

CHAPITRE 1

Physique à l'échelle de la cellule

1. Introduction

L'étude la cellule vivante ouvre des perspectives sur des systèmes organisés et régulés à l'échelle du μm . À cette échelle, le mouvement brownien devrait dominer. On s'attendrait donc à ce que le désordre thermique vienne gommer toute organisation submicronique. Il n'en est rien. La cellule vivante est en fait un automate chimique parfaitement régulé par un jeu de protéines qui agissent de façon coordonnée. Ces protéines orchestrent toutes les grandes fonctions physiologiques comme la nutrition, la locomotion ou la reproduction.

La cellule interagit avec son environnement. Pour le faire, elle couple une ou plusieurs chaînes de régulation biochimiques aux efforts mécaniques qui sont nécessaires au mouvement ou au changements de forme de la cellule. Le processus de conversion des signaux extracellulaires en messages intracellulaires est appelé TRANSDUCTION. Parce qu'il y a mouvement, il y a force et donc consommation d'énergie. Le couplage entre les efforts mécaniques et les efforts chimiques se fait par l'intermédiaire de protéines qui agissent comme bio-capteurs très sophistiqués. Ceux-ci sont, en effet, capables de discriminer différents signaux et de les amplifier de façon sélective. Pour fixer les idées, considérons l'endocytose comme l'une des fonctions fondamentales (voir Figure 1).

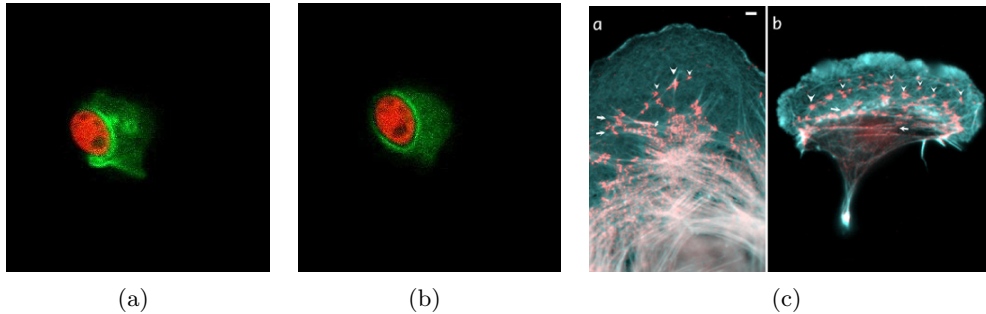


FIG. 1. *Exemple d'endocytose à deux instants successifs. La cellule (une amibe) apparaît en vert, car des moteurs moléculaires de type Myosine ont été colorés en vert en les marquant à la G.F.P (Green Fluorescent Protein). La figure (c) montre le cytosquelette d'une cellule animale (kératocyte). (Sources G. Gerisch and G. Borisy)*

L'endocytose définit le processus où une cellule internalise un élément nutritif ou pathogène : grâce à des récepteurs disposés sur sa membrane cytoplasmique, la cellule reconnaît l'élément. En changeant de conformation, ces récepteurs déclenchent une signalisation biochimique qui se traduit par l'invagination de la membrane cytoplasmique. Le processus est dit actif, car il consomme de l'énergie. Le changement de forme de l'invagination est dû chez les cellules animales ou végétales à un réseau de filaments et de tubules appelés cytosquelette. Il sert d'élément structurant à la cellule et de point d'appui pour le mouvement des organites à l'intérieur de la cellule. Il faut donc disposer d'une source d'énergie nécessaire au remodelage permanent du cytosquelette qui se polymérise et dépolymérise à une échelle de temps de l'ordre de la seconde en fonction des signaux extérieurs. Il est associé au changement de forme, par exemple dans la mitose, ou à la production d'effort mécanique, par exemple dans la

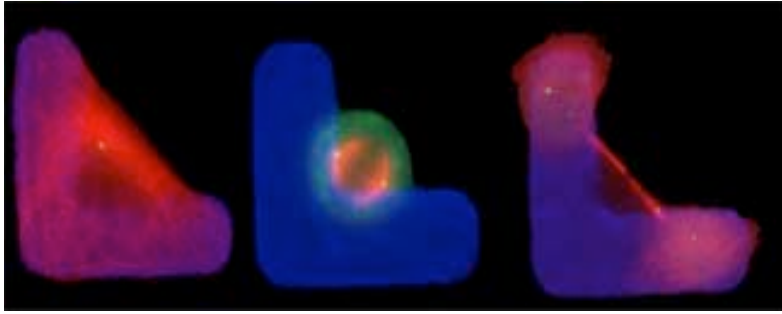


FIG. 2. Image d'une cellule organisant la symétrie de la mytose en fonction des symétries du patron sur lequel elle est en adhésion. La cellule, colorée en rouge, sur la première image est déposée sur un patron qui a la forme d'un L. Dans la deuxième figure, le fuseau mitotique constitué principalement de microtubules organise son plan de symétries pour que les deux pôles coïncident avec le grand axe du patron adhésif. La dernière figure représente la dernière phase où tous les chromosomes ont été séparés (D'après [?]). Cette expérience suggère que la cellule est capable d'intégrer les symétries du patron adhésif afin d'organiser la division cellulaire. Pour le faire, elle utilise des force mécaniques dont les symétries sont données par celles du patron adhésif.

contraction musculaire. Dans la phagocytose, l'invagination est directement liée à la polymérisation du cytosquelette au voisinage du contact cellule-élément, ce qui permet à la cellule d'entourer la particule qu'elle endocytera par la suite.

Les processus actifs sont propres aux systèmes vivants, et ils constituent une source d'inspiration pour contruire des nano-machines moléculaires. Un processus est dit actif, car il utilise une énergie que la cellule est capable de produire et de stocker elle-même sous forme chimique. Ces processus se démarquent des processus passifs propres à une physique plus classique, c'est-à-dire ceux qui résultent de la minimisation d'une fonction thermodynamique. Les moteurs moléculaires qui transforment une énergie chimique en une énergie mécanique sont des exemples type de système actifs. Il sont à l'origine des forces mécaniques et des mouvements à l'échelle cellulaire que nous introduirons dans ce premier chapitre.

La biologie moderne combine génie génétique, biochimie et vidéo de microscopie pour étudier « la cellule », considérée comme la plus petite unité autonome de la matière vivante. Il existe en fait plusieurs types de cellules qui utilisent des stratégies différentes en fonction de leur spécificité. Il est donc plutôt préférable de parler de modèles biologiques qui peuvent être des modèles de mammifères, comme le rat ou la souris, ou des organismes unicellulaires : la levure *S. cerevisiae*, l'amibe *Dictyostelium discoideum*, le ver *C. elegans* sont des exemples dont le génome est maintenant séquencé et qui permettent une ingénierie moléculaire à l'échelle des protéines. En résumé, la biologie moderne approche la cellule la vivante comme une unité globale où sont intégrées les différentes fonctions des organelles et des compartiments cellulaires. La compréhension des systèmes biologiques peut donc bénéficier de notre capacité à analyser le contenu d'une cellule unique (par opposition à des effets de moyenne sur des ensemble de cellules), voire de manipuler une macromolécule unique dans une situation biologique.

Dans ce contexte, les nouvelles technologies nous permettent d'envisager des expériences quantitatives à des échelles de taille et à des échelles de forces propres aux systèmes ou aux macromolécules biologiques. Les échelles de longueur varieront ici de la vingtaine de nano-mètre au micron. Les forces seront souvent mesurées en pN, échelle imposée par les fluctuation thermique puisque $k_B T = 4 \text{ pN.nm}$ à température ambiante.

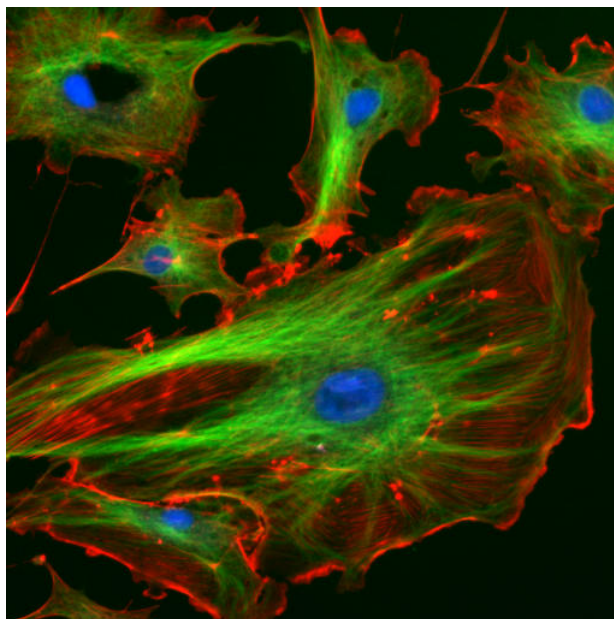


FIG. 3. *Cellule dont les cytoquelettes sont fluorescents grâce à l'ingénierie moléculaire. Les microtubules entourant le noyau en bleu sont colorés en vert, alors que l'actine apparaît en rouge.*

2. Mouvement et forces à l'échelle de la cellule

2.1. Bien distinguer les eukaryotes des bactéries. Attention les bactéries possèdent un cytosquelette avec des éléments équivalents à l'actine et aux microtubules (Cf. [?]) Les bactéries sont donc pourvues d'une organisation spatiale interne et, malgré l'absence de compartiments définis par des membranes comme c'est le cas dans les cellules eucaryotes, elles possèdent des régions fonctionnellement spécialisées.

2.2. Introduction. Un des éléments clefs intervenant au niveau du remodelage permanent d'une cellule eukaryote est le cytosquelette. Celui-ci joue le rôle d'un échafaudage polymère relativement rigide dont la polymérisation et dépolymérisation est régulée de façon biochimique et mécanique. Il existe en fait « des » cytosquelettes constitués soit de fibre d'actine, soit de filaments plus épais appelés microtubules, soit, enfin, de filaments intermédiaires. Les techniques de fluorescence permettent d'imager ces structures en remodelage permanent (cf. Fig. 3). L'actine intervient principalement au niveau de l'adhésion et de la motilité cellulaire, alors que les microtubules jouent un rôle très important dans la division cellulaire. Dans tous les cas, cet échafaudage permet non seulement la transmission des forces mécaniques de part et d'autre de la cellule, mais il constitue aussi un véritable réseau parcouru par des moteurs moléculaires qui assure le transport ferroviaire de lipides et de protéines. Ces protéines motrices sont capables en changeant de conformation d'appliquer des forces de l'ordre du pico-newton. Suivant qu'il s'agisse d'actine ou de microtubules, on distinguera deux familles de protéines motrices. Pour l'actine, ce sont les myosines, alors que les kinésines sont impliquées pour le transport et la contraction sur les microtubules.

2.3. Processus cellulaires impliquant les filaments d'actine. Les filaments d'actine permettent d'assurer l'intégrité mécanique des cellules et ils sont à l'origine de la motilité cellulaire. Ces filaments en remodelage permanent permettent aux cellules motiles de se déplacer par un mécanisme différentiel de polymérisation et dépolymérisation au voisinage de la membrane cytoplasmique.

2.3.1. *Nucléation et élongation des filaments d'actine.*

2.3.2. *Polymérisation et génération de force mécanique.* Comment le filament d'actine peut-il croître tout en poussant une membrane? Il existe plusieurs approches à ce problème. Comme point de

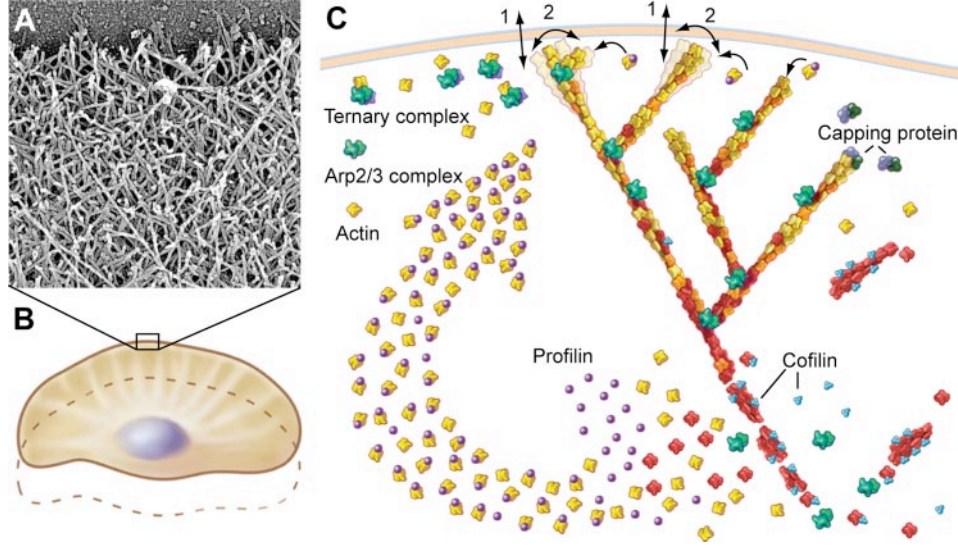


FIG. 4. En A, vue par microscopie électronique d'un réseau d'actine branché au niveau d'un lamellipode d'une cellule épithéliale de poisson (keratocyte). En B, schéma de la même cellule montrant la direction du mouvement. En C, schéma du modèle de nucléation dentitique au niveau du bord cellulaire. Un facteur de nucléation associe un monomère d'actine chargé en ATP avec un complexe Arp2/3. L'association de ce complexe sur le côté d'un filament d'actine déjà existant entraîne la croissance d'un nouveau filament avec un angle de 78° par rapport au filament déjà existant. Des protéines coiffantes limitent l'élongation des filaments. Cette structure est dynamique en raison de l'association de monomères d'actine au voisinage de la membrane et de leur dissociation à une certaine profondeur. L'ensemble donne l'image d'un tapis roulant, en anglais *treadmilling*, où les monomères d'actine constituant les filaments sont progressivement hydrolysés avant d'être dissociés. L'association avec la cofiline et la profiline permet de recharger le système en ATP au cours du cycle. D'après [?].

départ, nous citons [?] qui décrit un modèle de *Brownian ratchet*, par allusion à la machine thermique *ratchet and pawl*, c'est-à-dire une roue à cliquets, de R. Feynman [?]. Les auteurs y envisagent un filament d'actine poussant une charge. La charge, soumise au mouvement brownien, est gênée par le filament et diffuse donc préférentiellement dans la direction opposée au filament. Lorsqu'une fluctuation thermique élargit suffisamment l'interstice entre le filament et la charge, un monomère peut s'y introduire, décalant ainsi la charge vers la droite. Petit à petit, le filament croît et pousse la charge vers la droite. On peut alors définir une vitesse et établir la caractéristique force-vitesse du moteur : la vitesse est toujours de la forme ??, mais k_{on} et k_{off} dépendront de la force :

$$k(f) = Ck_{on}(f) - k_{off}(f) \quad (1)$$

Une variante de ce modèle [?] propose d'introduire le bruit thermique dans l'énergie de courbure de la pointe des filaments : le rôle de la fluctuation est alors de plier suffisamment le filament pour créer l'interstice où s'attachera le monomère. L'article de revue [?] fait le bilan de ces différentes propositions.

Dans les deux cas, un travail mécanique est fourni, et la polymérisation d'actine donne l'énergie nécessaire : il ne s'agit donc pas d'une hypothétique « machine de Carnot monotherme », mais bien de mouvement brownien « rectifié » par la polymérisation d'actine. Quel que soit le modèle, et sans

calculer le détail de la caractéristique force-vitesse, il est facile de calculer une grandeur intéressante : la force d'arrêt, ou « stall-force », force maximale que peut fournir un filament.

Le travail à fournir pour insérer un monomère est $F\mathcal{L}$, où F est la force donnée par le moteur et \mathcal{L} la taille du pas (taille du monomère). Le processus est thermiquement activé, c'est-à-dire que la fluctuation thermique doit être d'ordre $F\mathcal{L}$ pour permettre la polymérisation. La vitesse de polymérisation s'écrit donc :

$$k = Ck_{on}^0 \exp\left(-\frac{F\mathcal{L}}{k_B T}\right) - k_{off}^0 \quad (2)$$

et

$$F_{stall} = \frac{k_B T}{\mathcal{L}} \ln\left(\frac{k_{on}^0 C}{k_{off}^0}\right) \quad (3)$$

Il s'agit d'une force de l'ordre du pN pour les concentrations usuelles. Remarquons que les constantes cinétiques apparaissent sous la forme du quotient k_{on}^0/k_{off}^0 qui est une constante *thermodynamique* (constante de la réaction ??). F_{stall} est donc une limite thermodynamique et non cinétique au mouvement. Elle correspond simplement à la force dont le travail sur une distance \mathcal{L} est égale à l'énergie libérée par la réaction de polymérisation :

$$F_{stall} = \frac{\Delta G}{\mathcal{L}} \quad (4)$$

Nous pourrions aussi considérer que la force, au lieu de défavoriser la polymérisation, favorise la dépolymérisation. On aurait alors comme caractéristique :

$$k = Ck_{on}^0 - k_{off}^0 \exp\left(\frac{F\mathcal{L}}{k_B T}\right) \quad (5)$$

De façon générale, du moment que le rapport du taux de polymérisation et de dépolymérisation reste égal à k_{on}^0/k_{off}^0 , toute forme intermédiaire peut être envisagée, ainsi il existe une famille de caractéristiques possibles quand a décrit $[0,1]$:

$$V = Ck_{on}^0 \exp\left(-a\frac{F\mathcal{L}}{k_B T}\right) - k_{off}^0 \exp\left((1-a)\frac{F\mathcal{L}}{k_B T}\right) \quad (6)$$

Dans tous ces cas, F_{stall} reste la même, donnée par la relation 3, même si le détail de la caractéristique force-vitesse change légèrement selon le modèle.

Plusieurs objections ont été faites aux modèles de *Brownian ratchet*. Premièrement, la vitesse de croissance du filament devrait dépendre de la constante de diffusion de la charge, ce qui n'est pas observé. Cette objection est éliminée dans le cas où les fluctuations thermiques courbent les filaments au lieu de déplacer la charge. Ensuite, dans certains cas, il a été mesuré que l'actine est fortement attachée à la charge, ce qui semble incompatible avec le modèle, qui requiert l'existence d'un intervalle entre le filament et la charge. Le détail de la liaison entre la pointe du filament et la charge, dans les cas biologiques où la charge est une membrane ou une bactérie, est sans doute très complexe.

Le modèle de ... et de ... ne traite pas ces détails microscopiques mais considère l'actine comme un milieu continu. Les auteurs montrent qu'à des temps suffisamment courts, la réponse du gel d'actine est élastique. On peut donc lui attribuer un module d'Young (de l'ordre de 100 kPa) et les équations des milieux élastiques.

Ainsi, dans [?], on s'intéresse à des billes micrométriques dans une solution d'actine monomérique. Les billes sont traitées avec des protéines adéquates permettant la polymérisation de l'actine en surface (système biomimétique inspiré par la bactérie *Listeria*). Ainsi, couche après couche, un gel d'actine se forme à la surface de la bille.

Chaque couche se dilatant sous la poussée des couches inférieures, les équations de l'élasticité prévoient l'apparition d'un stress qui se traduit par une pression à la surface de la bille. Lorsque cette pression atteint une certaine valeur seuil, la polymérisation s'arrête. L'épaisseur de la couche de gel sur la bille reste ainsi limitée.

Cette limitation de nature thermodynamique est en fait analogue à celle du *Brownian ratchet*: la dépolymérisation équilibre la polymérisation dès lors que chaque filament d'actine plaqué contre la paroi doit supporter la force :

$$F_{stall} = \frac{k_B T}{\mathcal{L}} \ln \left(\frac{k_{on}^0 C}{k_{off}^0} \right) \quad (7)$$

Le problème étant transposé du filament individuel en milieu continu, on parle non de force mais plutôt de pression de blocage, qui est la force de blocage divisée par la surface moyenne supportée par un filament (carré de l'espacement moyen ζ des filaments dans le gel) :

$$p_{stall} = \frac{F_{stall}}{\zeta^2} \quad (8)$$

Pour des concentrations habituelles de filaments (taille de réseau de l'ordre de la dizaine de nm), p_{stall} est de l'ordre de 10 à 100 kPa . Autrement dit, l'actine est capable de croître contre une pression de 0.1 à 1 atmosphère.

2.4. Processus cellulaires impliquant les microtubules.

2.5. Pour les moteurs voir[?][?][?].

2.6. La contraction musculaire : le couple actine-myosine. Pour son intérêt physiologique évident, l'un des premiers modèles biologiques étudié concerne le problème de la contractilité cellulaire des muscles striés, c'est-à-dire des muscles reliant les os. Les fibres musculaires sont faites d'unités contractiles appelées sarcomères constitué de filaments. Sous l'action d'un potentiel d'action qui conduit à une libération des ions calcium dans le cytoplasme à partir des citernes du reticulum sarcoplasmique, ces filaments glissent l'un par rapport à l'autre. Le relarguage des ions calcium ne dure que quelques millisecondes et celui-ci est à nouveau pompé dans les citernes une fois passé le potentiel d'action. On distingue un filament épais constitué principalement de protéines de type myosine et un réseau constitué d'actine sous forme filamenteuse. Là encore, le processus est actif car il nécessite l'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate) qui convertit une énergie chimique en une énergie mécanique. Sans cette énergie chimique, transformée sous forme mécanique par un véritable moteur à 4 pas, la contraction musculaire est impossible et l'unité devient rigide.

L'activité contractile est essentiellement due à deux protéines remarquables qui forment l'une des combinaisons locomotrices les plus étudiées à ce jour. D'une part, l'actine globulaire, ou monomérique, s'assemble en dimères pour former des filaments toronnés à deux brins (Cf. Fig. 2.6). La polymérisation de ces filaments est régulée *in vivo* par un jeu complexe de protéines et il est possible de bloquer la polymérisation par un poison fongique comme la cytochalasine B.

Pour mise à jou sur les protéines coiffantes voir : [?][?]

Dans les muscles, l'actine s'associe avec une autre protéine, la myosine conventionnelle, pour former des sarcomères. La structure typique d'une myosine est représentée en Fig. 6. Deux bulbes d'environ 16 nm constituent les têtes de myosine. Ces têtes forment le domaine moteur qui s'associent à l'actine ou à d'autres nucléotides. Une charnière relie chaque tête hydrophyle à la queue plus hydrophobe dont la longueur est environ 110 nm . Cette charnière agit comme un bras de levier lorsque qu'un molécule d'ATP est fixée. Les myosines sont capables de s'auto-assembler en tressant leur queue entre elles pour former des filaments épais dont la longueur varie entre 1.5 à 5 μm .

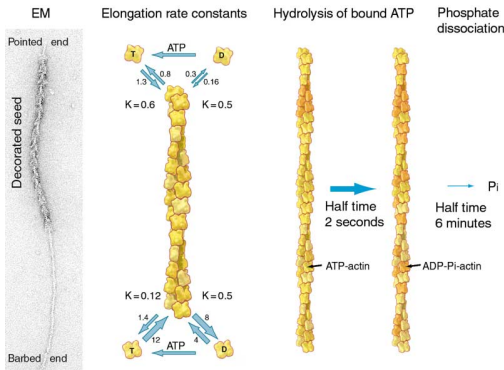


FIG. 5. L'actine globulaire, ou actine G, s'assemble en actine fibreuse ou filamenteuse (actine F) par un système de clef-serrure. La polymérisation est directionnelle et réversible. La structure du filament formé est hélicale avec un pas de 77 nm contenant 14 paires de dimères. Le diamètre des filaments varie entre 6 et 7 nm. Un filament est une structure relativement rigide qui possède une élasticité de flexion. Chaque monomère d'actine contient une molécule d'ATP fixée au moment de la polymérisation. Au fur et à mesure que le filament se polymérise, l'ATP fixé au coeur d'une molécule se transforme en A.D.P., ou adenosine di-phosphate, avec l'un des phosphates libéré en solution. L'hydrolyse de l'ATP le long des filaments conduit à une asymétrie chimique entre les deux bouts, qui peuvent alors se polymériser et dépolymériser avec des taux différents.

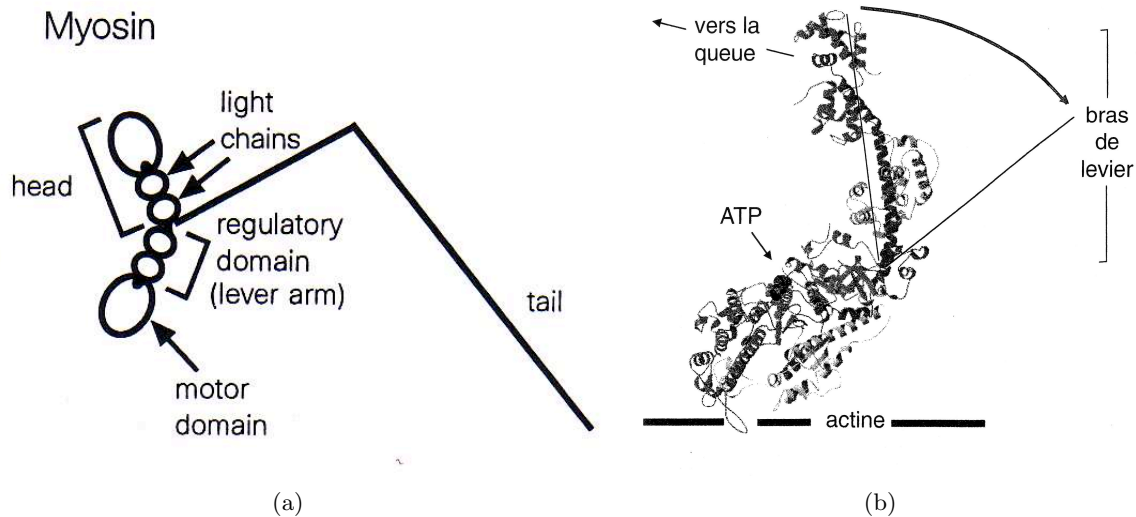


FIG. 6. (a): Structure schématique d'une myosine conventionnelle. Aux extrémités N-terminales des chaînes lourdes sont fixées deux chaînes légères de 88 nm. On a représenté en (b) la structure de la myosine interprétée à partir des données cristallographiques. La partie distale de la myosine contient une hélice α exceptionnellement longue. Cette partie de la molécule agit comme un bras de levier amplifiant les changements de conformation se produisant au site de fixation du nucléotide. Celui-ci a lieu à chaque changement de ligand.

