$$
5. Rappeler les principales méthodes pour appliquer une force sur un moteur moléculaire en donnant leurs principales caractéristiques. Justifier l'ordre de grandeur des forces mises jeu ?

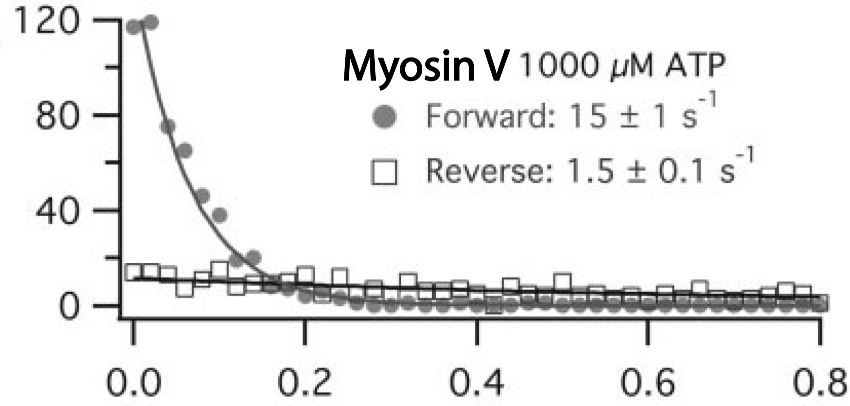

FIGURE 2 – Effet de la force sur la Myosine V, d'après Purcell et al., PNAS, 2005. Les courbes représentent les nombres d'évènements présentant un délai donné (en s) entre deux pas lorsqu'une force ($\sim$ 2pN) est appliquée dans le sens positif (ronds) ou négatifs (carrés). ≪ At 1,000 μM ATP, the forward pulling is fit to a single rate of 15 s^{-1}. The backward-pulling distribution fits to a single rate of $1.5s^{-1}$ ≫.

6. On souhaite, dans le cadre du modèle précédent, étudier l'effet sur la vitesse moyenne du moteur d'une force appliquée (on regardera les deux directions possibles pour la force). Relier k_+, k_- à ΔG en l'absence de force. Quel va être l'influence de la force sur cette relation ? Un effet avec des données expérimentales est donné figure 2.