Les têtes de myosine peuvent être en contact avec les filaments d'actine. On pense que ce contact est alternatif et qu'une seule des têtes n'est en contact. Sous l'action conjuguée de l'hydrolyse de l'ATP et du calcium, la charnière localisée au niveau des têtes subit une flexion de son articulation et elle fait coulisser les deux filaments l'un sur l'autre comme illustré en Fig. 2.6. En présence d'ions calcium, les têtes de myosines contenant de l'ATP se lient en effet aux filaments d'actine. Elles deviennent alors des enzymes qui hydrolysent l'ATP et la libération d'une phosphate inorganique change la courbure des charnières. Cela permet aux filaments d'actine de glisser enfin par rapport au filament central de myosine.

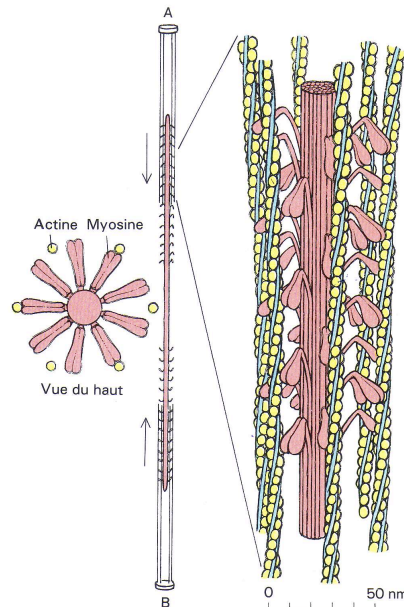


FIG. 7. Structure d'une unité élémentaire d'un muscle. Un filament épais formé par les tresses des queues de myosines est entouré de 6 filaments d'actine. L'entraînement forcé des filaments d'actine vers le milieu de la tige des myosines tire les points d'ancrage A et B l'un vers l'autre. (D'après [?]).

2.7. Modèle mécano-chimique. Nous pouvons maintenant donner une image physique de la contraction des têtes de myosine comme un modèle mécano-chimique[?] à 4 états, ou « power-stroke » dans la littérature anglo-saxonne[?, ?, ?, ?]. L'état de plus haute énergie est l'état où l'ATP est lié à la myosine. Cet état intermédiaire provient d'un mécanisme clef-serrure, mais la clef ne s'ajuste pas parfaitement à la serrure: le système est dans un état de stress qu'il va chercher à évacuer. Nous le représentons comme un ressort comprimé. L'état de plus basse énergie est l'état où l'ATP est hydrolysé en ADP et P_i et où les deux molécules sont relarguées en solution. Nous le représentons par un ressort détendu. Le mouvement d'une des têtes de myosine correspond à un cycle de compression et d'extension. Pour un mouvement coordonné des deux

- (1) La tête est liée à l'actine. Elle n'est pas liée à la molécule d'ATP.
- (2) La molécule d'ATP se lie à la tête. Il en résulte un changement de conformation. Le lien entre la tête de la myosine et le filament d'actine est affaibli et la liaison se rompt.
- (3) La molécule qui est dans son état d'énergie maximale, car le ressort est comprimé, passe dans une configuration plus basse en ramenant le ressort à sa longueur naturelle. L'ATP est hydrolysé lorsque la myosine est détachée de l'actine. La tête est alors dans un état relaxé et elle peut, sous l'effet des fluctuations thermiques, chercher le site suivant où elle peut s'accrocher.

- (4) Une fois la tête accrochée sur le nouveau site, le produit $\text{ADP} + P_i$ est relâché. La tête cherche à se raidir et en se raidissant elle applique une force de cisaillement dans la direction parallèle aux filaments. Le filament d'actine est alors tiré vers l'arrière avec un pas de 36 nm.

Dans chaque état $i = 1, \dots, 4$ le système est en équilibre caractérisé par une énergie G_i . Les taux de transitions $\omega_{i,j}$ entre les états i et j obéissent alors au principe du bilan détaillé

$$\frac{\omega_{i,j}}{\omega_{j,i}} = \exp(G_i - G_j)/k_B T \quad (9)$$

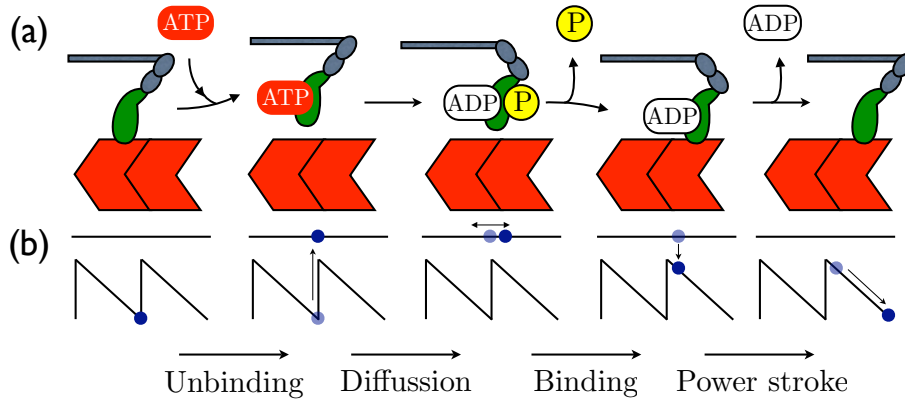


FIG. 8. Schéma représentant les quatre temps du moteur à myosine. Au temps 1, la tête est liée au filament d'actine. La molécule d'ATP vient se fixer sur elle. Cette liaison implique un stress que la molécule évacue en se détachant du filament. l'hydrolyse de l'ATP a alors lieu. La molécule est alors dans un état transitoire où elle peut chercher le site suivant le long du filament d'actine sur lequel elle va se fixer. Une fois fixée, elle relargue l'ADP. Ce relargage introduit de nouveau un stress que la molécule évacue en tirant le filament d'actine vers l'arrière.

Les étapes de 1 à 4 définissent un modèle de roue à cliquet actionnée par l'hydrolyse de l'ATP, dont l'énergie est directement utilisée sous forme mécanique. Contrairement aux moteurs étudiés en thermodynamique qui fonctionnent entre deux sources de chaleur, le moteur biologique est isotherme et il alterne entre les quatre niveaux de la figure 2.7.

Afin de mieux comprendre comment un modèle de cliquet peut générer un mouvement directionnel, il est utile de considérer un système à deux niveaux où de l'énergie est injectée de l'extérieur. Dans les configurations 2 et 3, les têtes de myosine sont faiblement liées à l'actine. Nous choisissons ce niveau d'énergie comme référence : il correspond au niveau $W_{2,3}$ de la figure 2.7-b. Par définition, $W_{2,3}$ est indépendant de la coordonnée relative x de la tête de myosine par rapport au filament d'actine. Dans l'autre cas de figure où la molécule est liée au filament, le potentiel est $W_{1,4}$. Les filaments d'actine ayant une structure polaire, le potentiel $W_{1,4}$ brise la symétrie droite-gauche. Dans ce modèle, la position de la tête de myosine est représentée par une particule hypothétique qui alterne entre les deux niveaux $W_{1,4}$ et $W_{1,3}$.

2.8. Cliquet thermique 1. Le cliquet thermique le plus simple est celui où un générateur extérieur fournit une énergie en changeant le potentiel vu par la particule. Supposons que cette variation soit alternative avec pour demi-période T . le potentiel est donc

$$\begin{aligned} W &= W_{1,4}(x) \text{ si } 0 \leq t < T \\ W &= W_{2,3}(x) \text{ si } T \leq t < 2T \end{aligned} \quad (10)$$

Pendant la première demi-période, la particule est libre de diffuser sur l'axe. De nouveau, la conservation de la matière entraîne l'équation :

$$\partial_t P + \partial_x J = 0 \quad (11)$$

où $P(x,t)$ est proportionnel à la concentration et où $J(x,t)$ est le courant. Pour définir $J(x,t)$ nous introduisons une mobilité μ . Ce paramètre est constante phénoménologique caractéristique du système étudié et dont la valeur est mesurée dans les expériences. En présence d'un potentiel $W(x)$, $J(x,t)$ est la somme du courant de diffusion et du courant dû à la force $F = -dW/dx$:

$$J(x,t) = \mu [-k_B T \partial_x P - P \partial_x W] \quad (12)$$

Lorsque $W(x)$ est constant, les deux équations (11) et (12) donnent l'équation de diffusion à laquelle satisfait $P(x,t)$:

$$\partial_t P = \mu k_B T \partial_x^2 P \quad (13)$$

On retrouve le mouvement brownien avec la solution pour la diffusion à partir d'une source ponctuelle (une dimension) :

$$P(x,t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp \left[-x^2/4Dt \right] \text{ avec } D = \mu k_B T \quad (14)$$

3. La division cellulaire : le couple microtubule - kinésine

Un autre couple possédant une propriété locomotrice remarquable est le système kinésine - microtubule. La structure de la kinésine est similaire à celle des myosines (Cf. Fig 6). Les deux têtes de cette protéine lui permettent de se déplacer le long des microtubules qui sont des filaments polymères construits à partir de sous-unités α et β de tubuline (Cf. Fig. 9). Au sein de la cellule, les microtubules et les kinésines ont une fonction très importante, car elles permettent d'organiser la division cellulaire. Nous verrons plus loin comment les manipulations de micromécanique ont permis de déterminer les caractéristiques de ces moteurs moléculaires. Par exemple, Les kinésines « marchent » le long des microtubules avec un pas de 8 nm et la vitesse avec laquelle elles se déplacent dépend de la concentration d'ATP disponible en solution.

4. Life at low Reynolds number : le rêve des nanotechnologues

Il serait difficile de faire mieux que l'article d'E.P.M. Purcell[?] et cette section ne présente que vue très sommaire de la richesse du problème. Les mouvements cellulaires sont amples et majestueux. Il n'ont que peu de ressemblance avec notre expérience quotidienne car l'inertie n'est pas pertinente à cette échelle. Ce domaine est celui de l'hydrodynamique à petits nombres de Reynolds.

Le nombre de Reynolds \mathcal{R} est défini en fonction du rapport des forces d'inertie et des efforts visqueux. Soit $a \approx 10 \mu\text{m}$ la taille caractéristique d'un objet de déplacement dans un fluide de viscosité η . Si ρ est la densité du fluide, on définit le rapport sans dimension (on définit aussi la viscosité cinématique $\nu\eta/\rho$)

$$\mathcal{R} = \frac{av\rho}{\eta} \quad (15)$$

dont l'ordre de grandeur permet d'établir le régime où la viscosité domine. Voici quelques ordres de grandeur :

- $\nu_{\text{eau}} = 10^{-2} \text{ cm}^2.\text{s}^{-1}$.
- $\mathcal{R} \simeq 10^{-2}$ cellule de sperme.
- Sang $\simeq 10^2$ (aorte 10^3).
- Vous (et moi) 10^6
- Pétrolier $> 10^{10}$.

Soit alors un objet taille L , de densité ρ_p soumis à une force F . Le fluide est de l'eau et le corps se déplace à une vitesse constante sous l'action d'une force F . Mais à $t = 0$, la force est nulle: quelle est alors sa longueur d'arrêt?

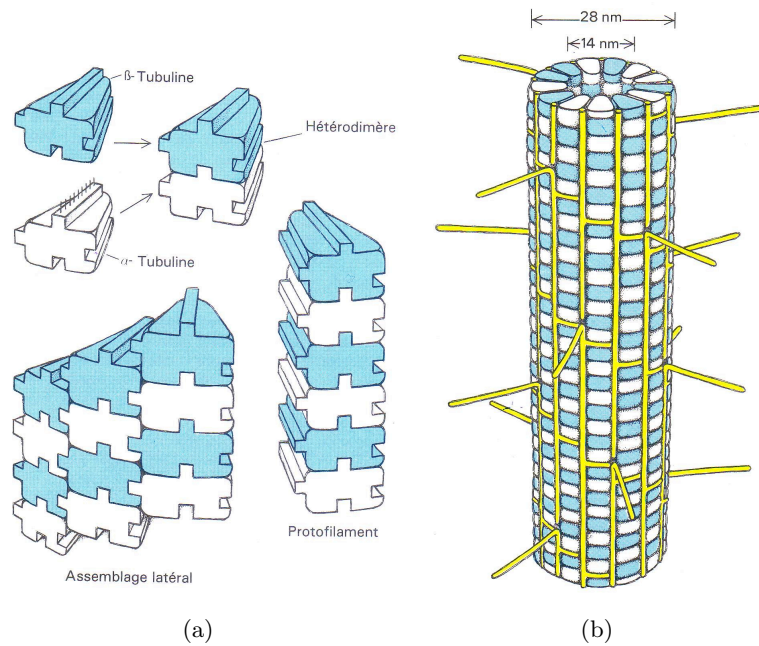


FIG. 9. La figure (a) représente comment les deux sous-unités α et β s'assemblent pour former des dimères. A leur tour, ceux-ci s'auto-assemblent de façon latérale pour former des protofilaments. Une microtubule est constituée de treize protofilaments qui s'assemblent dans une structure cylindrique creuse de 28 nm de diamètre avec un canal de 14 nm. L'assemblage est tel que la structure possède une périodicité hélicoïdale de 40 nm. Les protéines associées aux microtubules s'appellent les MAP, pour « microtubules associated proteins » et elles occupent les sillons.

Kinesin

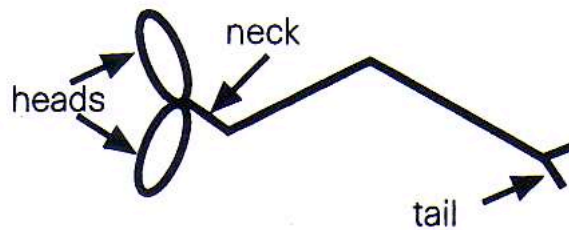


FIG. 10.

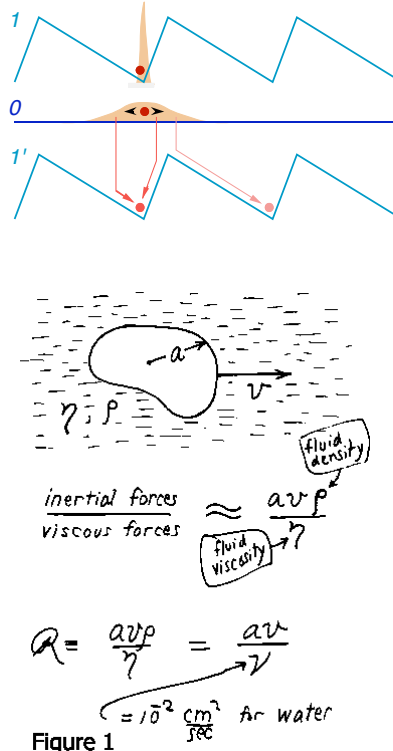


FIG. 11. Importance de la viscosité

L'équation de la dynamique est a priori simple et nous supposons un frottement visqueux donné par la loi de Stokes :

$$\frac{d^2x}{dt^2} - 6\pi \frac{\eta \rho_e L}{\rho_p L^3} \frac{dx}{dt} = 0 \quad (16)$$

qui permet de dégager le temps caractéristique d'arrêt :

$$\frac{1}{\tau} = 6\pi \frac{\eta \rho_e L}{\rho_p L^3} \quad (17)$$

soit

$$\tau = \mathcal{R} \frac{\text{taille}}{\text{vitesse}} \quad (18)$$

La valeur numérique de la distance d'arrêt obtenue en multipliant le temps d'arrêt par l'ordre de grandeur de la vitesse originale est intéressante :

- Bactérie: $\simeq 10^{-6}$ (soit une distance d'arrêt de $d < 1\text{\AA}$)
- Pétrolier, soit une distance d'arrêt $10^5 km$ (... ne jamais écrire cette loi pour un objet macroscopique, car la turbulence modifie de façon très pertinente le frottement visqueux).

Dans ce régime, l'équation de Navier-Stokes est aussi simplifiée (mais attention, les conditions aux limites rendent souvent le calcul difficile). Le temps d'établissement du régime stationnaire est si petit que le champ de vitesse $v(x,t)$ est stationnaire à toutes fins utiles. Les termes de convection sont aussi négligeables.

$$\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{v} = \rho \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \rho (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} = 0 \quad (19)$$

Le temps n'intervient pas de façon explicite et symétrie $t \rightarrow -t$. Les équations sont identiques si l'on renverse le signe du temps. Les mouvements avant et arrière ont donc des effets strictement opposés. On ne peut pas nager avec un seul degré de liberté, car ce que l'on gagne sur un 1/2 cycle est perdu au cours du 1/2 cycle suivant ! Il faut 2 degrés de liberté (donc 2 bras !) et il faut parcourir un cycle asymétrique comme le montre la fig. (4) :



FIG. 12. *Cycle asymétrique pour le mouvement permettant la nage dans la limite des petits nombre de Reynolds.*

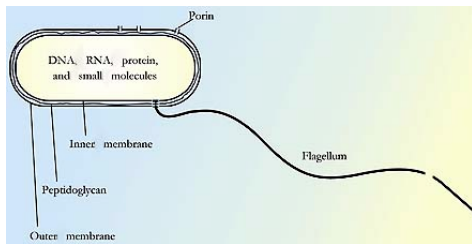
REMARQUE. Il est intéressant de comparer deux temps caractéristiques:

- (1) le temps caractéristique de mélange à vitesse v sur une distance l : l/v .
- (2) le temps caractéristique de diffusion pour explorer une région de taille l ($D \simeq 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$): l^2/D

Conséquence: le temps caractéristique lié à la diffusion est beaucoup plus petit que le temps caractéristique de mélange. À l'échelle cellulaire, mélanger ne sert à rien, il suffit d'attendre pour manger.

4.1. Mouvement des bactéries. « E. Coli, a self-replicating object only a thousand millimeter in size, can swim 35 diameters a second, taste simple chemical in its environment, and decide whether life is getting better or worse ». H. Berg, Physics Today, janvier 2000.

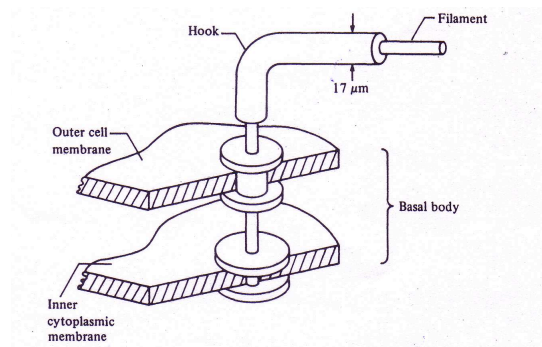
Escherichia Coli est une bactérie de forme cylindrique qui vit dans nos estomacs. Elle se déplace et pour se nourrir et elle répond à un gradient d'espèce chimique. Elle possède un ensemble de filaments de structure hélicale reliés au corps cellulaire par de véritables moteurs moléculaires rotatifs. On doit à H. Berg[?, ?] d'avoir démontré que cette rotation des filaments rigides engendrait un effet analogue à celui d'une hélice d'un navire et que cette rotation était réversible dans sens ou dans un autre. L'ensemble du filament et de son moteur définit une flagelle dont le diamètre n'excède pas 50 nm (voir Fig. ??). La rotation peut donc être horaire soit anti-horaire à une vitesse atteignant 100 Hz . Cela permet à la bactérie de nager sur une distance égale à 60 fois sa longueur en une seconde. Sa vitesse est donc bien supérieure à la vitesse de tous les animaux à l'échelle humaine. Lorsque la rotation des flagelles a lieu dans le sens horaire, les filaments forment une tresse et la rotation des flagelles entraîne un mouvement continu de la bactérie vers l'avant. Au contraire, lorsque les moteurs tournent dans le sens anti-horaire, les mouvements des flagelles ne sont plus coordonnés et la bactérie a un mouvement de culbute qui lui permet de changer de direction. Le mouvement des moteurs est dû à un flux de protons de l'extérieur vers l'intérieur. Une rotation nécessite environ 1000 protons et celle-ci est assurée par un corps basal enfoui sous la membrane plasmique¹. Tout comme les machines rotatives artificielles, le corps basal est constitué d'anneaux externes qui jouent le rôle de stator et qui permettent de stabiliser l'ensemble, alors que la rotation est assurée par des anneaux internes qui jouent le rôle de rotor. Une quarantaine de gènes sont requis pour l'assemblage de cette machine moléculaire.



(a)



(b)



(c)

1. La triple structure de la membrane composite est caractéristique des bactéries Gram-négatives. Chez les bactéries Gram-positives, la double couche est directement liée à un réseau de peptidoglycan tri-dimensionnel.

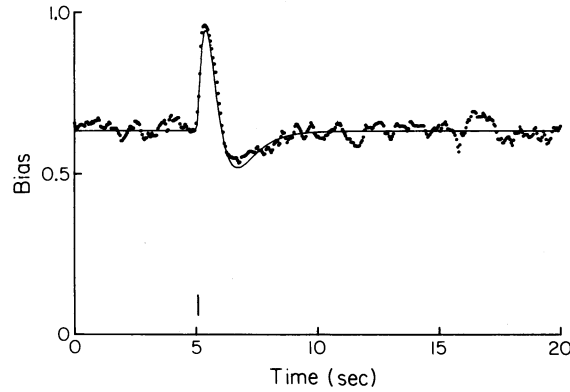


FIG. 14. à faire refs [?] et[?]

FIG. 13. (a) : Schéma « d'artiste » de la bactérie *Escherichia Coli*. En règle générale, une bactérie a 6 flagelles. Cette bactérie a la forme d'un cylindre rigide de $2\mu\text{m}$ dont la paroi est multi-lamellaire. La composition de la membrane interne ressemble à celle des cellules humaines, alors que la membrane externe est faite de polysaccharides et de lipides. L'intérieur des bactéries contient des fragments d'ADN circulaires, ou PLASMIDES qui constituent une ébauche de reproduction sexuée. Ces plasmides sont utilisés en génie génétique, pour cloner les fragments d'ADN. Les deux membranes sont séparées par une couche polymère qui assure la rigidité de l'ensemble. Son épaisseur est d'environ 30nm . Elle est traversée de part en part par des protéines qui assurent le transport de matières et la transduction des signaux entre l'extérieur et l'intérieur (D'après H. Berg, *Physics Today*, <http://www.physicstoday.org/pt/jan00/berg.htm>). La figure (b) représente le crochet faisant la liaison entre la partie basale et le filament de la flagelle. Il s'agit d'une reconstitution faite à partir de clichés microscopie électronique. On a représenté en (c) la base de la flagelle avec son crochet et le corps basal enchâssé dans les membranes externes et internes (D'après [?]). Sous l'action des protons, le crochet tourne autour de la partie basale en entraînant les filaments en rotation.

Le mouvement de ces bactérie est donc une succession de lignes droites, les « runs » en anglais, et de réorientations, ou « tumbles ». Ce mouvement est bien décrit par une marche au hasard à laquelle on peut associer un coefficient de diffusion effectif. Quantitativement, ce coefficient de diffusion est de l'ordre de $400\mu\text{m}^2/\text{s}$ et il correspond à celui qu'aurait une particule passive de quelques nano-mètres. Mais, dans le cas d'*E. Coli*, ce coefficient de diffusion est à l'activité des cellules. Signalons enfin que ces bactéries sont capables d'exprimer des acides aminés, par exemple la glycine, qui sont eux-mêmes des attractants. C'est par ce couplage entre détection et émission de signaux chimiques que les bactéries communiquent.

Pour le physicien, l'étude du mouvement des micro-organismes pose donc de nombreux problèmes partant, d'une part, de la physique au sens strict avec les effets hydrodynamique engendrés par la rotation des filaments hélicales et et allant, d'autre part, vers la structure et l'organisation des modules biochimiques qui permettent à *E. Coli* d'avoir un système de capteur et de propulsion avec un rendement et une robustesse au bruit thermique aussi efficace. Cette dernière question apparaît aujourd'hui en biologie systémique qui étudie la hiérarchie et l'organisation des réseaux de régulation.

Lorsqu'un gradient de concentration $c(x)$ en aspartate est appliqué à *Escherichia Coli*, celle-ci remonte le gradient de concentration avec une vitesse moyenne $\langle V \rangle$

$$\langle V \rangle = \kappa \nabla c \quad (20)$$

Les bases biochimiques impliquées dans ce processus semblent être bien comprises. L'Aspartate se lie à un récepteur Tar et déclenche une chaîne de phosphorylation. The résultat final est un changement de l'activité des flagelles. Lorsque les moteurs sont en rotations dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, la bactérie avance en ligne droite avec une vitesse moyenne de $20 \mu\text{m/s}$. Par contre, pour une rotation dans le sens inverse, la bactérie oscille brusquement sur place sans avancer.

Il existe deux temps de vie caractéristique.

4.2. Changement de conformation des protéines. Le tableau 4.2 résume ces échelles en fonction du type de macromolécule. En règle générale, une protéine est une suite linéaire d'acides aminés choisis parmi vingt possibilités. Certaines, comme l'actine ou la tubuline s'associent pour former des filaments qui sont impliqués dans les forces mécaniques produites par la cellule. La motilité cellulaire est principalement due à l'actine, alors que les microtubules, sorte de cylindres creux dont les parois sont faites de tubuline, sont nécessaires à la division cellulaire, ou MITOSE, L'ADN, quant à lui, est un double brin polymère où se succèdent 4 types de paires de base.

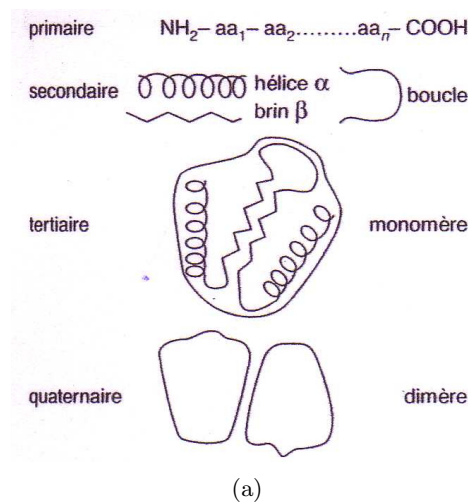


FIG. 15. Schéma des niveaux hiérarchiques impliquant différentes structures pour une protéine typique. La structure tertiaire protège un ion du milieu extérieur. Un changement de conformation de cette structure expose cet ion au solvant, ce qui peut rendre la protéine active du point de vue de la réaction chimique.

Une protéine indextprotéine possède plusieurs niveaux de structure qui provient de son repliment dans l'espace (voir Fig. 15). Ces structures lui confèrent une fonction particulière. En augmentant le niveau de résolution, on distingue en particulier :

- (1) la structure primaire des acides aminés qui sont des molécules du type $\text{NH}_2 - \text{aa}_1 - \text{aa}_2 - \dots - \text{aa}_n - \text{COOH}$ et qui diffèrent du groupement de la chaîne latérale branchée sur l'atome de carbone central. Cet assemblage est dû à liaisons chimiques fortes qui sont appelées liaisons peptidiques.
- (2) La structure secondaire faite d'hélices α , de feuillet β et de boucles plus flexibles. Ces structures sont généralement stabilisées par des liaisons pont-hydrogène.
- (3) Enfin, la structure tertiaire où l'ensemble se replie en forme de globule. Cette structure est stabilisée par des forces faibles comme les liaisons pont hydrogène ou les interactions de Van de Waals. Mais la forces ioniques ou même covalentes peuvent jouer un rôle. Chacun de ces globules forme des mères qui s'associent en di, tri etc. mères pour former la structure quaternaire.

Les protéines utilisent les changements de structure pour être de véritables interrupteurs pour les réactions chimiques. Beaucoup d'entre elles sont conçues de façon modulaire et elle comprennent des domaines distincts qui peuvent être partagés entre différentes familles de protéines. Par exemple, la structure primaire peut inclure des segments définissant un site catalytique, un segment pour la régulation de l'activité catalytique de cette protéine, ou un segment permettant l'adhésion de la protéine à la membrane.

La table 9.3.2 résume les ordres de grandeur des processus physiques intervenant dans l'activité enzymatique d'une protéine.

Mouvement		Échelle de temps caractéristique (en unité logarithmique)		
Vibration moléculaire		-14 à -13		
Transfert d'un proton		-12		
Lien hydrogène		-12		
Vibration élastique d'une région globulaire		-12, -11		
Flexion d'une charnière à l'interface de deux domaines		-11 à -7		
Réarrangement des molécules d'eau		-8		
Formation Hélice-Pelote		-8 à -7		

Système	Taille	Vitesse	Force	Fonction et intérêt
Polymères	$> 10 \text{ nm}$		$2 - 3 \text{ pN}$	Élasticité entropique
ADN	2 nm		$2 - 3 \text{ pN}$	Séparation deux doubles brins
Ligand-récepteur	10 nm		50 pN	Liaison chimique non-covalente
Assemblages supramoléculaires	10 nm		100 pN	Organisation fonctionnelle
Protéines	20 nm		300 pN	Repliment des protéines
Macromolécules	0.5 nm		$> 600 \text{ pN}$	Liaison covalente
Moteurs moléculaires	Taille du moteur			
(a) Myosine (actine)	20 nm	$3 \cdot 10^{-4} \text{ nm s}^{-1}$	10 pN	Contraction et transport
(b) Kinésine (microtubule)	6 nm	800 nm s^{-1}	6 pN	Mitose
(c) RNA polymérase	15 nm	5 nm s^{-1}	25 pN	Transcription
(d) Flagelle	45 nm	300 rps	500 pN nm	Propulsion
(e) F_1 -ATPase		8 rps	100 pN nm	Synthèse de l'ATP

5. Réactions biochimiques

5.1. Énergie. L'une des caractéristiques des systèmes vivants est leur capacité à se mouvoir de façon autonome. La figure 1 est la photographie d'une cellule épithéliale d'un poisson, cellule couramment utilisée comme système modèle en biologie. Cette cellule est capable de se déplacer sur quelques dizaines de microns par minute. La MOTILITÉ est ainsi définie comme un mouvement dirigé, autonome et qui consomme de l'énergie. La mobilité, quant à elle, est définie comme un processus passif résultant de l'action d'une force extérieure (forces thermiques, par exemple).

Qui dit mouvement, dit énergie. Les efforts mécaniques sont produits par des moteurs moléculaires qui se déplacent sur des filaments (actine ou microtubules). L'ensemble des filaments définit le CYTOSQUELETTE comme système intégré de la cellule et comprenant les protéines moteurs associées. Le cytosquelette confère à la cellule sa structure, son organisation et sa motilité. L'étude de la motilité a bien sûr un intérêt fondamental, mais il a aussi une grande importance dans les applications biomédicales. La métastase des cellules cancéreuses, par exemple, n'intervient que lorsque ces cellules sont capables d'envahir les tissus environnants. Sans motilité, elles sont en fait inoffensives.

En règle générale, la cellule stocke son énergie sous forme chimique en l'enrangeant dans des liaisons chimiques fortes (par opposé aux liaisons faibles qui nous intéresseront par la suite). La monnaie courante d'échange du travail cellulaire est l'ATP (adénoisine triphosphate) avec la réaction d'HYDROLYSE (rupture à l'aide de l'eau) qui peut être résumé ainsi :



avec

$$\Delta G = \Delta G_0 - kT \ln \frac{[\text{ATP}]_c}{[\text{ADP}]_c [\text{P}_i]_c} \quad (22)$$

où l'indice c correspond à la concentration cellulaire. À l'équilibre

$$\Delta G_0 = kT \ln \frac{[\text{ATP}]_{eq}}{[\text{ADP}]_{eq} [\text{P}_i]_{eq}} = -54 \cdot 10^{-21} \text{ J} = 14 \text{ k}_B \text{ T} \quad (23)$$

Dans une cellule, la réaction est très loin d'être à l'équilibre. Les concentrations typiques ont pour valeurs $[\text{ATP}] = 1 \text{ mM}$, $[\text{ADP}] = 0.01 \text{ mM}$, $[\text{P}_i] = 1 \text{ mM}$ de telle sorte que $\Delta G \approx -100 \cdot 10^{-21} \text{ J} \approx 25 \text{ k}_B \text{ T}$.²

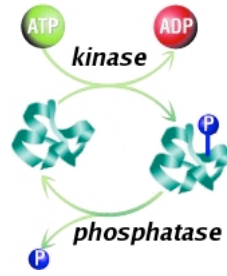
On utilisera la règle de conversion des unités d'énergie suivante :

$$12 \text{ kcal/mol} = 8 \cdot 10^{-20} \text{ J/molécule} = 0.5 \text{ eV} = 20 \text{ k}_B \text{ T}$$

REMARQUE. Du point de vue de la biochimie, il existe une différence entre un CATALYSEUR et une ENZYME. Les enzymes qui n'utilisent pas d'énergie sont des catalyseurs[?]. Un catalyseur change le temps caractéristique d'une réaction en associant, par exemple, les réactants de telle manière qu'ils réagissent plus vite, mais une fois la réaction faite, le système est toujours à l'équilibre thermodynamique. Une enzyme qui utilise de l'énergie catalyse une réaction de telle manière que le système est hors-équilibre. En utilisant l'énergie, elle permet au système d'effectuer un travail qu'il serait impossible d'effectuer à l'équilibre thermodynamique. Elle le fait en couplant chimiquement la réaction chimique à l'hydrolyse de l'ATP de telle sorte que la somme des deux réactions est thermodynamiquement favorable. Un enzyme qui catalyse l'hydrolyse de l'ATP pour piloter une autre réaction est appelée un ATPASE, ou une GTPASE si elle catalyse l'hydrolyse du GTP.

En résumé, il existe des types de protéines appelés enzymes qui agissent comme des catalyseurs. Les réactions enzymatiques constituent à l'intérieur d'une cellule un véritable réseau de transmission de l'information. Un exemple important de réaction enzymatique est la phosphorylation d'une protéine, lorsqu'une enzyme transfère un groupe phosphate (PO_4) d'une molécule donneur, par exemple l'ATP, vers une protéine Y . Cet enzyme est alors appelé une KINASE et son rôle est de fournir de l'énergie à la protéine Y qui devient alors activée car son énergie est supérieure à celle de son état inactif. On notera Y^* le complexe activé. En règle générale, une protéine ne reste pas sous forme active. Il existe des protéines capables d'enlever le groupe phosphate et, donc, ces protéines appelées PHOSPHATASES régulent la réaction inverse où Y^* est transformé en Y (Cf. Fig. 5.1).

2. Une autre source d'énergie utilisée, bien que moins courante mais nécessaire pour l'assemblage des microtubules, est l'hydrolyse du GTP (guanosine triphosphate) en GDP. Dans la cellule, le rapport $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$ est en fait très différent de celui que l'on observerait dans un milieu chimique standard. Il varie, en effet, de 10^{-7} à 10^{+3} dans le cytosol, ce qui signifie que les concentrations sont maintenues à des valeurs très différentes de l'équilibre chimique grâce à des pompes ioniques pour le magnésium et le calcium. Par exemple, l'ATP se lie au magnésium et la plupart des réactions chimiques utilisent MgADP comme substrat.

FIG. 16. *Phosphorylation et de-phosphorylation*

Les RÉCEPTEURS peuvent être vus comme de véritables capteurs capables de sentir les conditions externes à la cellule et de transcrire le résultat de cette mesure en une information chimique à l'intérieur de la cellule. En première approximation, un récepteur est donc une enzyme dont le substrat est un ligand externe extra-cellulaire. Le produit final de la réaction diffuse l'intérieur de la cellule. C'est généralement une petite molécule appelée SECOND MESSENGER relarguée à l'intérieur de la cellule en réponse à formation du complexe ligand-récepteur. Une classe importante de récepteurs est donnée par les récepteurs couplés à des protéines G et leur nom vient du fait que ces protéines utilisent le GTP pour fonctionner. Ces récepteurs sont utilisées comme cible pour des drogues thérapeutiques et nous les étudierons ultérieurement.

L'apport d'énergie au système dans une réaction enzymatique implique que le système est ouvert à un flux d'énergie et que le principe du bilan détaillé ne s'applique pas. Cela a pour conséquence que les chemins de réaction qui parcourent un circuit fermé de sont pas équivalents. À titre d'exemple, considérons la réaction suivante. L'espèce chimique c reconnaît le substrat C et forme le complexe Cc . L'enzyme α utilise l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP pour transformer le complexe Cc en Cc^* qui est un état métastable d'énergie supérieure. Celui-ci peut alors donner le produit o ou donner $C + c$. Nous verrons dans un chapitre ultérieur que ce type de réaction chimique permet aux signaux de transduction d'être très sélectifs et de pouvoir discriminer entre deux voies. Pour l'instant, négligeons la voie qui donne l'espèce o . Nous avons donc un cycle $C + c \rightarrow C + c$ (Cf. Fig. 5.1)

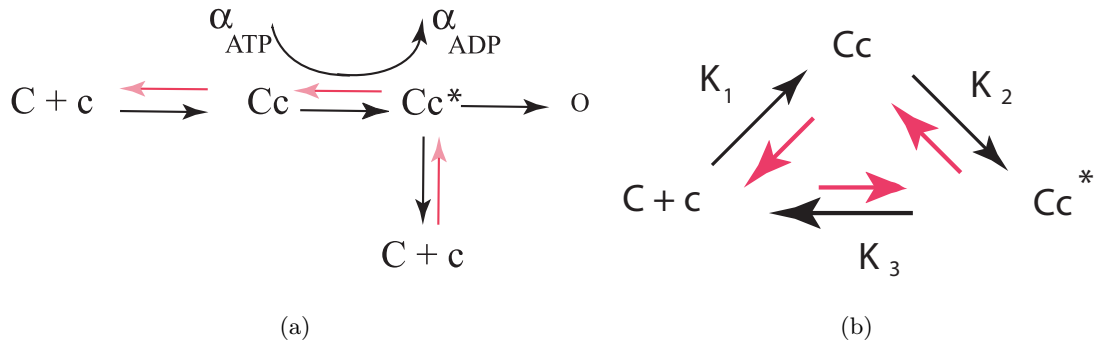


FIG. 17. *Réaction chimique caractéristique où une espèce chimique se fixe sur un substrat C pour former le complexe Cc . Celui-ci peut se dissocier pour donner $C + c$ ou o . Nous supposons ici que la probabilité de donner o est négligeable. Si l'enzyme ne fournit pas de l'énergie au système, c'est-à-dire si elle se comporte comme un simple catalyseur qui ne modifie pas l'énergie libre totale de la réaction, celle-ci est équivalente à celle du cycle de la figure (b). Comme les énergies des états initiaux et finaux sont les mêmes, la réaction peut parcourir le cycle dans le sens horaire ou anti-horaire avec la même probabilité. Par contre, si le complexe Cc^* est formé par une enzyme α le sens anti-horaire est impossible, car ce complexe correspond à un micro-environnement créé par l'enzyme où le système atteint un état de transition Cc^**

Si la réaction était à l'équilibre thermodynamique, nous aurions une contrainte sur les constantes cinétique. Comme nous ne pouvons faire la différence entre les produits $C + c$ qui rentrent dans la boucle et ceux qui sortent par l'intermédiaire de l'état Cc^* , le bilan détaillé³ impose la condition pour les constantes cinétiques

$$K_1 K_2 K_3 = 1 \text{ car } \Delta G_{C+c, Cc} + \Delta G_{Cc, Cc^*} + \Delta G_{Cc^*, C+c} = 0 \quad (24)$$

La thermodynamique impose donc une contrainte stricte sur les coefficients cinétiques. Lorsque la réaction $Cc \rightleftharpoons Cc^*$ est provoquée par une enzyme, le système est ouvert à un flux d'énergie et le principe du bilan détaillé ne s'applique pas ici. La condition (24) ne s'applique donc pas à cette réaction chimique.

L'hydrolyse de l'ATP n'est donc pas une réaction exothermique qui transforme une énergie chimique en chaleur. La TRANSDUCTION mécanique utilise une stratégie différente. L'énergie chimique est en fait emmagasinée dans un élément élastique des protéines qui peuvent exister sous des conformations différentes. C'est en particulier le cas des modèles les plus simples des protéines motrices, myosines, kinésines et dynéines qui existent dans deux conformations différentes. Il faut imaginer un « ressort » actine un bras de levier. Le système est en fait l'analogie d'un pistolet d'enfant. L'ATP en se fixant sur une tête de myosine permet de comprimer le ressort. Mais la tête de myosine agit en fait comme une enzyme qui facilite l'hydrolyse de l'ATP en ADP libérant une énergie utilisable pour changer la conformation du bras de levier. Cette image est suggérée par l'analyse structurale de ces protéines qui ont montré que le domaine actif de la protéines changeait de conformation, ce qui impliquait une mouvement caractéristique d'environ 10 nm à l'autre extrémité du bras de levier.

Ces protéines moteurs jouent un rôle fondamental dans la vie cellulaire et elles ont des fonctions bien spécifiques. Les myosines sont responsables, en autres choses, de la contraction musculaire. Les kinésines sont capables de se déplacer sur une distance de quelques μm sur les microtubules et elles assurent la fonction de transport de vésicules, sorte de petits sacs chargés de protéines. Quant à elles, les dynéines sont à l'origine de battements des cils et des ondulations des flagelles des spermatozoïdes.

5.2. GTPase : les petites protéines de la famille Rho-Rac-Cdc42 (et les grosses et hétérodimériques : $G_{\alpha, \beta, \gamma}$!) Un ligand, c'est-à-dire une petite molécule, « s'accroche » sur une grosse molécule ancrée sur la membrane de la cellule. Cette dernière est le récepteur. Alors la conformation du récepteur dans la partie cytoplasmique change et cela permet une réaction avec des partenaires cytoplasmique. Une classe importante de ces récepteurs active des protéines qui vont employer le GDP pour leur activité. Ici le GDP remplace l'ADP comme monnaie d'échange. C'est pour cela que l'on nomme les « protéines G ». Ces récepteurs forment la famille la plus importante des récepteurs des membranes et constituent les cibles thérapeutiques très étudiées.

Les protéines G sont des TRANSDUCTEURS d'information :

- (1) Une protéine G est liée au GDP: elle est INACTIVE.

3. Le bilan détaillé est une condition communément admise en physique statistique. Cette condition implique l'équilibre thermodynamique. Soient C et C' deux configuration. La probabilité $W(C', c)$ de passer de C à C' est reliée à la probabilité d'observer C ou C' à l'équilibre par

$$W(C', C) P_{eq}(C) = W(C, C') P_{eq}(C')$$

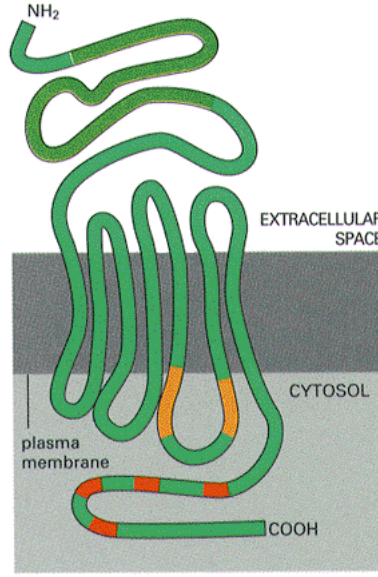


FIG. 18. Schéma d'un récepteur possédant un domaine extracellulaire, un domaine plasmique et, enfin, un domaine intracellulaire.

- (2) Parce qu'il y a réception d'un signal provenant d'un récepteur, la protéine G échange le GDP pour le GTP : elle devient ACTIVE et elle peut alors interagir avec d'autres protéines.
- (3) Une protéine G est capable de se désactiver elle-même en transformant le GTP en GDP (activité GTPase).

REMARQUE. Il existe deux grandes catégories de protéines G. Les « grosses » protéines G hétérodymériques directement liées aux récepteurs (dissociation de l'unité $\alpha\beta\gamma$ en $\alpha + \beta\gamma$) et les petites, qui elles sont monomériques, et qui ne sont pas directement activées par les récepteurs mais le sont par une enzyme qui les active à distance⁴. Ces dernières sont des GTPases.

5.3. Réactions chimiques et systèmes dynamiques.

5.3.1. *Rappels.* Commençons d'abord par des rappels qui nous serviront à fixer les notations. Nous considérons une réaction chimique entre deux espèces A et B en solution. La réaction :



est caractérisée par la constante de réaction thermodynamique K et par les deux constantes cinétiques k_{on} pour le sens $A \rightarrow B$, et k_{off} pour le sens $B \rightarrow A$. Par définition,

$$K = \frac{k_{on}}{k_{off}} \quad (26)$$

L'énergie libre exprimée en molécule-gramme de cette réaction est la différence de potentiel chimique des espèces B et A. Notons les concentrations par A et B :

$$\Delta G = \mu_B - \mu_A = RT \ln \frac{B}{A} \simeq 1.4 \log \frac{B}{A} \text{ à } 37^\circ \text{C} \quad (27)$$

À l'équilibre, le flux de création de B compense exactement le flux de disparition de A. Autrement dit,

$$\frac{dA}{dt} = -\frac{dB}{dt} = k_d A - k_g B \quad (28)$$

4. On pourra consulter: <http://www.scq.ubc.ca/g-proteins-molecular-switches-for-sensing-the-environment/>.

avec

$$K = \frac{B}{A} \quad (29)$$

où les concentrations sont prises à l'équilibre.

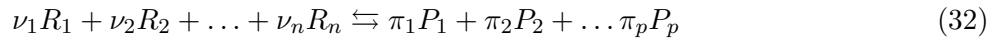
Pour une réaction à deux espèces A, B donnant le produit P , nous écrivons ;



avec pour les concentrations

$$\frac{dP}{dt} = k_+ AB - k_- P \quad (31)$$

De façon plus générale, nous pouvons considérer la réaction chimique suivante :



où les équations cinétiques s'écrivent

$$\frac{dP_j}{dt} = k_d R_1^{\nu_1} \dots R_n^{\nu_n} - k_g P_1^{\pi_1} \dots P_p^{\pi_p} \quad (33)$$

La loi d'action de masse généralisant l'Eq. (29) devient ici

$$\frac{P_1^{\pi_1} \dots P_p^{\pi_p}}{R_1^{\nu_1} \dots R_n^{\nu_n}} = K \quad (34)$$

Cette équation est générale : les coefficients ν_i ou π_i peuvent être des entiers différents de l'unité. La réaction chimique est alors une réaction non-linéaire car la cinétique fait intervenir des monômes de degré arbitraire.

5.3.2. Équations chimiques et non-linéarités. Il peut paraître surprenant que les équations biochimiques non-linéaires soient autre chose qu'une curiosité d'écriture et que la non-linéarité du problème permette de décrire la réponse d'un réseau biochimique. La description microscopique d'une réaction chimique repose en effet sur la calcul de la probabilité de rencontre de deux molécules en solution qui, une fois la collision passée, donnent un produit P . C'est le cas de l'eq. (31) où A rencontre B . Une réaction à trois corps où A devrait rencontrer à la fois B et C pour former un produit P paraît donc extrêmement improbable car elle implique le contact simultané de trois molécules, ce qui est a priori un événement à probabilité très faible.

Les sources de non-linéarités qui sont nécessaires pour décrire le changement de comportement des réseaux dans le langage des bifurcations sont en réalité multiples. Pour aller droit au but :

- (1) Les non-linéarités interviennent car il y a association de molécules en n-mères qui sont des complexes stables;
- (2) Les réactions chimiques qui nous intéressent sont en fait des contractions d'un système de réactions de dimension plus importante et dont certaines variables sont maintenues à des valeurs constantes par équilibre avec des réservoirs.

Pour illustrer ce dernier point, considérons la réaction suivante :



où la réaction de A avec B « transforme » A en B . Cette réaction est AUTO-CATALYTIQUE, car le produit B de la réaction est impliqué dans sa propre production. Il y a donc une boucle de réaction positive. La cinétique de la réaction est alors :

$$\frac{dB}{dt} = k_d AB - k_g B^2 \quad (36)$$

dont le terme de droite un polynôme d'ordre 2 en B .

On peut aussi considérer des réactions tri-moléculaires :



où la cinétique de la réaction est maintenant un polynôme d'ordre 3

$$\frac{dB}{dt} = k_d AB^2 - k_g B^3 \quad (38)$$

En réalité, différents mécanismes bimoléculaires peuvent conduire à une réaction trimoléculaire effective[?]. Considérons ainsi la chaîne de réaction suivante faisant intervenir une espèce intermédiaire X



Supposons que la première réaction soit très rapide devant la seconde. L'espèce B est toujours en équilibre avec l'espèce X et nous pouvons écrire :

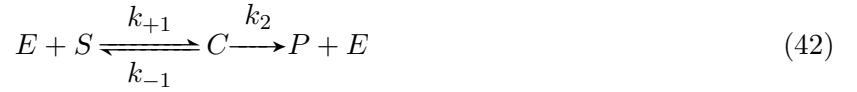
$$X = k_1 B^2 \quad (40)$$

Pour la cinétique de la deuxième réaction chimique, on a

$$\frac{dB}{dt} = k_d AX - BX \quad (41)$$

mais comme $X = k_1 B^2$ nous retrouvons bien une cinétique d'ordre 3 pour B , car dB/dt est un polynôme d'ordre 3 en B .

5.4. Réactions enzymatiques. Nous considérons la réaction suivante (Leonor Michaelis et Maud Leonora Menten, 1913). L'enzyme E , présent en faible quantité, réagit avec le substrat S pour donner C qui se décompose à son tour en un produit P avec l'enzyme E . Le schéma est le suivant :



avec des notations évidentes pour les taux de réaction, nous avons 4 équations chimiques couplées :

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_{+1}se + k_{-1}c \\ \frac{dc}{dt} &= k_{+1}se - k_{-1}c - k_2c \\ \frac{de}{dt} &= k_2c - k_{+1}se + k_{-1}c \\ \frac{dp}{dt} &= k_2c \end{aligned} \quad (43)$$

ce qui permet de tirer $p(t)$ par

$$p(t) = k_2 \int_0^t c(u) du \quad (44)$$

et il nous reste trois équations où on peut éliminer e grâce à (additionner les lignes 2 et 3 de l'équation précédente)

$$\frac{de}{dt} + \frac{dc}{dt} = 0 \quad (45)$$

d'où $e(t) + c(t) = e_0 = \text{Cte}$. Il nous reste

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -k_{+1}e_0s + (k_{+1}r + k_{-1})c \\ \frac{dc}{dt} &= k_{+1}e_0s - (k_{+1}r + k_{-1} + k_2)c \end{aligned} \quad (46)$$

L'intérêt de ce système est qu'il donne une cinétique d'ordre 0 aux temps courts et que la réaction peut se produire même pour un très faible concentration de l'enzyme E .

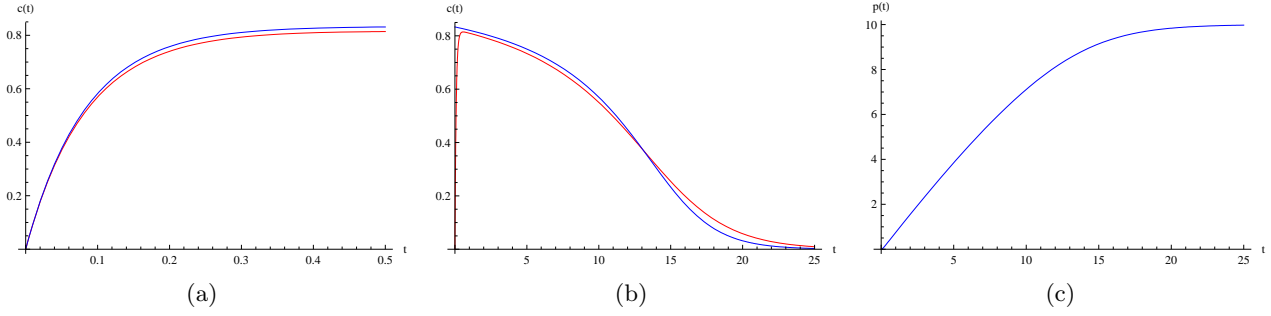


FIG. 19. Solutions du système (43) lorsque $k_{-1} = k_{+1} = k_2 = e_0 = 1$ avec $s_0 = 10$ (d'où $\epsilon = 0.1$). En (a) est représentée en bleu la concentration $c(t)$ aux temps courts (Cf. Eq. (58)) avec la solution exacte de (43) représentée en rouge. En (b), cette solution est représentée aux temps longs (solution du système (65) en bleu comparé avec celle du système original (43) en rouge. En (c), la solution $p(t)$.

5.4.1. *L'approximation quasi-stationnaire.* Cette approximation qui n'a pas de justification revient à supposer que $dc/dt = 0$ dans (46). On crée autant d'espèce C que l'on en détruit (Cf. Eq. (42)). On a alors

$$c(t) = \frac{e_0 s(t)}{s(t) + K_m} \text{ avec } K_m = 1 + \frac{k_2}{k_1} \quad (47)$$

ce qui justifie à posteriori $dc/dt = 0$ si la concentration d'enzyme à l'instant initial e_0 tend vers 0 (mais pour $e_0 \rightarrow 0$, il ne peut pas y avoir de réaction par définition!). On en tire

$$\frac{dp}{dt} = \frac{V_{max} s(t)}{s(t) + K_m} \text{ avec } V_{max} = e_0 k_2 \quad (48)$$

qui est la vitesse maximale de la réaction lorsque le réactant S a une concentration saturée, la vitesse étant alors indépendante de la concentration de substrat. Nous avons aussi

$$\frac{ds}{dt} = -\frac{V_{max} s}{K_m + s} \quad (49)$$

Le résultat (47) marche dans la pratique et sera démontré par la suite.

5.4.2. *Perturbation singulière.* Nous considérons le système suivant :

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \epsilon \frac{dy}{dt} &= g(x, y) \end{aligned} \quad (50)$$

avec $\epsilon \ll 1$ et où x, y sont des vecteurs. Les composantes de $x(t)$ sont les variables lentes, alors que celles de $y(t)$ sont les variables rapides. On comprend facilement cette terminologie en divisant la deuxième équation par ϵ : dy/dt varie rapidement à l'échelle du temps caractéristique de variation de $x(t)$.

La théorie des perturbations singulières revient à poser $\epsilon = 0$: la composante rapide est à l'équilibre instantané. Nous avons donc l'équation :

$$g(x, y) = 0 \Rightarrow y = h(x) \text{ avec } g(x, h(x)) = 0 \quad (51)$$

D'où le système de une équation à une inconnue :

$$\frac{dx}{dt} = g(x, h(x)) \quad (52)$$

qui permet de calculer $y = h(x)$.

Il existe tout une branche des mathématiques qui permet de justifier cette approximation basée sur un théorème dû à Thikhonov. Nous nous contentons ici de faire le calcul pas à pas afin de mieux quantifier les erreurs faites au cours de cette approximation.

5.4.3. *Temps courts.* Pour poursuivre, renormalisons les variables et introduisons les variables réduites :

$$\begin{aligned} x &= \frac{s}{s_0} \\ y &= \frac{c}{e_0} \end{aligned} \quad (53)$$

Posons

$$\epsilon = \frac{e_0}{s_0} \quad (54)$$

qui est petit si la concentration d'enzyme est faible.

En coordonnées réduites, le système se ramène à :

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \epsilon [k_{-1}y - s_0k_{+1}x(1-y)] \\ \frac{dy}{dt} &= k_1 [s_0x - (K_m + s_0x)y] \end{aligned} \quad (55)$$

avec $K_m = k_{-1}/k_{+1} + k_2/k_1$.

Par hypothèse, ϵ est petit car la concentration d'enzyme à $t = 0$ (e_0) est petite devant la concentration initiale de réactant (s_0). Nous faisons l'approximation $\epsilon = 0$ et donc, $dx/dt = 0$. La variable $y(t)$ varie donc beaucoup plus vite que la variable $x(t)$ qui est lente. Cette approximation n'est valable qu'aux temps courts et comme $dx/dt = 0$, $x(t)$ est constant, soit $x(t) = \bar{x}$ qui sera déterminé par après. Posant $\tau = \epsilon t$, le système précédent se ramène à la forme canonique (55) :

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= [k_{-1}y - s_0k_{+1}x(1-y)] \\ \epsilon \frac{dy}{d\tau} &= k_1 [s_0x - (K_m + s_0x)y] \end{aligned} \quad (56)$$

On voit donc qu'il y a deux façons de prendre la limite $\epsilon \rightarrow 0$ suivant que l'on se place sur les échelles de temps t , c'est-à-dire les échelles lentes, ou sur les échelles symbolisées par τ , soit les échelles de temps rapides qui permettent d'obtenir le comportement aux temps longs (si le comportement asymptotique est obtenu pour $\tau = 1$, alors $t \rightarrow \infty$, car $\epsilon \rightarrow 0$).

On retrouve l'approximation quasi-stationnaire en faisant $\epsilon = 0$ dans le système où l'échelle de temps est t . Donc $dx/dt = 0$. Comme x ne varie pas, nous posons $x = \bar{x}$. et la deuxième équation devient

$$\frac{dy}{dt} = k_1 [s_0\bar{x} - (K_m + s_0\bar{x})y] \quad (57)$$

qui s'intègre facilement car \bar{x} est constant. La variable $y(t)$ approche rapidement sa valeur asymptotique. Pour comparer avec les solutions numériques du système (43), nous réécrivons cette solution en fonction de la concentration $c(t)$ comme

$$c(t) = \frac{s_0\bar{x}}{s_0\bar{x} + K_m} (1 - \exp [(K_m + s_0\bar{x})t]) \rightarrow \frac{s_0\bar{x}}{s_0\bar{x} + K_m} \quad (58)$$

et on trouve bien une cinétique d'ordre 0 pour $p(t)$ car

$$dp/dt = k_2c \quad (59)$$

est bien proportionnel à $c(t)$ qui est constant. L'interprétation physique de ϵ est alors la suivante : $k_{+1}\epsilon$ définit le temps caractéristique au-delà duquel les solutions diffèrent de leurs conditions initiales et à partir duquel un état quasi-stationnaire est établi. Durant ce premier pas de temps, $p(t)$ est linéaire.

5.4.4. *Temps longs : échelles de temps rapide.* Pour connaître le comportement des solutions aux temps longs, nous utilisons un temps renormalisé τ :

$$\tau = k_1 \frac{t}{\epsilon} \quad (60)$$

et nous supposons que les solutions à l'échelle de temps τ peuvent être approchées par un développement asymptotique en puissance de ϵ ⁵

$$\begin{aligned} x(\tau) &= \sum_{n \geq 0} \epsilon^n x^{(n)}(\tau) \\ y(\tau) &= \sum_{n \geq 0} \epsilon^n y^{(n)}(\tau) \end{aligned} \quad (61)$$

À l'ordre zéro en ϵ , on trouve

$$\begin{aligned} \frac{dx^{(0)}}{d\tau} &= \frac{k_{-1}}{k_1} y^{(0)} - s_0 x^{(0)} (1 - y^{(0)}) \\ 0 &= s_0 x^{(0)} - (K_m + s_0 x^{(0)}) y_0 \end{aligned} \quad (62)$$

où la deuxième équation est une équation algébrique dont la solution est évidente :

$$y^{(0)} = \frac{s_0 x^{(0)}}{K_m + s_0 x^{(0)}} \quad (63)$$

Reportant dans la première équation, on trouve que $x^{(0)}$ est solution de

$$\frac{dx^{(0)}}{d\tau} = -s_0 x^{(0)} \left[\frac{k_2/k_1}{K_m + s_0 x^{(0)}} \right] \quad (64)$$

Il est maintenant utile de se ramener à des variables de concentration non renormalisées

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= -s(t) \frac{e_0 k_2}{K_m + s(t)} \\ c(t) &= e_0 \frac{s(t)}{K_m + s(t)} \end{aligned} \quad (65)$$

On remarque que la dernière équation n'est autre que l'équation (47) obtenue dans le cadre de l'approximation quasi-stationnaire. Pour dire que l'on crée autant de C que l'on en détruit, il faut se placer à des échelles de temps suffisamment longue ($\tau = 1$ implique qu'il s'est passé $t = \tau/\epsilon = 1/\epsilon \gg 1$ secondes) pour que la deuxième équation du système 65 soit correcte.

Pour comparer avec la solution exacte de la figure 19, il est utile de connaître comment la concentration de substrat décroît aux temps longs. La première équation donne t en fonction de s soit $s(t)$

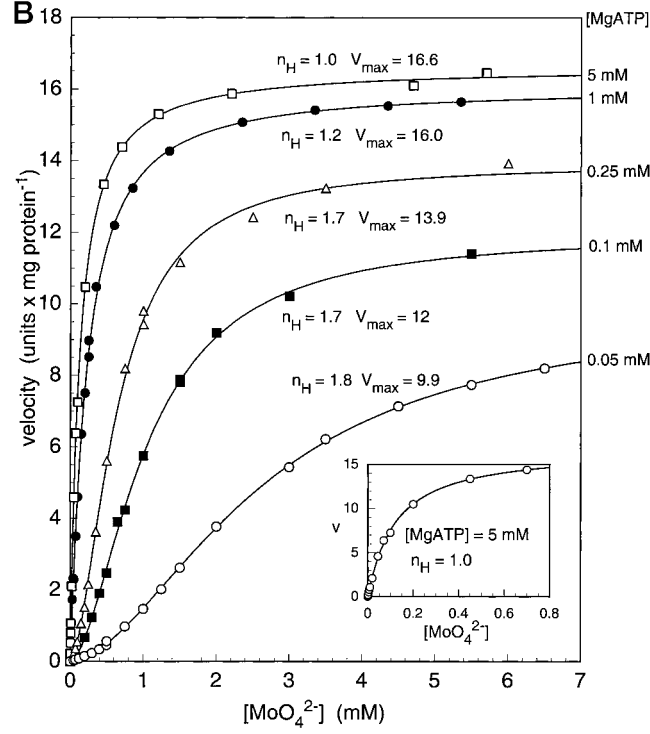
$$K_m \ln \frac{s(t)}{s_0} + s - s_0 = -\frac{k_2}{k_1} t \quad (66)$$

et la concentration de réactant décroît pour $t \rightarrow \infty$ de façon exponentielle

$$s(t) \propto \exp \left[\frac{1}{K_m} \left(s_0 - \frac{k_2}{k_1} t \right) \right] \quad (67)$$

Le cas (b) de la Fig. 19 donne la solution numérique (65) pour $\epsilon = 0.1$ en la comparant avec celle du système exacte (43).

5. À l'ordre auquel nous travaillerons, il suffira de restreindre à renormaliser le temps par le facteur ϵ . En théorie, il est possible de trouver ce facteur de renormalisation en considérant un développement multi-échelle.

FIG. 20. *D'après*[?].

5.5. Réponse et non-linearités. Il nous sera utile de considérer la réaction enzymatique de Michaelis-Menten (42) mais, cette fois, en considérant que la concentration de substrat est maintenue constante (il suffit d'invoquer un autre mécanisme qui maintient sa concentration constante). La concentration s devient maintenant un paramètre qu'il est possible de faire varier. La vitesse de réaction du produit p est alors

$$\frac{dp}{dt} = V_{max} \frac{s}{K_m + s} \quad (68)$$

qui peut être généralisé comme

$$\frac{dp}{dt} = V_{max} \frac{s^n}{K_m + s^n} \quad (69)$$

où n est un exposant arbitraire appelé dans la littérature coefficient de Hill en invoquant des effets coopératifs pour $n > 1$. Une possibilité pour obtenir cette équation avec un entier n est de modifier l'équation de Michaelis-Menten en supposant



où n molécules de substrat participent à la réaction tout en maintenant la concentration constante. Cette approche suppose la rencontre de $n + 1$ molécules, ce qui est très improbable pour n grand, mais nous verrons que de tels exposants peuvent être obtenus en contractant plusieurs réactions chimiques pour avoir une réaction effective. La Fig. 5.5 est tirée de la littérature biochimique et montre que n est un exposant effectif arbitraire tiré de l'analyse expérimentale.

C'est ce qui est fait par les auteurs de la courbe de la Fig. 5.5 qui donne V_{max} et l'indice de coopérativité n pour différentes concentrations de MGATP (s correspond ici à MoO_4^{2-}). L'ajustement à une courbe de Hill est particulièrement satisfaisant.

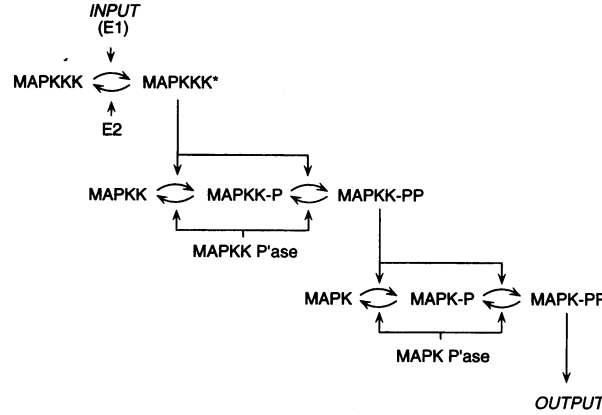


FIG. 21. La cascade MAPK, d'après [?]. On remarque que l'activation de MAPKK et MAPK fait intervenir une DOUBLE phosphorylation. Le symbole P'-ase réfère à une phosphatase.

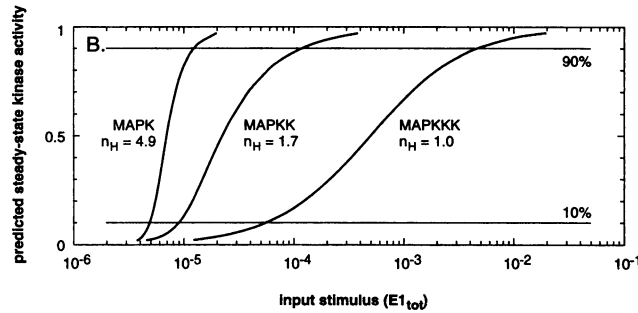


FIG. 22. Courbe de réponse des différentes protéines intervenant dans la cascade MAPK

Nous pouvons généraliser l'Eq. (69) en introduisant un terme de dégradation $-k_{off}p$ de telle sorte que l'équation effective du produit p est ramenée à :

$$\frac{dp}{dt} = V_{max} \frac{s^n}{K_m + s^n} - k_{off}p \quad (71)$$

5.6. La cascade MAPK. La protéine MAPK (pour « mitogen-activated protein kinase ») est une kinase dont la cascade d'activation est très conservée au cours de l'évolution. Elle intervient dans de nombreuses voies d'activation (de la membrane au noyau) et son principe est toujours le même : trois protéines interviennent au cours de la cascade et les deux dernières MAPKK et MAPK doivent être phosphorylées sur deux résidus pour être actives (Cf. Fig. 5.6). Cette kinase possède une courbe de réponse à un stimulus dont la pente est plus forte que celle prédite par la réaction de Michaelis-Menten (Cf. Fig. 5.6).

On remarque :

- Les courbes sont bien ajustées avec des coefficients de Hill de l'ordre de 5.
- Plus le coefficient de Hill (index de COOPÉRATIVITÉ) est élevé, plus sensible est la réponse. Ce phénomène, distinct de la bistabilité est une amplification du signal dû à la présence d'un seuil.

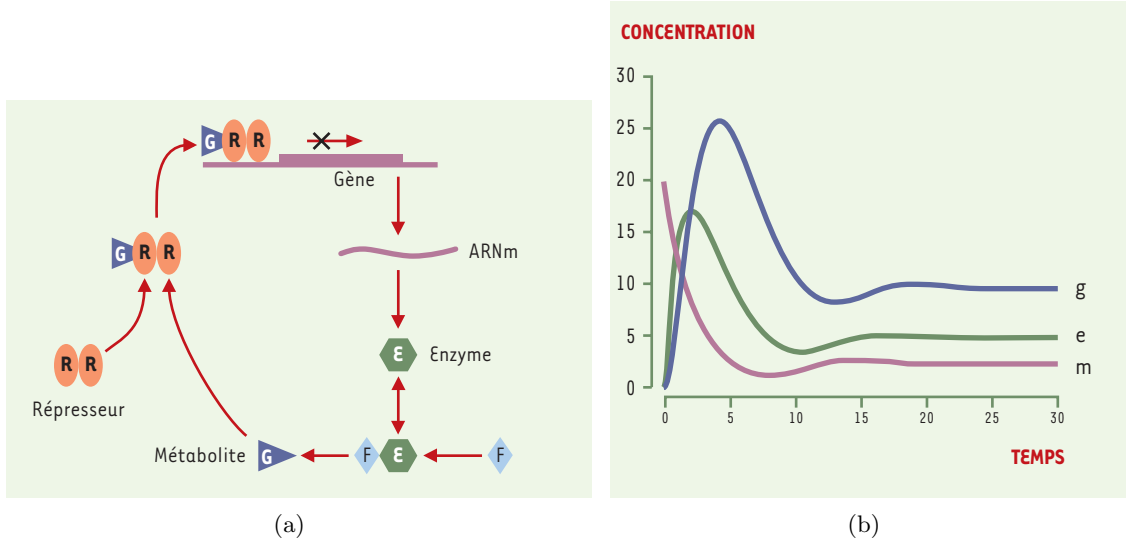


FIG. 23. À gauche, schéma réactionnel du modèle de Goodwin. À droite, variation des concentrations en fonction du temps pour des conditions initiales arbitraires. On remarque que l'on atteint un état stationnaire.

La Fig. 5.6 donne la solution numérique du système cinétique. On remarque que la pente est de plus en plus forte au fur et à mesure que l'on descend dans la cascade avec un index de Hill devenant de plus en plus grand.

La sensibilité de la cascade peut être expliquée en utilisant la règle de la dérivation en chaîne pour une réaction hypothétique dont le produit est $y(x)$ avec x concentration du réactant.

$$y(x) = f(f(x)) \Rightarrow y'(x) = f'(f(x)) \times f'(x) \quad (72)$$

de telle sorte que les dérivées sont multipliées

5.7. Application : le modèle de Goodwin. Le modèle de Goodwin décrit l'un des systèmes de régulation les plus classiques, c'est-à-dire le schéma réactionnel d'une boucle de contre-réaction NÉGATIVE (INHIBITION) par le propre produit d'un gène. Ce schéma suit une règle générale où le produit d'une réaction génère son propre inhibiteur. On considère un enzyme E , un répresseur R et deux métabolites F et G . Le répresseur forme un dimère avec G pour un former un complexe qui est capable de bloquer la transcription de la protéine E en s'accrochant sur le site d'initiation de la transcription. Les variables suivantes permettent de raffiner le modèle :

- (1) La variable m représente la concentration d'ARN messenger : cette variable mesure le taux de transcription.
- (2) les variables e et g sont les concentrations de E et du co-répresseur G .

En suivant la figure 5.7, le système dynamique peut être mis sous la forme suivante

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= K_1 R(g) - \gamma_1 m \\ \frac{de}{dt} &= K_2 m - \gamma_2 e \\ \frac{dg}{dt} &= K_3 e - \gamma_3 g \end{aligned} \quad (73)$$

où les $K_{i=1,2,3}$ sont des taux de sythèse et les $\gamma_{i=1,2,3}$ sont les taux de dégradation.

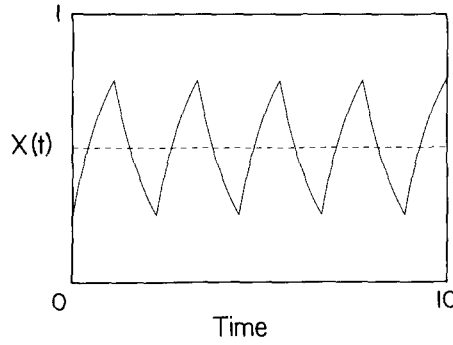


FIG. 24. D'après [?]

La fonction $R(g)$ est introduite « à la main » pour décrire comment la transcription dépend de la concentration de co-répresseur. On utilisera ici une forme phénoménologique

$$R(g) = \frac{\theta^n}{\theta^n + g^n} \quad (74)$$

où θ et n sont des paramètres. On supposera $n \gg 1$ de telle sorte que l'Eq. (74) définit un seuil pour la concentration g en-deçà duquel la transcription est active et au-delà duquel elle est bloquée. Cette fonction permet d'atteindre un état stationnaire avec des concentrations différentes de zéro. Ce modèle conduit aussi à des phases oscillantes.

5.8. Introduction d'un délai. On ne considère qu'une seule réaction, mais on dit que la boucle de contre-réaction prend du temps. L'équation cinétique pour $g(t)$ devient

$$\frac{dg}{dt} = \frac{\theta^n}{\theta^n + g^n(t - \tau)} - \gamma g \quad (75)$$

où τ est un temps caractéristique de retard. Cette approximation conduit soit à des états stationnaires soit à des oscillations (Cf. Fig. 5.8).

REMARQUE. L'introduction d'un délai n'est pas une approximation innocente du point de vue mathématique. Si on modifie $R(g)$ dans l'Eq. (75) par

$$\frac{\theta^n g(t - \tau)}{\theta^n + g^n(t - \tau)} \quad (76)$$

il existe alors des états chaotiques (extrême sensibilité vis à vis des conditions initiales de telle sorte que le comportement n'est pas prédictible).

5.9. Réseaux de réactions enzymatiques. Dans les organismes vivants, il existe donc de nombreux facteurs de transcription qui peuvent être accrochés à l'ADN et, ainsi réguler la transcription de gènes spécifiques, c'est-à-dire la synthèse de l'ARN à partir de certaines régions codantes de l'ADN chromosomale. Cette régulation de la transcription est un mécanisme très complexe qui peut impliquer plusieurs dizaines de gènes. C'est aussi un processus qui a lieu durant toute la transcription et qui implique donc des mécanismes temporel. On dira qu'un gène A active le gène B si la protéine qui résulte de la transcription de A a une influence positive sur l'expression du gène B . Dans le cas contraire, on parlera d'inhibition. Activation, inactivation et inhibition sont représentées par des flèches suivant la convention adoptée dans la figure 25.

Si plusieurs gènes sont impliqués dans un processus biologique, ils forment ce qu'on appelle un graphe d'interaction. Un graphe est ici défini à partir de ses vertex, qui sont les protéines et à partir de ses arrêtes orientées où un signe $+$ entre l'arrête $i - j$ signifie que i active j (un signe $-$ signifierait qu'il y a une inhibition). Bien sûr, un gène peut s'activer ou s'inhiber lui-même. Enfin, suivant la

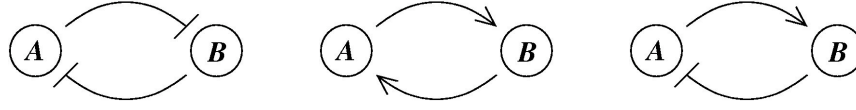


FIG. 25. Réseau d'interaction entre deux gènes A et B . La première figure correspond à une inhibition mutuelle, la deuxième à une activation mutuelle alors que la dernière est un réseau d'activation et d'inhibition croisée.

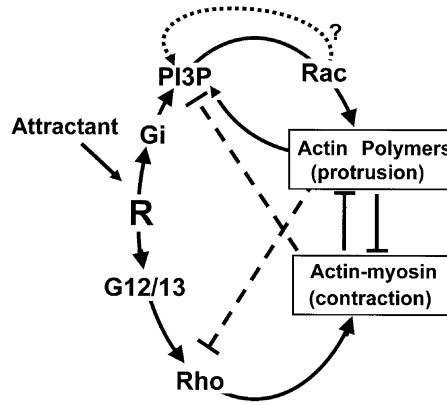


FIG. 26.

concentration des protéines, l'effet de i sur j peut changer de signe. En d'autres mots, le graphe dépend de la concentration des protéines.

Ces graphes ne s'appliquent pas uniquement aux processus de transcription des gènes. La figure 26 représente un réseau hypothétique de polymérisation de l'actine dans une cellule de type neutrophyle[?]. Sous l'effet d'un chemo-attractant, le récepteur R est activé et cette activation est liée à deux types de petites protéines G. On constate que deux voies d'activation de la polymérisation de l'actine sont activées et qu'elles s'excluent mutuellement (Rac et Rho). Ces deux modes sont en fait répartis le long de la cellule adhérente sur un substrat de façon différente. Lorsque la cellule est motile, il existe des zones d'avancé, ou de protrusions, qui correspondent à des lamellipodes, et des zones de rétraction, où la cellule se décolle du substrat. Le mouvement de la cellule est liée à la polymérisation de l'actine qui est à l'origine des changements de forme de la cellule. Celle-ci utilise ces deux voies suivant qu'elle polymérise dans une zone de protrusion ou une zone de rétraction.

5.10. Multistabilité. La propriété intéressante d'une courbe en sigma par rapport à une courbe hyperbolique obtenue pour $n = 1$ est qu'elle permet une réponse de type tout ou rien. Incluons en effet une boucle de rétro-action POSITIVE où le substrat $s(t)$ est une fonction croissante du produit p , $s \propto p$. Nous avons en unités renormalisées

$$\frac{dp}{dt} = V_{max} \frac{p^n}{1 + p^n} - k_{off} p \quad (77)$$



FIG. 27. Les deux cas de figures de réfèrent à l'Eq. (27). En (a), cas hyperbolique avec $n = 1$, il n'y a qu'un point fixe de fonctionnement. En (b), pour $n = 20$, la droite $k_{off}p$ a trois points d'intersection et le point de fonctionnement du milieu est instable.

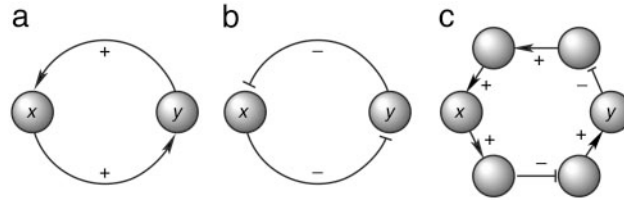


FIG. 28. Exemple de réseaux pouvant conduire à des systèmes bistables.

Si la valeur initiale de p est inférieure à un seuil, la réponse du système sera nulle, alors que si elle est supérieure à ce seuil, le système tendra vers un NOUVEAU point fixe de fonctionnement à p fini (Cf. Fig 27).

- Comment les conditions initiales sont-elles fixées pour dépasser le seuil? Généralement une enzyme (Cf. ondes calciques).
- L'exemple d'un système bistable est un cas académique facile à traiter en utilisant la technique du plan de phase (Cf. plus loin). Généralement, le système est multistable avec $n > 2$ points fixes.
- La multistabilité est un thème récurrent en signalisation cellulaire (MAPK est un système bistable). Impliqué dans des réponses de type « tout ou rien », oscillations des cycles cellulaires etc. Référence générale[?].

RÈGLE DE THOMAS (1981) : Si un réseau de gènes possède plusieurs états stationnaires de fonctionnement, alors son graphe d'interaction contient au moins une boucle de contre-réaction positive (un circuit positif). Cette conjecture a été prouvée du point de vue des mathématiques en 2006 par Soulé [?]. Cette règle paraît particulièrement utile du point de vue du généticien. Prenons l'exemple d'un système bistable lié à la différenciation cellulaire. Alors, d'après la règle de Thomas, il existe des gènes impliqués dans une boucle de contre réaction positive et les règles du génie génétique permettront de les isoler. Bien sûr cette règle ne spécifie pas que la boucle de contre-réactive positive détermine la dynamique du circuit. L'hypothèse d'un état au moins bistable est nécessaire.

5.11. Exemple d'une réseau d'inhibition croisé. Nous considérons un système de deux protéines en interaction. Soient x_a et x_b leur concentration et nous noterons $\gamma_{a,b}$ leur taux de dégradation.

Le système d'équation différentielle décrivant la dynamique est supposé donné par (θ est un paramètre):

$$\begin{aligned}\frac{dx_a}{dt} &= \kappa_a R(x_b, \theta_b, n_b) - \gamma_a x_a \\ \frac{dx_b}{dt} &= \kappa_b R(x_a, \theta_a, n_a) - \gamma_b x_b\end{aligned}\quad (78)$$

où

$$R(x, \theta, n) = \frac{\theta^n}{\theta^n + x^n} \quad (79)$$

En raison de son caractère non-linéaire, On ne connaît pas de solution analytique du système (78). Le système ayant néanmoins deux variables, l'analyse est considérablement simplifiée en utilisant le portrait de phase (x_a, x_b). Celui-ci révèle l'existence de trois points fixes où les deux extrêmes à concentration forte de A ou de B sont stables. Celui qui est localisé à des concentrations intermédiaires pour les espèces A et B est instable et n'a pas d'intérêt. Ce système est BISTABLE (deux points de fonctionnement) et il présente un phénomène d'HYSTÉRÉSIS. En effet, une perturbation transitoire, si elle est suffisante, permet de franchir la séparatrice entre les deux bassins d'attraction et ramène le système sur un autre point fixe. Ce phénomène suggère un mécanisme très simple permettant de basculer d'un point fixe à un autre.

Ce type de bascule a été utilisé par Gardner[?] pour construire un réseau d'inhibition croisé dans *Escherichia Coli* en clonant des gènes sur un plasmide

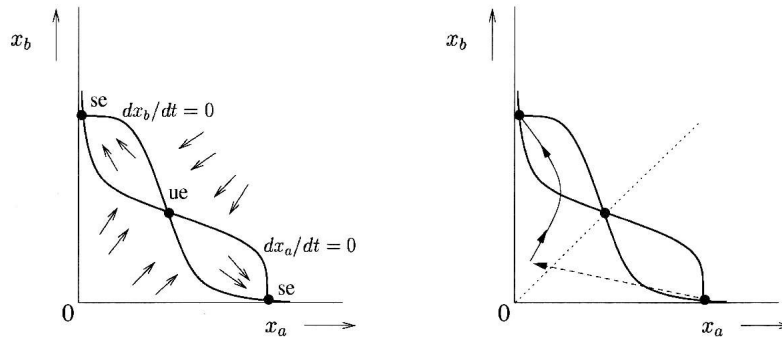


FIG. 29. En (a), portrait de phase correspondant au système (78). Le système possède deux points fixes stables séparés par un point fixe instable. La partie (b) illustre le phénomène d'hystérésis.

EXERCICE 5.1. Exemple de système chimiquement excitable possédant plusieurs points fixes. On dit qu'un système est excitable si sa trajectoire dans l'espace des phase décrit un tracé arbitrairement long pour retourner vers le point fixe stable autour duquel il a été initialement perturbé.

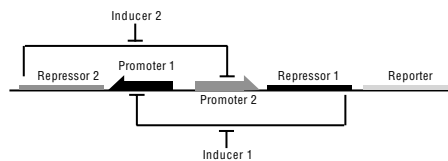


FIG. 30. Schéma d'une bascule génétique. Le répresseur 1 limite la transcription due au promoteur 1 et son activité est liée à l'inducteur 1. Les variables x_a, x_b représentent les concentrations de répresseurs 1 et 2.

Nous considérons le système de deux équations chimiques où les espèces (u,v) obéissent à une équation du mouvement à deux paramètres F et k :

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= -uv^2 + F(1-u) \\ \frac{dv}{dt} &= +uv^2 - (F+k)v\end{aligned}\tag{80}$$

À titre d'exemple, on peut citer d'autres modèles similaires de réactions chimiques non-linéaires. Ainsi :

- Le Brusselator

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= Bv - uv^2 \\ \frac{dv}{dt} &= -(B+1)v + A\end{aligned}\tag{81}$$

- Le Glycolisis

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= -ku - uv^2 + \delta \\ \frac{dv}{dt} &= ku - v + uv^2\end{aligned}\tag{82}$$

On notera que $F(1-u)$ agit comme un terme de source favorisant une concentration u égale à l'unité. Ce modèle de réaction chimique apparaît dans la littérature comme le modèle de Gray-Scott [?, ?, ?] dont l'étude numérique par Pearson[?] a démontré l'existence de structures auto-réplicantes.

- (1) Donner un exemple de réactions chimiques autocatalytiques qui pourraient donner cette dynamique.
- (2) Nous désirons étudier les points fixes dans l'espace (u,v) en fonction des paramètres (F,k) . Vérifiez que le point $(1,0)$ est toujours un point fixe de (80). Démontrer qu'il existe deux autres points fixes si $F \geq 4(F+k)^2$ donnés par :

$$\begin{aligned}u_{1,2} &= \frac{1}{2} \left[1 \pm \sqrt{1 - 4 \frac{(F+k)^2}{F}} \right] \\ v_{2,1} &= \frac{F}{2(F+k)} \left[1 \pm \sqrt{1 - 4 \frac{(F+k)^2}{F}} \right]\end{aligned}\tag{83}$$

- (3) Nous désirons étudier la stabilité de ces points fixes. Montrer que $(1,0)$ est toujours stable. Démontrer que la stabilité des deux autres points fixes est donnée par les valeurs propres de la matrice :

$$\begin{pmatrix} -(F+v^2) & -2uv \\ v^2 & -(F+k)+2uv \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(F+v^2) & -2(F+k) \\ v^2 & (F+k) \end{pmatrix}\tag{84}$$

dont la trace et le déterminant sont donnés par :

$$\begin{aligned}Tr(A) &= -(v^2 - k) \\ det(A) &= (v^2 - F)(F+k)\end{aligned}\tag{85}$$

En déduire que l'un des points fixes est toujours instable si $v^2 < F$. Démontrer que le système possède une bifurcation de Hopf donnée par $Tr(A) = 0$ et $det(A) \geq 0$.

5.11.1. *Un exemple simple de bifurcation.* L'un des grands apports de la physique statistique de la fin du siècle dernier est d'avoir su décrire le problème des changements de phases continus dans le langage des bifurcations. Pour une transition de phase, un changement infime d'un paramètre, par exemple la température, conduit à une modification globale du système qui bascule d'une phase à une autre. Illustrons ici l'exemple d'une bifurcation dans le contexte d'une réaction chimique volontairement caricaturale, mais qui peut être appliquée à la dynamique des gènes ou aux réseaux de signalisation moléculaires.

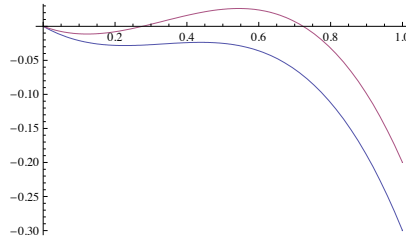


FIG. 31. La courbe du haut avec trois zéros est obtenu pour $k < 1/4$ dans l'Éq. (86). Celle du bas, où le seul zéro coïncide avec l'origine correspond à $k > 1/4$.

Supposons qu'une concentration $c(t)$ obéisse à la réaction d'ordre 3

$$\frac{dc}{dt} = c^2(1 - c) - kc \quad (86)$$

où le paramètre k est une constante cinétique associée à une dégradation. La dynamique du système pilotée par l'éq. (86) ne dépend que de propriétés très générales du polynôme du troisième degré. En s'aidant du graphe de la Fig. 5.11.1, on constate :

- (1) Pour $k > 1/4$, le système n'a qu'un seul point fixe stable et $c(t) \rightarrow 0$.
- (2) Pour $k < 1/4$, le système possède un nouveau point fixe stable, c_+ , alors que $c = 0$ est devenu un point fixe *instable*. Aussi $c(t) \rightarrow c_+$.

En conclusion, un changement minime du paramètre k que l'on suppose fixé par une enzyme X peut profondément altérer la dynamique du système aux temps longs.

5.12. Bifurcation de Andronov-Hopf-Poincaré. Il s'agit de décrire un changement de comportement d'un système dynamique en fonction d'un paramètre β . Lorsque β est inférieure à une valeur critique, disons β_c la variable $x(t)$ solution du système

$$\frac{dx}{dt} = f(x(t), \beta) \quad (87)$$

est constante. Au-delà d'une certaine valeur, $\beta > \beta_c$, le système oscille. La bifurcation de Hopf est l'un des mécanismes qui permet d'expliquer cette transition (en une dimension, c'est le seul mécanisme, mais pas en dimension 2 ou supérieure, où il existe d'autres types de bifurcations qui peuvent conduire à un état oscillant).

On se place en dimension 2. La bifurcation de Hopf est liée à l'apparition d'un cycle limite lorsque qu'un paire de valeurs propres complexes croise l'axe imaginaire. Considérons le système suivant :

$$\begin{aligned} \frac{dy_1}{dt} &= \beta y_1 - y_2 + \sigma y_1(y_1^2 + y_2^2) \\ \frac{dy_2}{dt} &= y_1 + \beta y_2 + \sigma y_2(y_1^2 + y_2^2) \end{aligned} \quad (88)$$

où l'origine (0,0) est toujours un point d'équilibre. Au voisinage immédiat de ce point fixe, il suffit d'approximer (88) au premier ordre. Cette approximation permet de déterminer la stabilité de ce point fixe en calculant les valeurs propres de la matrice associée

$$\begin{pmatrix} \dot{y}_1 \\ \dot{y}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta & -1 \\ 1 & \beta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \end{pmatrix} \quad (89)$$

dont les valeurs propres sont $\beta \pm i$. Suivante le cas (Cf. Fig. 5.12):

- (1) Si $\sigma = -1$ La bifurcation est sur-critique. L'origine est un point fixe asymptotiquement stable pour $\beta < 0$ et il y a apparition d'un cycle limite pour $\beta > 0$.
- (2) Si $\sigma = +1$ la bifurcation est sous critique. Le cycle limite instable disparaît.

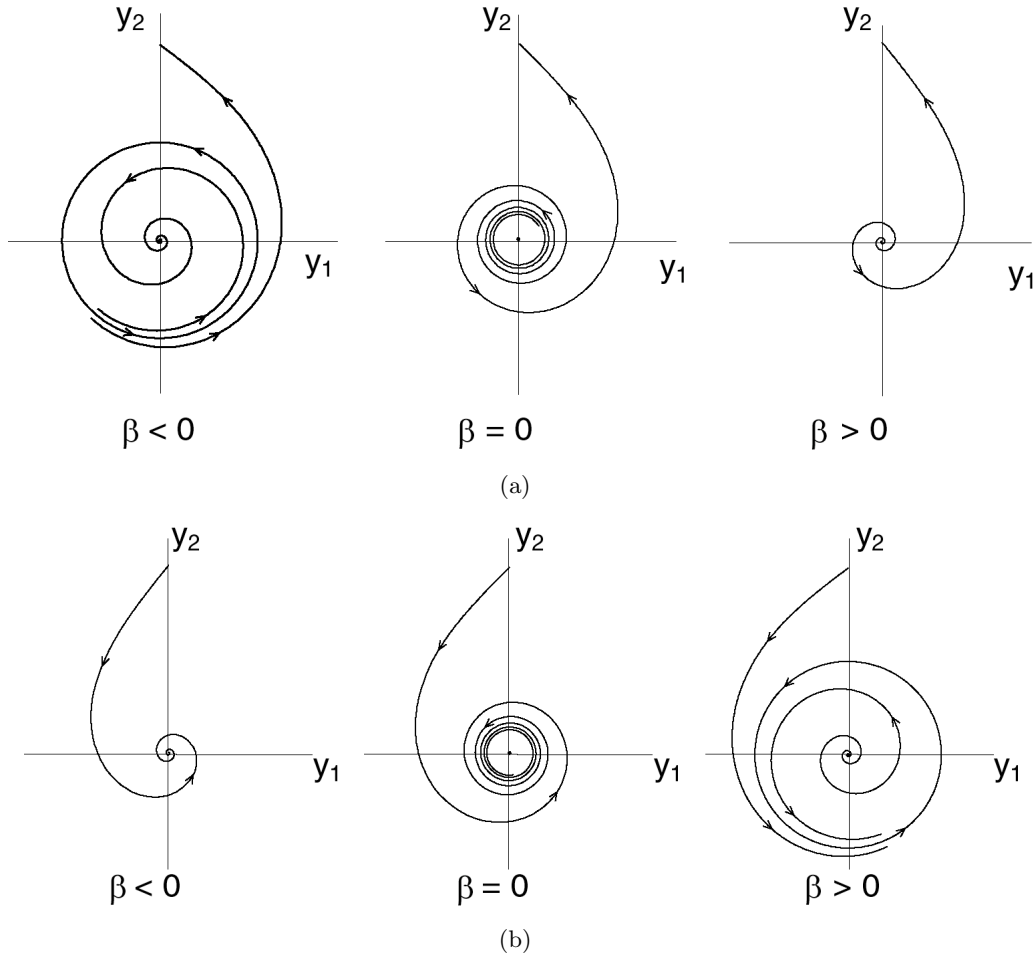


FIG. 32. Deux types de bifurcations de Hopf pour un système à deux degrés de liberté. En (a) la bifurcation est dite sous-critique et le cycle disparaît pour $\beta > 0$. En (b), la bifurcation est sur-critique avec un cycle limite stable pour $\beta > 0$.

5.13. Application de la résonance de Hopf aux cellules ciliées du système auditif.

Les sens de l'audition et de l'équilibre des vertébrés prennent naissance au cœur de l'oreille interne au niveau de cellules mécano-sensorielles ciliées. Ces cellules assurent la transduction d'une onde de pression sonore (ouïe) ou d'une accélération de la tête (équilibre) en un signal électrique qui se propage ensuite le long de voies nerveuses jusqu'au cerveau⁶. Bien qu'immergées dans un liquide visqueux qui devrait amortir toute vibration mécanique, certaines structures de l'oreille interne semblent capables de rentrer en résonance avec le stimulus sonore. Pour vibrer si efficacement, les cellules ciliées doivent fournir un travail mécanique permettant de compenser la friction visqueuse et ainsi d'amplifier la sensibilité et d'affiner la sélectivité fréquentielle de la détection auditive. On a démontré que ces cellules sont capables de détecter des sons à une fréquence donnée et que le mécanisme faisait intervenir une force capable de forcer des oscillations spontanées du système. Travaillant dans un environnement visqueux, l'oreille ne peut être un sensor passif, mais elle doit être active, c'est-à-dire que l'on doit fournir de l'énergie au système, afin d'avoir une amplification très sélective sur certaines fréquences.

L'hypothèse actuelle datant des années 2000[?, ?] est que la réponse de ces cellules mécano-sensotielles est essentiellement non-linéaire et qu'il n'existe pas de plage audible où leur réponse pourrait être bien approchée par une théorie de réponse linéaire. En termes plus mathématiques, il est

6. La référence [?] résume de façon très claire la situation en adoptant un point de vue physique

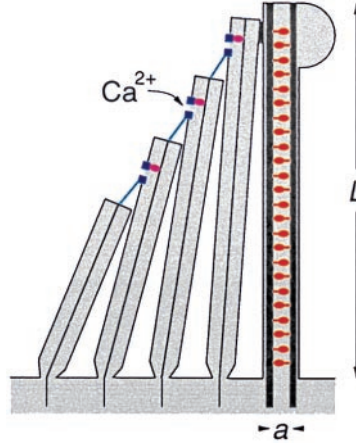


Fig. 2. A hair bundle consists of a single kinocilium and tens to hundreds of stereocilia. The kinocilium contains dynein motors (red). The stereocilia contain transduction channels (blue) that are gated by the tension in the tip links (cyan); the steady-state tension is maintained constant by adaptation motors (magenta). In our model, the kinocilium is the active part of the mechanoreceptor and the stereocilia act as the detection apparatus. Feedback control of the active amplifactory process involves the influx of Ca^{2+} ions through the transduction channels; the ions diffuse into the kinocilium and regulate the generation of force by the motor proteins.

possible que plusieurs aspects des non-linéarités nécessaires au bon fonctionnement de notre système auditif puissent être décrites à partir d'une même mécanisme que l'on rencontre dans les bifurcations de Hopf.

Il est préférable ici de réécrire le système dynamique bi-dimensionnel en fonction de la variable complexe $z(t)$. Nous supposons que la dynamique de la variable $z(t)$ est décrite par l'équation :

$$\dot{z} = (\beta + i\omega_0) z - |z|^2 z \quad (90)$$

où ω_0 est la fréquence d'oscillation naturelle en l'absence de non-linéarités et β un paramètre de contrôle. Si ce système est soumis à une force oscillante de pulsation ω , l'équation du mouvement devient :

$$\dot{z} = (\beta + i\omega_0) z - |z|^2 z + F e^{i\omega t} \quad (91)$$

La réponse d'un système non-linéaire à une force oscillante n'est pas nécessairement une fonction oscillante à la pulsation de forçage ω : il peut apparaître de nombreux harmoniques. Nous supposons néanmoins une réponse à la même fréquence, dite 1 : 1, $z = R e^{i\omega t + \phi}$. On obtient :

$$F^2 = R^6 - 2\beta R^4 + [\beta^2 + (\omega - \omega_0)^2] R^2 \quad (92)$$

qui n'est rien d'autre qu'une équation d'ordre 3 pour R . Cette équation peut être résolue dans le cas général. Nous nous contenterons ici de nous spécialiser au point de bifurcation $\beta = 0$ et nous obtenons :

$$F^2 = R^6 + (\omega - \omega_0)^2 R^2 \quad (93)$$

Aussi : si nous nous plaçons au centre de la résonance pour $\omega = \omega_0$, la réponse R est intrinsèquement non-linéaire :

$$R = F^{1/3} \quad (94)$$

alors que suffisamment loin de la résonance, celle-ci serait linéaire :

$$R \approx \frac{F}{|\omega - \omega_0|} \quad (95)$$

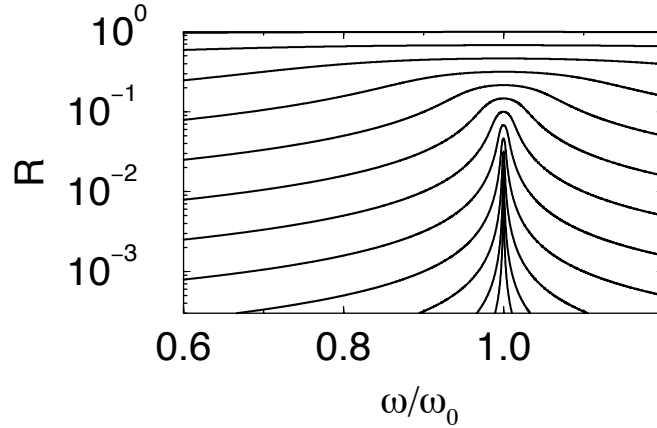


FIG. 33. *Résonance de Hopf*: la réponse R est tracée en fonction de la force excitatrice F (cf. Eq. (93)). L'incrément de la force entre chaque courbe est de 10dB. La réponse est linéaire en fonction de la force sauf au voisinage de la résonance $\omega = \omega_0$. D'après [?].

Ce mécanisme permet donc d'avoir une amplification arbitraire dans le voisinage immédiat de la fréquence naturelle ω_0 . En d'autres mots, le mécanisme de Hopf permet une sélection sur la fréquence d'accrochage.

5.14. Diffusion et réaction. Nous avons supposé jusqu'ici que les concentrations ne dépendaient que du temps. Nous nous intéressons maintenant au cas où ces concentrations dépendent du temps ET de l'espace. Pour simplifier, nous supposons une seule coordonnée d'espace x avec une concentration $c(x, t)$.

Le système qui nous intéresse est obtenu à partir de l'équation classique de diffusion $\partial_t c = D \partial_{xx} c$ en rajoutant un terme de source $f(c)$ appelé terme de réaction :

$$\partial_t c = D \partial_{xx} c + f(c) \quad (96)$$

En règle générale, $f(c)$ est une fonction possédant un ou plusieurs zéros décrivant des états d'équilibre. Un grand nombre d'équations tombent dans cette catégorie. Par exemple (dans chaque cas, le facteur k permet de définir une échelle de temps)

- L'équation de Fisher qui généralise l'équation logistique

$$f(c) = kc(1 - c) \quad (97)$$

utilisée pour décrire la diffusion d'un gène dans une population.

- L'équation de Zeldovitch :

$$f(c) = kc^2(1 - c) \quad (98)$$

utilisée en théorie de combustion des flammes.

- Enfin, l'équation bistable de Nagumo :

$$f(c) = kc(c - \alpha)(1 - c) \text{ avec } 0 < \alpha < 1 \quad (99)$$

qui est un modèle simplifié du modèle de Hogkin et Huxley de la propagation du potentiel d'action le long des lignes de transmission du système nerveux, c'est-à-dire les AXONES.

La propriété intéressante des équations de réaction-diffusion de type (96) est qu'elles possèdent des solutions de type front d'onde qui interpolent à vitesse de propagation constante deux états d'équilibre. On a observé, à la fois de façon expérimentale et de façon numérique, que la dynamique non-linéaire globale est capable de sélectionner une vitesse de propagation unique. Le principe même de cette sélection n'est pas établi de façon rigoureuse à ce jour.

Pour illustrer ce point concentrons-nous sur le cas de l'Eq. (99) avec le graphe de $f(c)$ donné par la Fig. 5.14. En l'absence de diffusion, les deux zéros aux extrémités sont des points fixes stables, alors

que celui du milieu est un point fixe instable. Supposons maintenant que $D > 0$ et imposons que la solution soit une front d'onde à vitesse V . Nous cherchons une solution sous la forme d'une onde propagative :

$$c(x,t) = \tilde{c}(\xi - \xi_0) \text{ avec } \xi = x - Vt \quad (100)$$

avec ξ_0 une origine arbitraire. Le problème est donc ramené à chercher la solution d'une équation différentielle et non d'une équation aux dérivées partielles

$$-V\tilde{c}_\xi = D\tilde{c}_{\xi\xi} + f(c) \quad (101)$$

Puisque la dérivée $\tilde{c}'(\xi)$ tend vers 0 lorsque $\tilde{c}(\xi \rightarrow \infty) = 1, 0$, nous ESSAYONS que \tilde{c} soit AUSSI solution de la relation fonctionnelle

$$\tilde{c}'(\xi) = B\tilde{c}(\xi)(1 - \tilde{c}(\xi)) \quad (102)$$

où B est une constante à déterminer. En prenant la dérivée de l'Eq.(102)

$$\tilde{c}''(\xi) = B^2\tilde{c}(1 - \tilde{c})(1 - 2\tilde{c}) \quad (103)$$

nous obtenons

$$DB^2(2\tilde{c} - 1) + VB - k(\tilde{c} - \alpha) = 0 \quad (104)$$

qui est satisfait si et seulement si

$$\begin{aligned} 2DB^2 &= k \\ B^2 - VB &= \alpha k \end{aligned} \quad (105)$$

d'où les conditions pour que les solution de l'Eq. (102) soit solution de l'équation de réaction diffusion (101)

$$\begin{aligned} B &= \sqrt{\frac{k}{2D}} \\ V &= (1 - 2\alpha)\sqrt{\frac{D}{2k}} \end{aligned} \quad (106)$$

Aussi, il suffit de trouver les solutions de l'Eq. (102) pour avoir les solutions du problème original. Mais (102) est équivalent à

$$\frac{d\tilde{c}}{\tilde{c}(1 - \tilde{c})} = Bd\xi \quad (107)$$

qui est intégré comme

$$\tilde{c}(\xi) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{1}{2} \sqrt{\frac{k}{2D}} (\xi - \xi_0) \right) \right] \quad (108)$$

ce qui permet de déterminer la forme du front de propagation. On remarque que la vitesse est déterminée par le rapport $\sqrt{D/k}$ qui peut être beaucoup plus grand que la constante de diffusion D .

REMARQUE. Il est évident que cette méthode de résolution est astucieuse mais le choix de l'Ansatz (102) est crucial. En règle générale, on ne sait pas intégrer l'Eq. (101) pour une fonction $f(c)$ arbitraire. Une propriété générale peut néanmoins être facilement démontrée en ce qui concerne le signe de la vitesse V .

Multiplions les deux membres de (101) par $\tilde{c}(\xi)$ et intégrons sur la droite réelle entre $-\infty$ et $+\infty$. On trouve que le signe de la vitesse V est déterminé par l'aire sous la courbe de $f(c)$ comme pour la construction de double palier de Maxwell en thermodynamique.

$$\frac{1}{2}V \int_{-\infty}^{+\infty} d\xi \left(\frac{d\tilde{c}}{d\xi} \right)^2 = \int_{c_-}^{c_+} dc f(c) \quad (109)$$

avec c_- et c_+ les deux zéros ordonnés de $f(c)$.

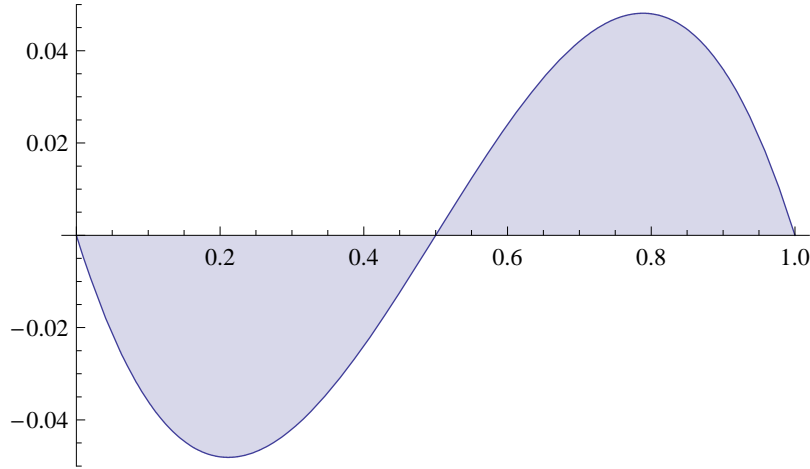


FIG. 34. Graphe de la fonction $f(c)$. La partie grisée représente l'aire sous la courbe et quand cette aire algébrique est nulle, la vitesse V dans l'Eq. (109) donne zéro.

APPLICATION : pour un exemple de système bistable [?] avec imagerie de la propagation du signal de phosphorylation [?]

EXERCICE 5.2. On considère l'équation de diffusion non-linéaire:

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{\partial u}{\partial t} = f(u) \quad (110)$$

où la fonction $f(u)$ est définie comme:

$$f(u) = \begin{cases} u & \text{si } u < a \text{ et} \\ u - 1 & \text{si } u > a \end{cases} \quad (111)$$

avec $0 < a < 1$. On désire trouver les solutions $u(x,t)$ sous forme d'onde progressive qui interpollent entre deux points fixes lorsque $x \rightarrow \pm\infty$.

- (1) Quelles sont les limites $\lim_{x \rightarrow \pm\infty} u(x,t)$ admissibles?
- (2) Démontrer que la vitesse v de ces solutions est :

$$v = \pm (1 - 2a) / \sqrt{a(1 - a)} \quad (112)$$

Pour répondre à cette question on cherchera une solution de (110) sous la forme $\tilde{u}(x - vt)$ et on multipliera l'équation par $\tilde{u}'(\xi)$.

- (3) Trouver les solutions sous la forme $u(x - vt)$. On cherchera les solutions sous la forme $e^{\alpha x}$ pour $u < a$ et $u > a$.

6. Diffusion et marche aléatoire

Nous considérons une situation unidimensionnelle où la concentration de l'espèce diffusante $c(x)$ dépend de l'abscisse x . Si la concentration est inhomogène, les particules diffusent des régions fortement concentrées vers les régions faiblement concentrées. Dans la limite où le gradient dc/dx est petit, nous définissons le courant de particule comme

$$J(x) = -D \frac{dc}{dx} \quad (113)$$

où le signe négatif montre que le courant est bien dans le sens inverse du gradient.

La conservation de la matière exige en plus que

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x} \quad (114)$$

D'où en utilisant (113) et (114) :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (115)$$

Il est souvent commode de travailler non pas avec la concentration $c(x,t)$, mais avec la densité de probabilité $p(x,t)$ de trouver la particule entre x et $x + dx$. Les deux sont proportionnelles avec $p(x,t) = c(x,t)/N$ où N est le nombre total de particules. À partir de $p(x,t)$, on peut donc définir un courant de probabilité et $p(x,t)$ obéit à l'équation de diffusion

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} \quad (116)$$

Considérons maintenant une particule brownienne en présence d'une force extérieure $F(x)$. Dans la limite où la force est faible, nous introduisons un terme de frottement phénoménologique γ et le courant est la somme d'un terme de diffusion et d'un terme dû à la force. Écrivons :

$$J(x) = -D \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{F(x)}{\gamma} P(x) \quad (117)$$

Le courant étant proportionnel à la vitesse, on retrouve bien que la vitesse est proportionnelle à la force en absence de diffusion. Utilisant l'équation de conservation de la matière, nous trouvons que $P(x)$ obéit à

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{F(x)}{\gamma} P \right] \quad (118)$$

qui est l'équation de Fokker-Planck.

Plaçons-nous à l'équilibre. Nous avons $\partial P / \partial t = 0$. D'où :

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[D \frac{\partial P}{\partial x} - \frac{F(x)}{\gamma} P \right] = 0 \quad (119)$$

soit

$$D \frac{\partial P}{\partial x} - \frac{F(x)}{\gamma} P = -j_0 \quad (120)$$

Introduisons le potentiel dont dérive la force

$$F(x) = -\frac{dU}{dx} \quad (121)$$

Nous pouvons réécrire (120) comme

$$\frac{d}{dx} \left[P(x) \exp \left(\frac{U}{D\gamma} \right) \right] = -\frac{j_0}{D} \exp [U(x)/D\gamma] \quad (122)$$

soit

$$P(x) = \exp(-U(x)/D\gamma) / \left[A - \frac{j_0}{D} \int dx, \exp(U(x)/D\gamma) \right] \quad (123)$$

On retrouve donc la probabilité d'équilibre de Boltzmann

$$P(x) \propto \exp[-U(x)/k_B T] \quad (124)$$

si la constante d'intégration j_0 est nulle, $j_0 = 0$, et si le coefficient de diffusion D est relié au coefficient de frottement par

$$D = \frac{k_B T}{\gamma} \quad (125)$$

Ce dernier résultat est remarquable et il a été obtenu par Einstein en 1905. Il relie la dissipation du frottement γ aux fluctuations liées au mouvement brownien contenu dans la constante de diffusion D . Pour une sphère de taille R , le coefficient de frottement est donné par la formule de Stokes $\gamma = 6\pi\eta R$ où η est la viscosité du fluide. Pour un ion, on retrouve donc le bon ordre de grandeur de la constante de diffusion qui est de l'ordre de $10^9 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$.

Considérons enfin une molécule pouvant avoir plusieurs états chimiques $i = 1, 2, \dots, N$. On définit naturellement la probabilité $P_i(x,t)$ d'être en x et dans l'état i à l'instant t . La particule pouvant

passer du niveau i au niveau j , nous introduisons les taux de transfert $k_{i,j}$ par unité de temps, où $k_{i,j}$ est la probabilité conditionnelle de passer l'état j à l'état i par unité de temps. L'équation de Fokker-Planck est alors généralisée en additionnant les probabilités de tous les processus :

$$\frac{\partial P_i}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P_i}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{F(x)}{\gamma} \right] + \sum_j k_{i,j} P_j(x,t) - k_{j,i} P_i(x,t) \quad (126)$$

7. Forces et réactions chimiques : introduction à la mécanotransduction

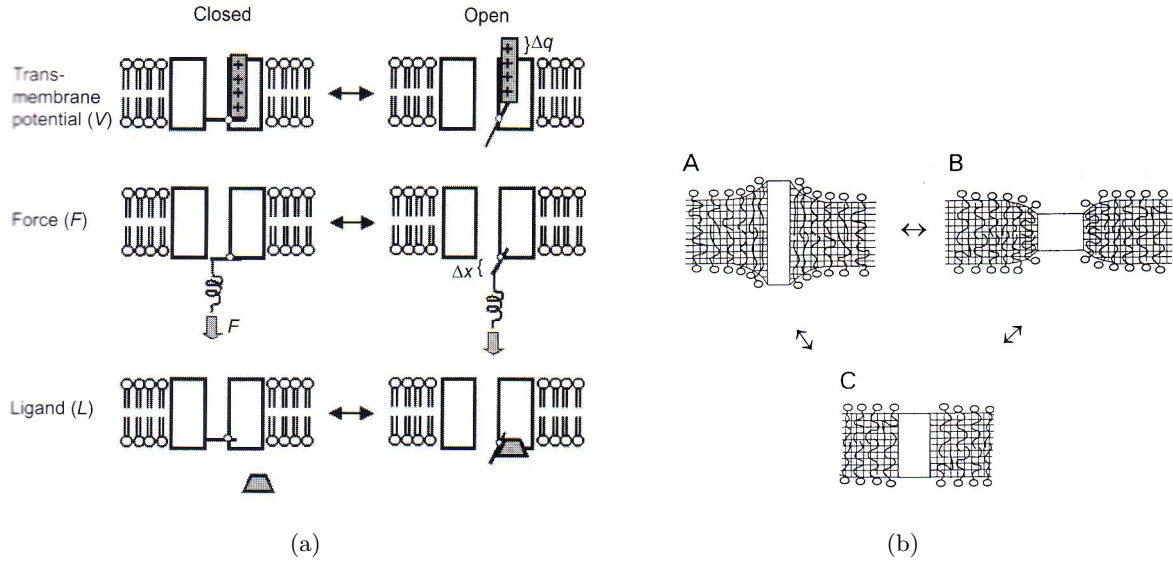


FIG. 35.

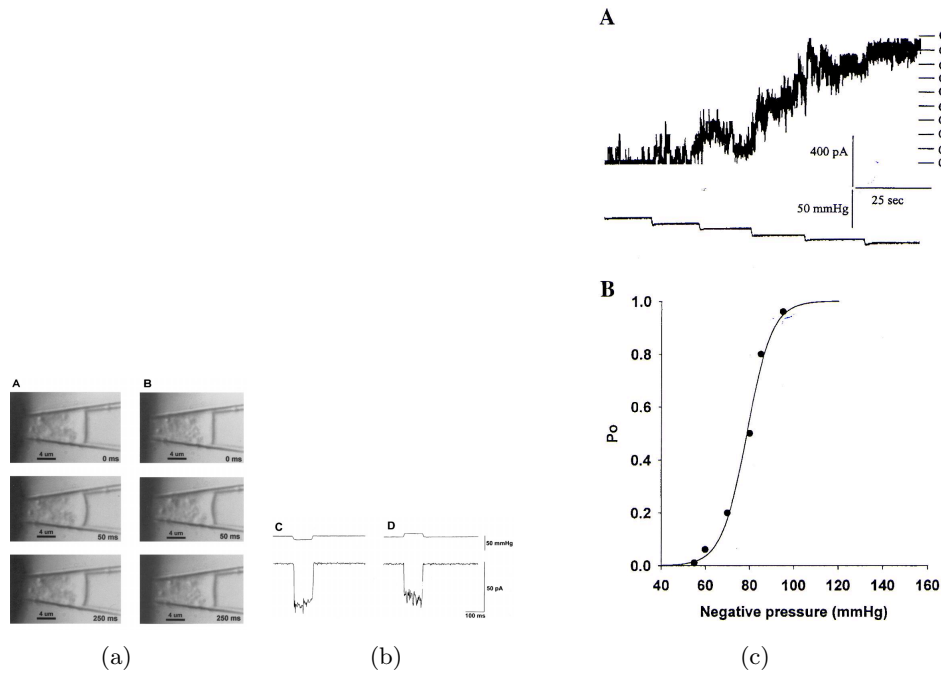


FIG. 36. [?]

FIG. 39. [?]

9. Nouvelles approches de la biologie cellulaire

9.1. Microscopies de fluorescence. Les microscopies de fluorescence ont connu une véritable révolution avec l'utilisation de la G.F.P. (Green Fluorescent Protein) dans le milieu des années 90. Cette protéine, tirée d'une méduse que l'on trouve sur la côte ouest du Canada, possède un fluorophore naturel qui émet de la lumière dans le domaine du visible (voir figure 40). Le site fluorescent est au centre de la molécule, et il est donc robuste. Utilisant des techniques de transfection ou de clonage, il est maintenant possible d'utiliser la GFP comme étiquette fluorescente pour marquer un type spécifique de protéines. Supposons en effet que nous désirons connaître à quel taux un gène X est transcrit sous certaines conditions. Après avoir isolé le gène de la GFP, celui-ci peut être inséré, c'est-à-dire CLONER dans le chromosome tout près du gène de la protéine X, de telle sorte que l'expression de ces deux protéines peut être contrôlée par le même promoteur. Les gènes de la GFP et de la protéine X sont alors transcrits en même temps, puis traduits de telle sorte que le niveau de fluorescence de la GFP nous renseigne sur le taux d'expression de la protéine X.

La microscopie permet de les localiser à l'intérieur de la cellule vivante, et donc de faire des expériences *in vivo* de la mesure de leur activité. Ces techniques sont en évolution constante avec, en particulier, l'utilisation de nanoparticules fluorescentes dont le spectre d'émission varie dans la gamme du visible.

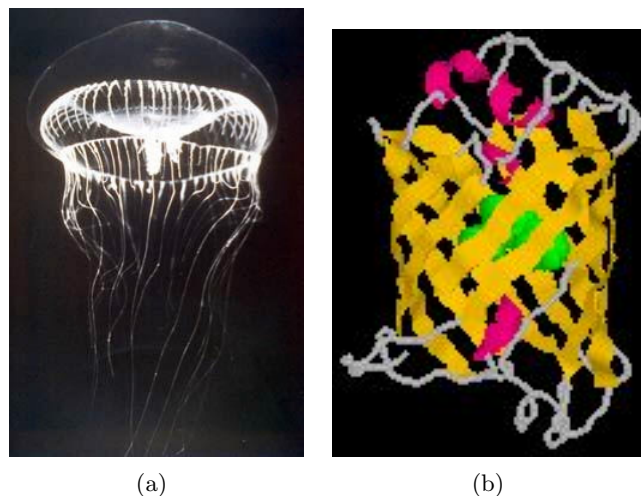


FIG. 40. *Structure de la GFP. Le chromophore est au centre.*

Le FRET (Fluorescent Resonance Energy Transfer) permet d'étudier les interactions entre les protéines. Si deux fluorochromes ont des spectres d'émission et d'absorption qui se recouvrent, alors l'énergie de la molécule donneur peut être transférée sans radiation à la molécule accepteur si leur distance est de l'ordre de quelques nm. Le principe de transfert d'énergie dépend des molécules et elle peut se faire soit par des interactions dipolaires (Förster), soit par échange d'électron entre les orbitales atomiques (Dexter). On peut ainsi utiliser cette technique pour visualiser les interactions entre les protéines, voire l'interaction entre deux domaines d'une même protéine, avec une résolution bien inférieure à celle du microscope optique (200 nm).

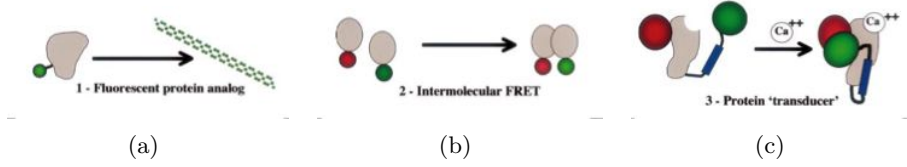


FIG. 41. Les différentes stratégies d'utilisation du FRET [?]. En (a), les protéines étiquetées par la G.F.P. peuvent être introduites dans la cellule, ce qui permet de les suivre en temps réel. En (b) on utilise le transfert d'énergie entre les deux molécules pour savoir si elles interagissent. En (c) un ligand et un récepteur se lient en présence de calcium. Le FRET est alors utilisé pour connaître la concentration de ligands et récepteurs qui sont liés.

EXERCICE 9.1. Lors de la MITOSE, les deux centrosomes migrent vers les pôles de la cellule sous l'action du fuseau mitotique. Le processus peut être grossièrement schématisé comme la déformation d'une sphère en haltère, le changement de forme se produisant à volume constant. Nous désirons connaître le nombre de cycles d'ATP impliqués dans cette transformation.

La sphère est en effet la forme qui minimise la surface à volume constant. La mitose est donc un processus où la surface apparente croît. Calculons l'excès de surface par rapport à la sphère. Notons R_0 le rayon de la sphère initiale et R_f celui des deux sphères qui forment l'haltère. La conservation du volume implique la relation pour les rayons

$$R_0^3 = 2R_f^3 \quad (127)$$

alors que la surface finale est $2 \times 4\pi R_f^2$. L'accroissement relatif de surface est donc $\Delta A/A = 0.16$. L'énergie qu'il a fallu dépenser est l'énergie élastique d'étirement que nous pouvons assimiler à celle d'un ressort effectif de raideur $C \simeq 5 pN \text{ Nm}^{-1}$. Soit N le nombre de cycles. On a

$$20k_B T N = \frac{1}{2} C \frac{(\Delta A)^2}{A} \quad (128)$$

Prenant $A = 10 \mu m^2$ pour un ordre de grandeur, on trouve $N = 10^4$ cycles.

Les NANOCRISTAUX sont des sont des particules semi-conductrices dont la taille varie de 1 à 10nm (par exemple, le sélénure de Cadmmium, CdSe). Dû à la taille, ces cristaux ont des propriétés optiques qui diffèrent de celles des matériaux massifs. Au lieu d'un continuum d'états électroniques, la taille de ces cristaux entraîne une quantification très marquée des niveaux d'énergie. Dans un semi-conducteur, les excitations électroniques font intervenir des paires électron-trou qui peuvent former des états liés appelés exciton. Le rayon de Bohr de l'atome d'hydrogène équivalent est du même ordre de grandeur que la taille du nanocrystal et le confinement des porteurs de charge dû à la taille se manifeste par des niveaux de désexcitation radiatives très marqués. Mais la différence entre les niveaux d'énergie dépend de la taille des objets. Cette propriété élémentaire de la mécanique quantique est utilisée ici pour avoir des spectres d'émission de différentes longueurs d'onde à l'aide d'une seul longueur d'onde excitatrice. On peut ainsi réaliser une imagerie multi-couleurs des échantillons contenant des nanocristaux de tailles différentes. Ces sondes fluorescentes sont maintenant utilisées pour sonder le monde du vivant en les couplant à des molécules biologiques comme l'ADN, l'ARN ou des protéines. En détectant la fluorescence excitée par un laser ou une lampe UV d'un microscope, on peut alors les utiliser ppour « tracer » les molécules auxquels ils sont couplés. Il s'agit d'une spectroscopie en plein essor et dont les premières expériences datent de 1998.

C'est cette stratégie qui a été utilisée dans l'exemple de la figure 42 où on a pu visualiser la dynamique des récepteurs dans la membrane neuronale. Grâce à leur taille, les nanocristaux cristaux permettent de suivre le mouvement des récepteurs dans la fente synaptique dont l'épaisseur est d'environ 40nm, c'est-à-dire l'espace qui sépare l'axone de la dentrite. On peut ainsi sonder la dynamique de l'organisation cellulaire avec une résolution latérale de la dizaine de nm. On a ainsi pu mettre en évidence l'importance de la DIFFUSION des récepteurs dans des milieux confinés.

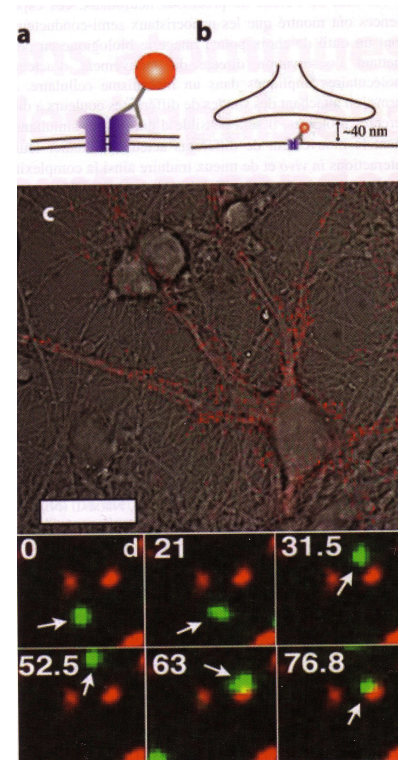


FIG. 42. *Dynamique des récepteurs dans la membrane neuronale. Les récepteurs sont marqués en rouge et le nanocrystal est couplé au récepteur par l'intermédiaire d'un anticorps (d'après [?]).*

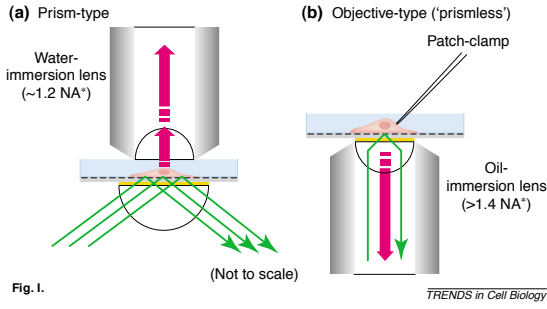


FIG. 43. Schéma des deux types de montage en ondes évanescentes. Les rayons incidents (en vert) sont couplés au milieu par l'intermédiaire d'un prisme. Dans le premier montage, l'intensité de fluorescence est imagée en vue de dessus et l'accès à l'échantillon est limité par l'objectif. Le deuxième montage permet de s'affranchir de cette difficulté en observant l'intensité de fluorescence du même côté que le rayon incident. Dans ce dernier cas, les lumières excitatrices et émises doivent être séparées par des filtres appropriés (d'après [?]).

Dans le régime où l'angle d'incidence est supérieur à l'angle critique, l'intensité de l'onde lumineuse dans le milieu 2 est évanescente avec une loi exponentielle

Parmi les méthodes de fluorescence, signalons enfin les microscopies par ONDES ÉVANESCENTES dont le principe est dans les expériences de TIRF (pour « total internal refexion fluorescence microscopy »). Ces expériences permettent de sonder les phénomènes au voisinage de la membrane plasmique. Elles utilisent des fluorophores excités par une onde évanescente dont la longueur caractéristique d'extinction peut être ajustée. Son principe, basé sur la loi de Snell-Descartes, est simple. Lorsqu'un rayon lumineux provenant d'un milieu dense d'indice de réfraction n_1 frappe un milieu moins dense d'indice n_2 avec $n_2 < n_1$, il existe un angle d'incidence critique au-delà duquel le rayon ne peut plus être réfracté. Écrivons

$$n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2 \quad (129)$$

qui donne à l'angle critique ($\theta_2 = 90^\circ$)

$$\theta_c = \arcsin \left(\frac{n_2}{n_1} \right) \quad (130)$$

soit pour un interface air-diamant avec $n_2/n_1 = 1/2.4$, $\theta_c = 24.6^\circ$.

$$I_z = I_0 \exp [-z/l_p] \text{ avec } l_p = \frac{\lambda}{4\pi \sqrt{n_1 \sin^2 \theta_1 - n_2^2}} \quad (131)$$

où λ est la longueur d'onde de la lumière incidente. La longueur d'extinction caractéristique l_p est de l'ordre de 100 nm de telle sorte que seul les fluorophores situés en deçà de cette distance de l'interface peuvent être excités. La figure 43 montre les deux types de montages utilisés.

9.2. Micromanipulation mécanique.

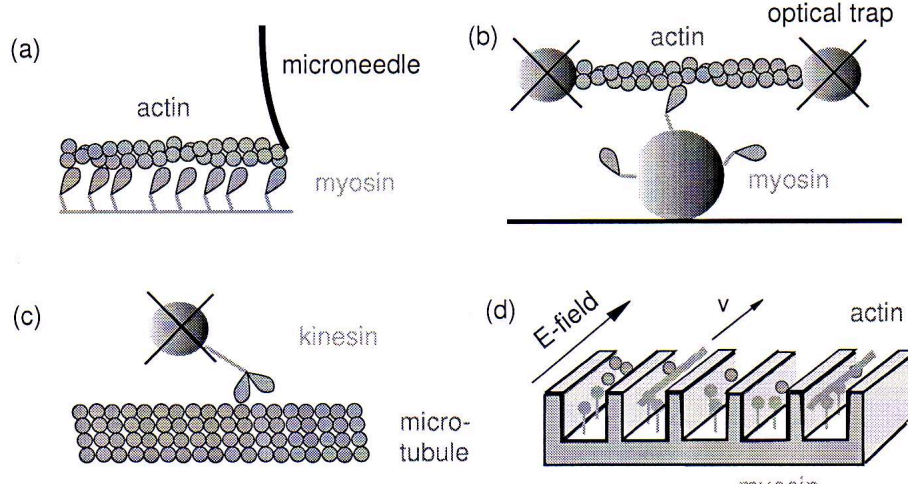


FIG. 44. (a)[?] (b)[?] (c)[?] (d)[?]

9.2.1. *Piège optique.* On doit à Arthur Ashkin dans les années 70 la réalisation des pièges optiques qui permettent de maintenant de manipuler des objets de taille micrométrique avec une précision de l'ordre du Nm pour les déplacements et de l'ordre du pN pour les forces.

Dans son principe, un piège optique focalise un rayon laser en 3d. Un objet diélectrique dont les dipôles induits interagissent avec le champ électrique préférera se placer dans les régions où le champ électrique est maximal car l'énergie d'un champ électrique dans un milieu de permittivité relative ϵ est $-1/2\epsilon\epsilon_0\mathbf{E}^2$. L'objet est en fait soumis à une force que l'on décompose traditionnellement en une composante parallèle à la direction de propagation et une force perpendiculaire. La force de rappel est due à l'interaction du moment dipolaire induit avec le champ électrique (absorption et réémission de lumière par les dipôles).

Les deux cas limites sont intéressants :

- (1) la longueur d'onde λ est très supérieure à la dimension caractéristique R de l'objet : c'est la limite de Mie et l'optique géométrique s'applique.
- (2) la limite inverse : $R \gg \lambda$. C'est la limite de Rayleigh et le calcul des forces est fait dans l'approximation où l'objet peut être assimilé à un dipôle ponctuel.

Dans la pratique, nous ne sommes généralement ni dans un cas ni dans l'autre, car la dimension caractéristique des billes de latex doit être de l'ordre du μm pour être visible au microscope.

Dans le cas 1, nous reproduisons en figure 45 l'explication du piègage dans la limite de Mie (tiré de la référence[?]) En figure (a), deux rayons optiques de même longueur d'onde mais d'intensité différente sont diffractés par la sphère. La sphère changeant la direction de propagation de la lumière, elle change la quantité de mouvement des photons. La quantité de mouvement transférée à la bille est d'autant plus grande que l'intensité est importante, ce qui correspond à l'intensité des flèches en grisé. La bille est donc attirée dans la direction du gradient d'intensité de champ. Pour construire un piège stable, la lumière doit d'abord être focalisée par une lentille numérique d'ouverture suffisante. C'est le cas (b) de la figure. Les deux rayons lumineux sont de même intensité. Dans ce cas, le transfert de la quantité de mouvement implique une force axiale dirigée vers le point focal. La position finale de la bille sera en fait légèrement décalée vers le bas en raison de la diffusion des photons qui implique une force, elle aussi axiale, mais dirigée vers le bas (cette force n'est pas indiquée sur les figures). Ces deux forces axiales s'équilibrent et la bille n'est pas exactement au point focal.

Dans le cas du régime de Rayleigh, la force de rappel peut être calculée en fonction du gradient d'intensité I_0 :

$$\mathbf{F}_\perp = \frac{2\pi\alpha}{cn_m^2} \nabla I_0 \quad (132)$$

où α définit la polarisabilité de la sphère (m est le rapport des indices de réfraction de la bille, n_p , sur celle du milieu, n_m)

$$\alpha = n_m^2 R^3 \left(\frac{m^2 - 1}{m^2 + 2} \right) \quad (133)$$

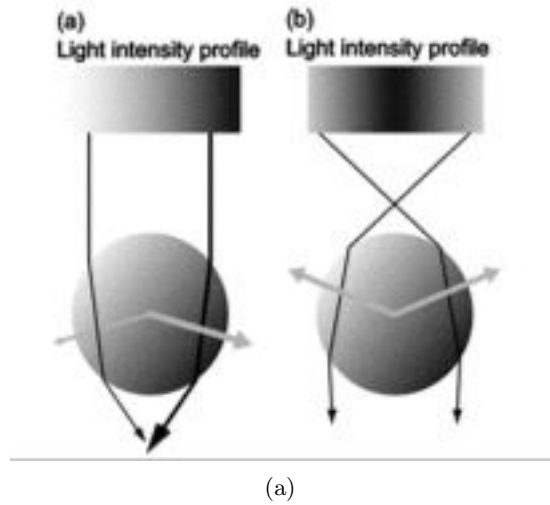


FIG. 45. Schéma de principe du piège optique dans l'approximation de Mie : le rayon de la sphère est beaucoup plus grand que la longueur d'onde et l'optique géométrique s'applique[?].

9.3. Spectroscopie de force. Le piège optique donne la possibilité de manipuler une bille de latex dont la taille caractéristique est de l'ordre du micron, ce qui permet de travailler au microscope optique. En attachant une bille à une macromolécule biologique, on peut donc appliquer une force calibrée de l'ordre du pico-newton. Ce principe de micro-manipulateur est utilisé pour sonder les propriétés des molécules biologiques où on manipule une molécule unique, à l'opposé d'un grand ensemble de molécules comme dans la réaction chimique ordinaire. Dans ce contexte, on envisage d'étudier directement les processus des réactions biochimiques en fonction des coordonnées de réaction à l'échelle de la molécule elle-même.

La figure 46 donne ces échelles en unité de spectroscopie de force. Les parties en grisé représentent les domaines inaccessibles (pour l'instant) aux mesures expérimentales. La limite haute est celle de la rupture des liaisons fortes (covalentes). Le coin gauche, quant à lui, représente la limite de stabilité des molécules que l'on peut calculer en fonction de l'énergie thermique $k_B T$:

$$\text{Longueur} \times \text{Force} = k_B T \quad (134)$$

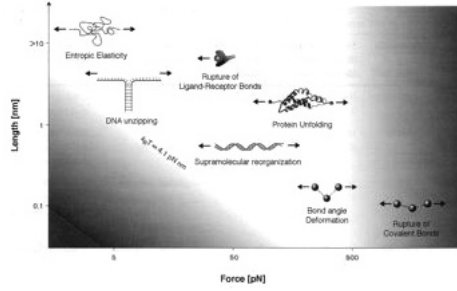


FIG. 46. Échelle des forces et de distances en fonction des différentes macromolécules biologiques[?]. Pour de raisons entropiques, la configuration adoptée par un polymère s'apparente à celle d'une pelote et on parle d'élasticité entropique (voir chapitre sur les polymères). L'ADN est un double brin où les paires de base $A = T$ et $G \equiv C$ peuvent être dégrafées en cassant les liaisons pont hydrogène. Un couple ligand-récepteur est un système clef-serrure entre deux macromolécules dont les formes géométriques sont parfaitement complémentaires, l'interaction étant très localisée. La structure quaternaire ou ternaire d'une protéine est due à des forces faibles, ce qui permet aux protéines de changer de forme et d'agir comme des interrupteurs sur des chaînes de réactions chimiques. Les liaisons COVALENTE résulte du partage d'électrons par deux atomes et elle est la liaison chimique la plus forte.

EXERCICE 9.2. Quelle est la charge électrique maximale que peut supporter un objet microscopique de taille L ?

Pour répondre, nous comparons l'énergie thermique au travail nécessaire pour amener une charge extérieure e dans le champ des autres charges portées par l'objet (soit Ze). Il y aura dissociation si ce travail est égal à l'énergie thermique. La charge maximale est donc donnée par

$$k_B T = \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 L} \quad (135)$$

Utilisant $\epsilon_0 = 80$ pour l'eau, on trouve $Z \simeq 10$, ce qui correspond à la charge électrique moyenne portée par une protéine.

Voici quelques exemples en fonction du contexte biologique.

9.3.1. *La fermeture éclair de l'ADN.* L'ADN est formé de NUCLÉOTIDES azotées. Il existe deux types de base :

- (1) $A=T$ (adénine-thymine). Énergie $\simeq 1.5$ kcal/mol.
- (2) $G \equiv C$ (guanine-cytosine). Énergie $\simeq 3$ kcal/mol.

où le trait dans la formule indique une liaison hydrogène, donc faible. Cette liaison que l'on appelle aussi pont hydrogène implique une sorte de partage d'un atome d'hydrogène entre des groupements polaires et des groupement chargés ou polarisés négativement. Avec ses deux liaisons hydrogène, la base $A=T$ est donc la plus fragile. Par convention, la chaîne est orientée à partir de l'extrémité où se trouve une phosphate libre, extrémité notée 5'.

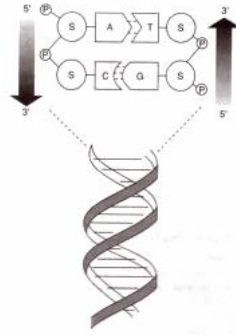


FIG. 47. Composition et structure de l'ADN (S = sucre désoxyribose et P = groupement phosphate. Les flèches indiquent l'orientation des deux brins qui s'enroulent pour former la double hélice. Les paires de bases sont représentées par des barreaux, les groupement phosphates et désoxyriboses par des rubans (D'après [?]).

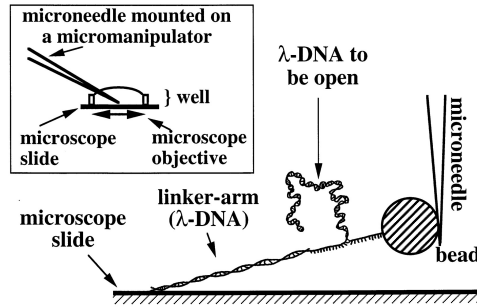


FIG. 48. Principe de l'expérience de dégraissage de la double hélice. [?].

9.3.2. Transcription contre force.

EXERCICE 9.3. La figure 50 représente le schéma expérimental permettant de manipuler les brins d'ADN. On désire connaître la force verticale F en fonction des fluctuations de la position de la bille. Celle-ci est à une distance l du substrat auquel elle est attachée par le brin d'A.D.N

La force de rappel dans le plan (x,y) est Fu/l , où u est le déplacement dans le plan (x,y) , ce qui définit une constante élastique de rappel F/l . Celle-ci est d'autant plus grande que la force F est importante. La méthode utilise les fluctuations browniennes. La bille fluctue autour de sa position d'équilibre avec un écart quadratique moyen. Supposant que celles-ci aient lieu dans le plan x,y , nous pouvons utiliser le théorème d'équipartition d'énergie ($1/2k_B T$ par degré de liberté) de telle sorte que

$$\langle \delta x^2 \rangle = \langle \delta y^2 \rangle = \frac{k_B T l}{F} \quad (136)$$

Les expériences permettent de déterminer $\langle \delta x^2 \rangle$, on peut donc en déduire F .

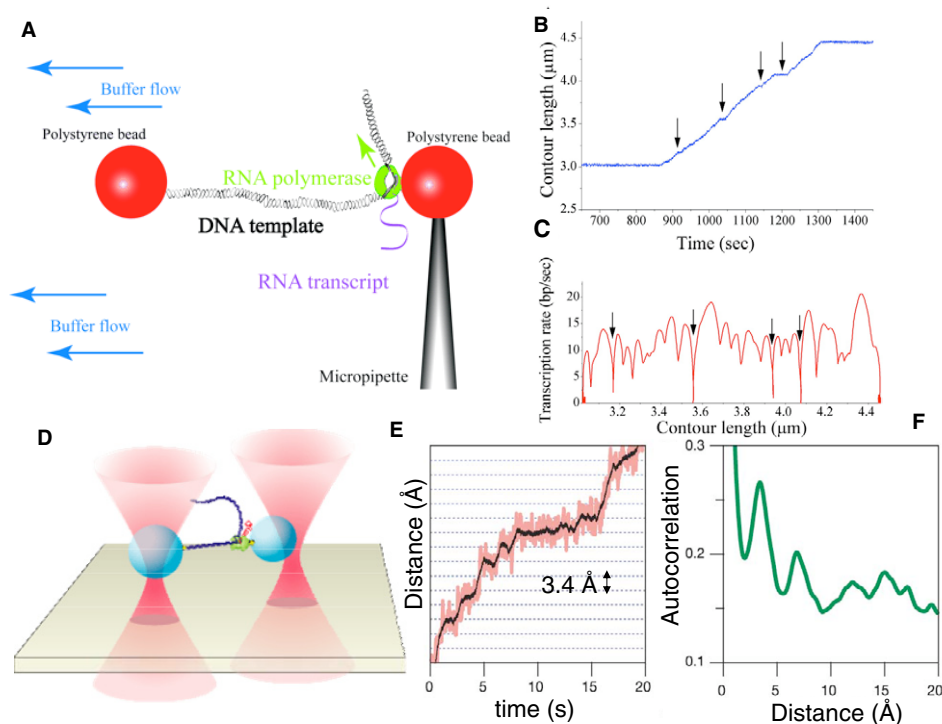


FIG. 49. Voir Ritort

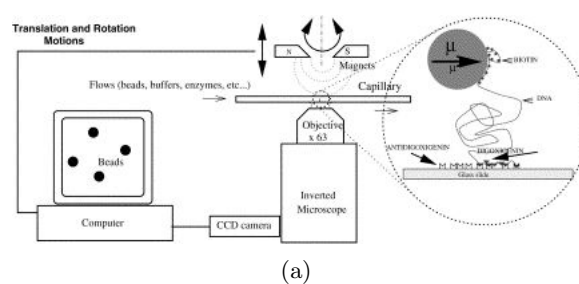


FIG. 50. Micromanipulation mécanique à l'échelle de la cellule [17].

Type de force	Classe	Caractéristiques
Van de Waals	Attractives	Dans le vide et en milieux aqueux
Électrostatiques	Attractives ou répulsives	Interaction forte si non écrantée
Quantiques	Attractives (liaison covalentes, interaction d'échange)	Interaction forte à courte portée
Hydrophobiques	Attractives	Interaction forte
Addhésion spécifique	Attractive: Système clef-serrure, antibody-antigen, ligand-récepteur	Mécanisme de reconnaissance utilisé dans les systèmes vivants
Stériques	Répulsives	
Entropiques	Répulsives	Forces résultantes du confinement

10. Comment mesurer la force de rupture d'une liaison non-covalente

10.1. Introduction.

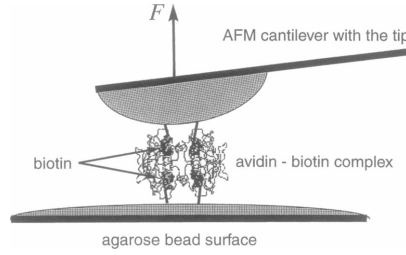


FIG. 51. D'après [?].

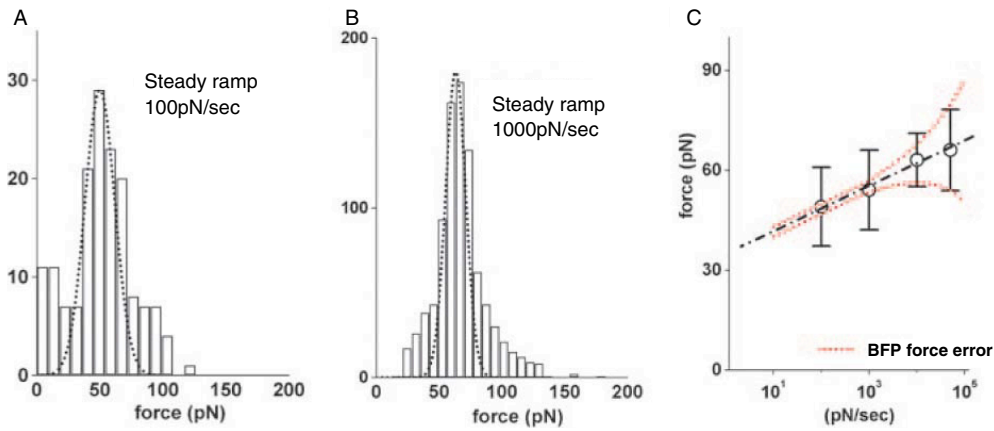


FIG. 52.

10.2. La technique de la B.F.P. (pour « Biomembrane Force Probe »). Cette technique permet d'utiliser un transducteur mécanique très sensible pour la mesure des forces de rupture entre deux interfaces. Ce transducteur joue le rôle de ressort dont la constante élastique peut être adaptée à l'échelle de la force de rupture que l'on désire mesurer. Soit k la constante de rappel effective d'un système mécanique suffisamment souple pour que les fluctuations thermiques soient observables. Le théorème de fluctuation-dissipation montre que les fluctuations de position sont inversement proportionnelles à la racine carrée de la constante de rigidité

$$[\langle x^2 \rangle] = \left[\frac{2k_B T}{k} \right]^{1/2} \quad (137)$$

alors que la force de rappel est, quant à elle, proportionnelle à la racine carrée de cette constante :

$$\langle F_{\text{rappel}} \rangle = k \langle x^2 \rangle^{1/2} = \sqrt{2k k_B T} \quad (138)$$

Dans son principe, une mesure de force de rupture à l'échelle moléculaire implique la mesure de la position d'une bille micrométrique dont la position doit être observée au microscope. Une fois la constante élastique connue, la mesure de la position permet de remonter à la force. Comme la constante de rappel k intervient au numérateur dans (138), alors qu'elle apparaît au dénominateur dans (137), une bonne précision sur la mesure de la force nécessite des constantes de rigidité très faibles qui, à leur tour, entraîne des fluctuations de position importante.

Dans la technique B.F.P, on utilise généralement une hémaphysse comme élément principal du transducteur mécanique. La cellule est aspirée dans une micropipette (voir Fig. 10.2) et la dépression dans la micropipette contrôle la tension de la cellule et donc sa rigidité. En effet, on dispose à l'opposé de

la micropipette une bille micrométrique, la bille test, soit en anglais « the probe bead », sur laquelle une force peut être appliquée.

Sous l'effet de cette force, la cellule est allongée le long d'un axe de symétrie. En première approximation, la relation force - déplacement de la bille est linéaire et la constante de raideur du ressort effectif peut alors être ajustée entre 5 pN et 10 nN.

Pour mesurer les forces de rupture entre ligands et récepteurs, les deux billes, la bille test et la bille qui permet d'appliquer la force, peuvent être fonctionnalisées pour porter les molécules qui nous intéressent. Utilisant un contrôleur-piezo, la première bille est amenée à proximité de la seconde afin de forcer le contact. Puis, celle-ci est rétractée à VITESSE CONSTANTE. Lorsque la force appliquée par le transducteur est suffisante, on observe une brusque rétraction la bille test dont la position juste avant la rétraction donne la force de rupture. En pratique, plusieurs allers-retours sont nécessaires afin de déterminer un histogramme complet des forces de rupture.

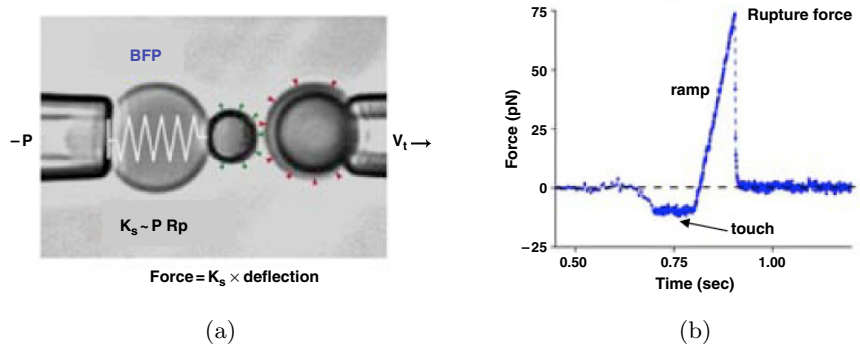


FIG. 53. En (a) schéma du dispositif de la « Biomembrane force probe ». Une hémaphysse est aspirée dans une micropipette et sert de mechano-transducteur (symbolisé par un ressort) en transformant la pression ΔP de succion en tension. La constante élastique est bien approximée par $k \approx \Delta P R_p$, où R_p est le rayon de la membrane dans la micropipette. En déplaçant la micropipette de droite à vitesse constante v_t , on applique une force $F \approx kx$ sur le lien moléculaire que l'on désire sonder, où x est le déplacement de la bille de gauche. On obtient ainsi la caractéristique force-extension de la figure (b) avec une rampe de chargement clairement visible et une force de rupture déterminée par le maximum de distance. D'après[?].

10.3. Dépliage des protéines des protéines sous l'action d'une force mécanique.
Voir [?].

CHAPITRE 2

Élasticité des polymères et des biopolymères

1. Introduction

Les premiers travaux sur les molécules polymères remontent au début du 19^e siècle. Ils ont permis d'établir que les matériaux polymères ont des propriétés élastiques remarquables. En particulier, un caoutchouc étiré à contrainte constante se contracte de manière réversible par élévation de température. L'étirage du caoutchouc est en fait une transformation exothermique. Les matériaux usuels, quant à eux, se dilatent par élévation de température. L'origine de ce paradoxe tient à la nature des forces élastiques de rappel qui sont principalement d'origine entropique, car une force extérieure réduit le nombre de conformations accessibles de la chaîne. Dans les autres matériaux, le coût élastique est principalement due aux déplacements relatifs des plans atomiques. Comme d'habitude, tout est dans l'énergie libre

$$F = U - TS \quad (139)$$

où le premier terme domine si la réponse est donnée par des termes enthalpiques, alors que S domine pour des systèmes entropiques.

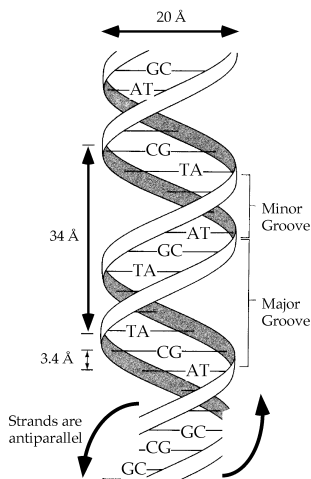


FIG. 1. Représentation schématique d'une molécule d'ADN représentant les grands et petits sillons. Les barreaux symbolisent les liaisons $A - T$, double liaison pont-hydrogène, ou $G - C$ qui, quant à elle, est une triple liaison pont hydrogène.

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à l'élasticité des macromolécules, et plus principalement à celle des ACIDES NUCLÉIQUES avec en particulier la molécule d'ADN, qui permet de conjuguer des effets entropiques et des effets élastiques. La première partie de ce chapitre résume les propriétés du mouvement Brownien et des chaînes polymères. Caractéristiques des systèmes doux de la matière molle, les effets entropiques donnent le principe même des mesures sur des molécules isolées. Cette méthode, due principalement à Croquette et Bensimon, utilise le principe d'Einstein pour mesurer la

température des fluctuations d'un double brin d'ADN. afin d'étalonner de façon très précise l'échelle des efforts de TORSION et de FLEXION auxquels la molécule peut être soumise.

À l'échelle moléculaire, la structure de l'ADN rappelle les doubles escaliers du château de Chambord dessinés par Léonard de Vinci. Les paires de base $A - T$ et $G - C$ (Cf. Fig. ??) tournent autour du grand axe d'une double hélice dont la périodicité est d'environ 10.5 paires. Pour la physique de la matière molle, l'A.D.N. est un polyélectrolyte fortement chargé. La charge négative est principalement due aux ions phosphates, PO_4^- , qui sont naturellement dissociés dans des conditions physiologiques normales.

Pour revenir à l'élasticité macroscopique, l'intérêt de l'ADN est qu'il est maintenant possible de manipuler des macro-molécules isolées en appliquant une force dont l'ordre de grandeur varie de 0.01 à 50 pN. Cette échelle de force permet de passer du régime entropique caractéristique des chaînes flexibles artificielles au régime enthalpique, régime où les effets de rigidité de flexion sont importants. Si comprendre l'élasticité de flexion d'un double brin d'ADN est important du point de vue de l'élasticité, une justification biologique à venir sur les expériences concernant les molécules isolées demande la compréhension de la structure et de la dynamique de la chromatine qui est un exemple d'assemblage très sophistiqué. Dans la chromatine, l'ADN. n'est jamais isolé, mais il forme des complexes avec des enzymes qui transcrivent, recombinent et recopient le génome des cellules eukaryotes. Ce génome, c'est-à-dire l'information génétique d'un individu, contient la liste de toutes les protéines qui peuvent être *potentiellement* présentes dans la cellule.

2. Introduction à l'ADN

En 1958 Crick invente ce que la littérature anglosaxonne appelle le « central dogma of molecular biology » : l'ADN donne de l'ARN, l'ARN donne des protéines et les protéines font la cellule. Le processus de réplication n'intervient que lorsque la cellule se divise. Il s'agit de la phase S de la mitose chez les eukaryotes et cette phase revient à dupliquer l'ADN pour que chacune des cellules filles possède la même information génétique que la cellule mère. Ce principe d'organisation connaît maintenant des exceptions. On sait maintenant que la conformation d'une protéine est à préciser pour assurer sa fonction. Les prions, par exemple, changent la conformation des protéines saines et l'ADN ne possède donc pas nécessairement à lui seul toute l'information pour produire le matériel dont l'organisme a besoin.

L'ARN est donc un autre polymère biologique dont la fonction est d'amener toutes les instructions contenues dans l'ADN dans la mémoire vive de la cellule vue comme un ordinateur afin que le programme d'exécution de la synthèse des protéines puisse être mené à bien. La composition de l'ARN. est similaire à l'ADN., mais on le trouve que sous la forme d'un simple brin et il est moins stable. L'ARN, ou plus exactement l'ARN messenger, est en fait synthétisé à partir de l'ADN. par une enzyme appelé ARN. polymérase. Cette enzyme permet la synthèse des acides nucléiques en reconnaissant les séquences de promoteurs situés en amont du gène qui code une protéines. Cette machine est en fait remarquablement sophistiquée chez les eukaryotes, car la synthèse des protéines chez les organismes vivants est régulée au cours du temps.

POUR ALLER PLUS LOIN : 1. La mémoire et le programme de la cellule sont codées le long de l'ADN par 4 petites molécules (A, T, G, C) qui donnent le premier niveau de structure de la molécule. Au cours de la transcription, certains segments sont copiés, en biologie on dirait TRANSCRITS, pour construire des chaînes plus courtes. Ces chaînes, appelées *ARN messenger (mRNA)*, sont à leur tour transformées en chaînes polypeptidiques faites de 20 amino-acides, c'est-à-dire les protéines.

La transcription est une transformation d'un segment spécifique d'ADN en un RNA simple brin. Ces segments sont délimités le long de l'ADN original par des protéines qui viennent se fixer sur l'ADN. Ce sont les facteurs de transcription. La synthèse de l'ARN messenger est faite par une protéine motrice, l'*ARN-polymerase*, capable d'ouvrir la double hélice pour avancer sur un simple brin tout en synthétisant une copie. Chez *E. Coli*, cette transcription se fait au rythme de 60 nucléotides à la seconde.

L'ARN messenger est ensuite modifié suite au travail d'autres enzymes. Chez les cellules eukaryotes, il peut être coupé en segments plus petits, appelés *introns*, et plusieurs segments peuvent être ligaturés pour former des *exons*. Les facteurs qui délimitent le choix des *introns* ne sont pas uniques et ils varient en fonction des conditions biochimiques. Aussi, chez les eukaryotes, un même segment d'ADN peut il conduire à la production de différents ARN-messenger en fonction des conditions physico-chimiques.

La *traduction* de l'ARN-m en protéines utilise des triplets de paire de bases. Comme il y a 64 possibilités de triplets de *bp*set seulement 20 amino-acides, certains amino-acides sont naturellement codés par différents triplets. La *traduction* commence sur un codon triplet de départ, habituellement, AUG et se termine par un signal stop.

Dans la pratique, cette traduction intervient

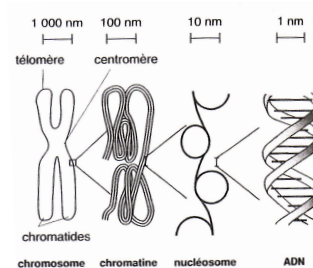


FIG. 2. Différentes échelles du compactage dans la chromatine. Les cercles symbolisent des histones autour duquel l'ADN s'enroule. Le rapport des échelles va de 1 à 10^3 .

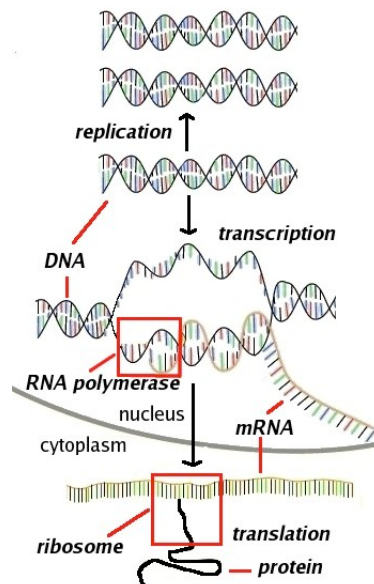


FIG. 3. Illustration de ce que les biologistes moléculaires appellent le dogme de la biologie.

2.1. Physico-chimie. Un polymère est une succession linéaire d'unités élémentaires attachées par des liaisons carbone-carbone. L'art de la chimie permet de synthétiser des macromolécules complexes en fonction des propriétés thermiques et mécaniques désirées. Par exemple,

- (1) le polyéthylène $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

(2) le polystyrène

Mais on peut aussi fabriquer des assemblages de plusieurs types de monomères $A-(X)_N-(Y)_N-B$ appelés, COPOLYMÈRES.

La chimie permet de contrôler:

- La polydispersité : le nombre de maillons élémentaires N définit le DEGRÉ DE POLYMÉRISATION. À l'heure actuelle, 10^5 unités peuvent être assemblées sans erreur. Ce chiffre est grand, mais il reste néanmoins faible si on le compare au nombre de paires de base dans un ADN d'une cellule animale (10^9).
- Le branchement : on peut créer des ponts chimiques entre les chaînes pour renforcer les propriétés mécaniques.

En règle générale, un système polymère est un mélange visqueux à température suffisamment élevée. À basse température, le système s'apparente à un verre, ou dans le meilleur des cas (le polyéthylène, par exemple) à un cristal. Les chaînes polymères sont solubles dans des solvants et cette situation est favorable à leur caractérisation. Dans un BON SOLVANT, les interactions attractives entre les molécules de solvant et les monomères dominent les interactions attractives entre les monomères. La chaîne adopte la configuration d'une pelote. Dans le cas contraire, on parle de MAUVAIS SOLVANT : la chaîne est effondrée et elle prend la forme d'un globule.

2.2. Flexibilité. Une chaîne polymère est un objet flexible. Comme le silicium ou le germanium, un atome de carbone a 4 valences dirigées sur les sommets d'un tétraèdre. Une liaison $C=C$ est covalente, c'est-à-dire robuste (600 kJ mol^{-1}). Considérons une chaîne d'atomes de carbone repérés par l'indice n et fixons les atomes $n-3, n-2, n-1$. Nous avons donc deux liaisons qui définissent un plan : la question est maintenant de savoir où mettre l'atome n .

La chimie quantique enseigne que cet atome a trois positions possibles suivant l'angle φ que fait la liaison $n-1 \rightarrow n$ avec le plan des deux liaisons qui la précèdent.

- Si $\varphi = 0$, les quatre atomes sont dans le même plan et la configuration est du type trans.
- Si $\varphi = \pm\pi/3$, on parle de configuration gauche.

Les configurations gauches sont des états métastables, alors que la configuration trans est le minimum absolu d'énergie. Le caractère flexible de la chaîne polymère est du à la facilité avec laquelle le système passe d'une configuration à une autre, c'est-à-dire qu'elle dépend de la hauteur de la barrière d'énergie ramenée à l'énergie thermique. En règle générale, $\Delta G/k_B T \simeq 1$, de telle sorte que les liaisons passent continuellement entre les différents minima et que la chaîne est désorganisée sous l'effet des fluctuations thermiques. Le temps caractéristique qui étalonne le passage d'une configuration à une autre est un temps moléculaire, c'est-à-dire 10^{-11} s .

Gelons maintenant le système : nous pouvons calculer la distance moyenne entre deux configurations gauches. Nous trouvons

$$l_p = l_0 \exp \left[\frac{\Delta G}{k_B T} \right] \quad (140)$$

où l_0 est une longueur microscopique dont l'ordre de grandeur est celle d'un monomère. Dans cette équation, l_p définit la LONGUEUR DE PERSISTANCE. Cette longueur caractéristique peut-être interprétée comme la longueur au-delà de laquelle l'objet est flexible. En-deçà de cette longueur, la conformation de la molécule gardent la mémoire de la chimie des liaisons. Le facteur exponentiel montre que les effets dus aux fluctuations thermiques ne peuvent être ignorés. À température ambiante, on a donc $l_p \simeq l_0$: à toutes fins pratiques, une chaîne polymère perd donc rapidement la mémoire de la nature chimique exacte des liaisons.

Cet effet est à l'origine de l'universalité des propriétés macroscopiques des polymères, c'est-à-dire des propriétés qui sont indépendantes de la formule chimique. Nous nous intéresserons en particulier au région de gyration R_G qui définit la taille moyenne de la région explorée par une polymère d'indice de polymérisation N . Nous montrerons par la suite que

$$R_G \propto N^\nu, N \gg 1 \quad (141)$$

où ν est un exposant « universel », c'est-à-dire indépendant de la formule chimique de la macromolécule.¹.

2.3. Chaîne flexible idéale : le modèle de la marche aléatoire. Nous considérons une chaîne polymère en bon solvant. La conformation de la chaîne peut être assimilée à la trace qu'un marcheur aléatoire laisse sur un réseau. L'ensemble statistique des réalisations est celui de toutes les réalisations des marches de N pas chacune : nous ne sommes intéressés qu'aux valeurs moyennes.

À chaque pas, le marcheur décide au hasard d'aller dans la direction d'un des vertex proche voisins et son pas correspond à la distance entre deux vertex successifs. La probabilité p d'aller vers un vertex ou un autre est égale dans toutes les directions. Celle-ci dépend donc de la dimension de l'espace d , car le nombre de premiers voisins dépend de la dimension de l'espace.

- pour $d = 2$, il y a 4 voisins et $p = 1/4$;
- pour $d = 3$, $p = 1/6$, car il y a 6 voisins.

Définissons \mathbf{R} comme le vecteur bout-à-bout; c'est-à-dire celui joint en valeur moyenne les deux extrémités de la chaîne. À un facteur deux près, \mathbf{R} n'est autre que le rayon de gyration. Par construction, \mathbf{R} est la somme des pas élémentaires \mathbf{R}_i et nous pouvons utiliser l'identité vectorielle pour la calculer au bout de N pas

$$\mathbf{R} = \sum_{i=1}^{i=N} \mathbf{R}_i \quad (142)$$

Les pas élémentaires de la marche est aléatoire et les directions ne sont pas corrélées entre deux instants successifs. En valeur moyenne sur toutes les réalisations des marches possibles de N pas, nous avons donc

$$\langle \mathbf{R}_i \cdot \mathbf{R}_j \rangle = l_p^2 \delta_{ij} \quad (143)$$

et donc

$$\mathbf{R} = \sum_{i,j} \langle \mathbf{R}_i \cdot \mathbf{R}_j \rangle = N l_p^2 \quad (144)$$

D'où le résultat : la distance à vol d'oiseau $\sqrt{\mathbf{R}}$, par opposé à la distance chimique le long des maillons, croît comme \sqrt{N} . Le rayon de gyration aussi. On a $\nu = 1/2$ pour une CHAÎNE IDÉALE.

Les pas élémentaires \mathbf{R}_i sont des variables aléatoires indépendantes. Invoquant le théorème central limite, la distribution du rayon vecteur \mathbf{R}/\sqrt{N} est donc une gaussienne. Dans le paragraphe suivant, nous retrouvons ce résultat à partir d'un objet appelé propagateur. Cet objet élémentaire permet de calculer la distribution de probabilité d'étalement de la marche aléatoire à partir d'une distribution initiale arbitraire. Cette méthode permet donc une économie de moyens remarquable.

REMARQUE. Une chaîne aléatoire possède une symétrie auto-similaire. La physique est la même quelque soit la l'échelle à laquelle on se place, pourvu que celle-ci soit grande devant la distance atomique l_0 . Considérons en effet le vecteur \mathbf{R}_m donnant la position du monomère m . La distance entre les monomères m et n est en moyenne

$$\langle (\mathbf{R}_m - \mathbf{R}_n)^2 \rangle = \sum_{i,j=n}^m \langle \mathbf{R}_i \cdot \mathbf{R}_j \rangle = |m - n| l_p^2 \quad (145)$$

La distance relative entre deux points quelconque suit donc a même loi que la distance bout à bout.

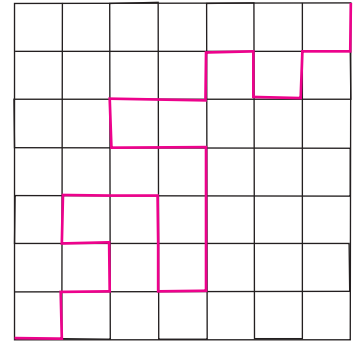


FIG. 4. *Modèle de la marche aléatoire sur un réseau carré.*

1. Le préfacteur, lui, peut dépendre du système étudié.

2.4. Probabilité d'étirement spontané. Dans l'image du réseau que nous venons d'utiliser, nous désirons connaître la probabilité conditionnelle que le marcheur soit à la distance \mathbf{R} au bout de N pas, sachant qu'il est parti de l'origine à l'instant initial. Cette probabilité est notée $G(t_N, \mathbf{R})$ ou $G(N, \mathbf{R})$, suivant le contexte, sachant que le marcheur fait un pas tous les t_i , $1 \leq i \leq N$ (avec $t_n = n\delta t$ et $\delta t = 1$). Pour des raisons de commodité de notation, définissons les unités de telle sorte que $t = N$. À $t = 0$, nous avons donc

$$G(N = 0, \mathbf{R}) = \delta_{\mathbf{R}, \mathbf{0}} \quad (146)$$

Le marcheur est au point de coordonnées x, y, z à t_n . Comme il lui est interdit de faire du surplace, il était nécessairement sur l'un des vertex voisins à l'instant t_{n-1} . Le saut entre deux vertex voisins a une probabilité $1/6$, car il y a 6 possibilités. Cette loi de conservation impose donc que les probabilités aux instants t_n et t_{n-1} sont reliées par

$$\begin{aligned} G(t_n, x, y, z) = & \frac{1}{6} [G(t_{n-1}, x + l_p, y, z) + G(t_{n-1}, x - l_p, y, z)] \\ & \frac{1}{6} [G(t_{n-1}, x, y + l_p, z) + G(t_{n-1}, x, y - l_p, z)] \\ & \frac{1}{6} [G(t_{n-1}, x, y, z + l_p) + G(t_{n-1}, x, y, z - l_p)] \end{aligned} \quad (147)$$

Et utilisant le développement à l'ordre 2 sur les variables d'espace (les termes d'ordre 1 se télescopent pour raisons de symétries)

$$f(x + l_p, \dots) = f(x) + l_p \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{1}{2} l_p^2 \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \quad (148)$$

et d'ordre 1 sur le temps, nous obtenons l'équation de diffusion

$$\delta t \frac{\partial G}{\partial t} = \frac{\partial G}{\partial n} = \frac{l_p^2}{6} \Delta G \text{ avec } \Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \dots \quad (149)$$

La condition initiale $G(0, \mathbf{R}) = \delta(\mathbf{R})$ fixe l'origine des temps. On sait que le résultat est une loi gaussienne :

$$G(N, \mathbf{R}) = \left(\frac{3}{2\pi N l_p^2} \right)^{3/2} \exp \left[-\frac{3\mathbf{R}^2}{2N l_p^2} \right] \quad (150)$$

REMARQUE. La distribution (150) est la distribution du vecteur \mathbf{R} et non de sa norme R . Cette distribution de probabilité est donc convenablement normalisée. Pour le démontrer, utilisons le résultat

$$\int_0^\infty dx e^{-\alpha x^2} = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{\pi}{\alpha}} \quad (151)$$

Nous pouvons alors dériver deux fois par rapport à l'argument α , ce qui nous donne $\langle x^2 \rangle$

$$\frac{1}{2} \sqrt{\frac{\pi}{\alpha}} \times \langle x^2 \rangle \stackrel{\text{def}}{=} \int_0^\infty dx x^2 e^{-\alpha x^2} = \frac{1}{4} \frac{\sqrt{\pi}}{\alpha^{3/2}} \quad (152)$$

d'où en passant en coordonnées polaires

$$\int d^3 \mathbf{R} G(N, \mathbf{R}) = 4\pi \int_0^\infty dR R^2 G(N, \mathbf{R}) = 1 \quad (153)$$

La distribution de probabilité du rayon vecteur R s'obtient en intégrant sur les angles polaires

$$G(N, R) = \int_0^\pi d\theta \sin \theta \int_0^{2\pi} d\varphi R^2 G(N, \mathbf{R}) = 4\pi R^2 G(N, \mathbf{R}) \quad (154)$$

CONSÉQUENCE : Nous pouvons maintenant obtenir la distribution des marcheurs pour une distribution initiale arbitraire. Notons $\psi(t = 0, \mathbf{R})$ la distribution initiale et définissons la fonction $\psi(t, \mathbf{R})$ par

$$\psi(t, \mathbf{R}) \stackrel{\text{def}}{=} \int d\mathbf{R}' \psi(0, \mathbf{R}' - \mathbf{R}) G(t, \mathbf{R}) \quad (155)$$

Pour montrer que $\psi(t, \mathbf{R})$ n'est autre que la distribution des marcheurs au bout d'un temps t , il suffit de montrer que cette fonction satisfait à l'équation de diffusion.

EXERCICE 2.1. Pour montrer que $\psi(t, \mathbf{R})$ est solution, appliquer l'opérateur $\partial/\partial t$ à $\psi(t, \mathbf{R})$ dans l'équation (155) et inverser le signe somme avec cette opération :

$$\frac{\partial \psi(t, \mathbf{R})}{\partial t} = \int d\mathbf{R}' \psi(0, \mathbf{R}' - \mathbf{R}) \frac{\partial G(t, \mathbf{R})}{\partial t} \quad (156)$$

Utiliser ensuite que $G(t, \mathbf{R})$ est solution de l'équation de diffusion. Ensuite, intégrer deux fois par parties sur la variable d'espace. Vous montrez ainsi le résultat cherché.

2.5. Énergie libre d'une chaîne. En mécanique statistique, l'entropie est définie en fonction de la probabilité d'apparition d'une configuration accessible au système. Une configuration est dite accessible si elle respecte les contraintes imposées de l'extérieur au système. Dans le cas d'une chaîne polymère, nous imposons la distance bout à bout R , ce qui va nous permettre de calculer l'entropie d'une chaîne de longueur R . On peut donc définir à des termes sous-dominants près

$$TS(N, R) = k_B T \ln G(N, R) = -\frac{3}{2} \frac{R^2}{N l_p^2} k_B T \quad (157)$$

Pour une chaîne idéale, l'énergie interne ne varie pas en fonction des conformations et nous avons pour l'énergie libre

$$F = +\frac{3}{2} \frac{R^2}{N l_p^2} k_B T \quad (158)$$

L'énergie libre de la chaîne est donc de nature purement entropique. Pour calculer son élasticité, greffons un bout de la chaîne à une paroi et appliquons une force extérieure F . Lorsque le bout de chaîne est déplacée à une distance R de la paroi, le travail de la force externe est $\mathbf{F} \cdot \mathbf{R} + C$ où C est une constante. À l'équilibre le système minimise le potentiel thermodynamique

$$+\frac{3}{2} \frac{R^2}{N l_p^2} k_B T - \mathbf{F} \cdot \mathbf{R} \quad (159)$$

Minimisant par rapport à R , on retrouve bien que la chaîne se contracte quand la température augmente

$$R = \frac{N l_p^2}{3 k_B T} |\mathbf{F}| \quad (160)$$

car la température intervient au dénominateur.

REMARQUE. Dans le modèle de la marche aléatoire, le marcheur est astreint à se déplacer sur un réseau dont la géométrie est fixée : on peut choisir un réseau de géométrie carrée ou triangulaire. La longueur des pas est fixé, mais l'angle entre deux pas successifs est donné par la géométrie du problème. Dans l'interprétation d'une chaîne polymère, les maillons successifs ne peuvent donc faire qu'un angle droit si la géométrie est carrée, ou $\pi/3$ pour une réseau triangulaire. Il s'agit d'une commodité évidente pour le calcul. Que se passe-t-il si maintenant nous permettons à chaque pas maillon de la chaîne de faire un angle arbitraire avec la direction de la force ? Nous verrons que l'extension est toujours proportionnelle à la force.

Caricaturons une chaîne polymère comme une chaîne d'arpenteur dont les maillons élémentaires peuvent tourner librement autour de chaque jonction. Appelons a la longueur de chaque maillon et θ angle porté par le maillon par rapport à la direction de la force \mathbf{F} . Dans le langage des polyméristes, A est appelé la LONGUEUR DE KÜHN. Nous avons donc un cône défini par son angle solide θ et la probabilité de trouver un maillon entre θ et $\theta + d\theta$ est donné par le poids de Boltzmann fois le volume élémentaire dans l'espace des phase. Introduisons un facteur de normalisation Z pour que la probabilité soit normalisée. Nous avons

$$\mathcal{P}(\theta)d\theta = \frac{1}{Z} \times 2\pi \sin \theta d\theta \times \exp[-U(\theta)/k_B T] \quad (161)$$

où $U(\theta)$ est l'énergie dans le champ dû à la force extérieure.

Pour calculer $U(\theta)$, introduisons le travail de la force extérieure

$$\mathbf{F} \cdot \mathbf{R} = \sum_i F a \cos \theta_i \quad (162)$$

qui correspond, à une constante près, à l'énergie interne $U(\theta)$ mais avec le signe $-$. Le facteur Z n'est autre que la fonction de partition de chaque maillon. Ceux-ci étant indépendants, la fonction de partition de chaîne est le produit des fonctions de partition élémentaires. L'énergie libre du système est donc la somme des contribution de chaque maillon

$$\mathcal{F} = N k_B T \ln \left[\int_0^\pi d\theta \sin \theta \exp \left[\frac{F a \cos \theta}{k_B T} \right] \right] \quad (163)$$

$$= N k_B T \ln \left[2 \frac{k_B T}{F a} \sinh \frac{F a}{k_B T} \right] \quad (164)$$

À l'équilibre, le système ajuste la distance bout à bout à la force extérieure. Le travail des forces internes compense celui des forces externes. En d'autres mots, le système minimise le potentiel thermodynamique

$$\mathcal{F} - \mathbf{F} \cdot \mathbf{R} \quad (165)$$

La distance projetée d de la molécule le long de la direction de la force \mathbf{F} est égal à $d = L \langle \cos \theta \rangle$. Tous calculs faits, nous trouvons la fonction de Langevin.

$$d = N a \left[\coth \left(\frac{F a}{k_B T} \right) - \frac{k_B T}{F a} \right] \quad (166)$$

Les deux cas limites sont intéressants :

- (1) Lorsque la force tend vers l'infini, les fluctuations thermiques n'ont pas d'effet. La corde est tendue et sa longueur doit être $N a$. C'est ce que donne l'Eq. (166), car $\coth x \approx 1$ dans ce régime.
- (2) Dans le régime où la force externe est faible, $F a / k_B T \ll 1$, nous pouvons faire l'approximation $\coth x \approx 1/x + x/2 + \dots$. On trouve bien que la distance d croît de façon linéaire avec la force

$$d \approx \frac{N a^2}{2 k_B T} F + \dots \quad (167)$$

Le résultat de marche aléatoire et celui de la chaîne d'arpenteur diffère donc d'un facteur $2/3$ (Cf. Eqs. (160) et (167)).

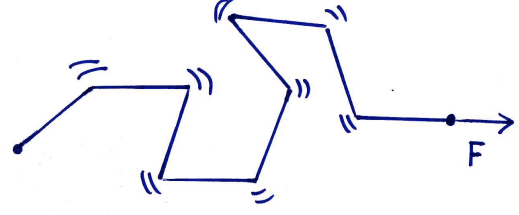


FIG. 5. *Modèle de la chaîne d'arpenteur pour un polymère. Les variables fluctuantes sont les angles relatifs entre les segments de droite.*

2.6. Effet de l'auto-évitement : l'approche de Flory. Le modèle de la marche aléatoire est utile, car il permet de calculer facilement le rayon de gyration R_g . La chaîne est dite IDÉALE, car, le marcheur pouvant revenir sur ses pas, nous retenons dans l'ensemble statistique les configurations de la chaîne polymère où différents monomères occupent le même lien du réseau. L'interaction de VOLUME EXCLUS interdit en fait ce type de configurations. Le calcul du rayon de gyration doit donc être revu.

L'effet de l'interaction stérique est a priori d'autant plus importante que la dimension d de l'espace physique est petite. En effet, si $d = 1$, la contrainte de volume exclus implique immédiatement $R_g = N$, soit $\nu = 1$.

Le calcul de ν suit la démonstration de Flory. Pour tenir compte des interactions de volume exclus, nous rajoutons à l'énergie libre un terme qui pénalise les configurations où les monomères sont en contact. Dans la limite où la concentration est faible, nous pouvons nous limiter aux termes d'interaction entre deux monomères, car les configurations où plus de trois monomères sont en contact sont rares. Le potentiel d'interaction est donc de la forme

$$\frac{1}{2}k_B T B(T) \int d^d \mathbf{r} c^2(\mathbf{r}) + \text{termes en } c^3(\mathbf{r}) \text{ etc.} \quad (168)$$

où $c(\mathbf{r})$ est la concentration de monomère et $B(T)$ une énergie étalonnée en unité de $k_B T$. Séparons les termes fluctuants des valeurs moyennes en écrivant

$$c^2(\mathbf{r}) = (c(\mathbf{r}) - \langle c \rangle)(c(\mathbf{r}) - \langle c \rangle) + 2c(\mathbf{r})\langle c \rangle - \langle c \rangle^2 \quad (169)$$

où $\langle c \rangle = N/R_g^d$ n'est autre que la valeur moyenne prise sur le volume moyen occupé par la chaîne polymère. Ignorons le premier terme en supposant les corrélations faibles (la valeur moyenne du produit est alors égale au produit des valeurs moyennes, c-à-d nul). L'énergie libre totale est donc une fonction du seul rayon de gyration, car l'intégrale sur la concentration donne le nombre total de monomères N

$$F = +\frac{d}{2} \frac{R_G^2}{N l_p^2} k_B T + k_B T B(T) \frac{N^2}{R_G^d} \quad (170)$$

Il ne nous reste plus qu'à minimiser par rapport à cette seule variable indépendante pour trouver

$$R_G \propto N^\nu \text{ où } \nu = 3/(d+2) \quad (171)$$

Comme attendu, l'exposant ν dépend de la dimension de l'espace, nous retrouvons que l'effet du volume exclus est d'autant plus important que la dimension de l'espace d est faible. À toute fin pratique, la valeur numérique de ν est exacte, car ce calcul sous-estime les corrélations mais surestime l'élasticité entropique (le volume exclus entraîne que la chaîne résiste plus à la compression). Pour $d = 4$, nous retrouvons le résultat de la chaîne idéale avec la valeur $1/2$. Une étude plus détaillée montrerait que $\nu = 1/2$ dès que $d \geq 4$.

3. Micromanipulation d'une molécule d'ADN. isolée

Nous suivons ici l'article remarquable de B. Duplantier[7] sur le mouvement brownien. Le mouvement brownien trouve ici une application sur la mesure de forces très faibles pour des molécules biologiques isolées. Il s'agit d'une méthode très précise, puisque le domaine des forces mesurées va de la dizaine du femto-newton à la centaine de pico-newton.

Soit $\mathbf{F} = F \hat{u}_z$ la force externe appliquée à l'extrémité de la molécule d'ADN. Au repos, c'est-à-dire en l'absence de fluctuation thermique, la position de la bille est repérée par $(0,0,l)$. Sous l'effet des fluctuations thermiques, la position instantanée devient $(x,y,l+z)$.

Lorsqu'elle s'écarte de la position d'équilibre, nous supposons que la molécule développe une force RADIALE \mathbf{F}_r dans la direction \hat{u}_r mais de sens opposé avec

$$r = (x^2 + y^2 + (z+l)^2)^{1/2} \quad (172)$$

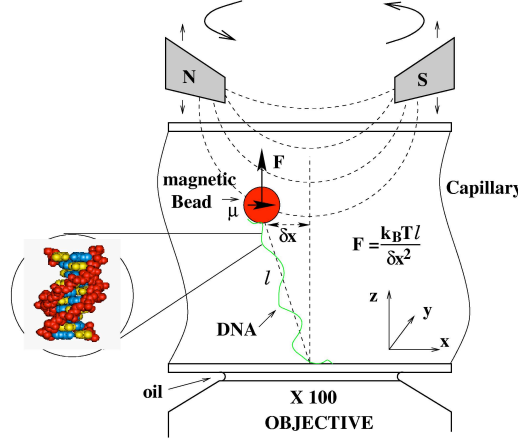


FIG. 6. Schéma d'une pince magnétique pour manipuler une molécule fixée, d'une part, de façon covalente au substrat et, d'autre part, à une bille magnétique. Les aimants alimentés par un courant permettent de contrôler le surenroulement par un champ magnétique tournant. On mesure la distance l de la bille par rapport à son point d'attache. Sous l'effet des fluctuations thermiques la position de la bille fluctue mais ces fluctuations browniennes sont d'autant plus restreintes que la force de rappel est grande (voir Fig. 7).

Par définition, les composantes F_x, F_y, F_z de la force de rappel sont données par

$$\begin{aligned} F_x &= -\frac{x}{r} F_r \\ F_y &= -\frac{y}{r} F_r \\ F_z &= -\frac{z+l}{r} F_r \end{aligned} \quad (173)$$

Pour des déplacements petits, on a au premier ordre

$$r = \left(x^2 + y^2 + (z+l)^2 \right)^{1/2} = l + z + O(x^2 + y^2 + z^2) \quad (174)$$

et comme la force est radiale, elle ne dépend que de r . On peut donc faire son développement limité

$$F_r(r) \approx F_r(l) + z \frac{dF_r}{dr} \Big|_{r=l} \quad (175)$$

Nos pouvons donc connaître la force de rappel exercée par la molécule lorsque la bille s'écarte de sa position d'équilibre

$$\mathbf{F} = -\frac{x}{l} F_r(l) \hat{u}_x - \frac{y}{l} F_r(l) \hat{u}_y - z \frac{dF_r}{dr} \Big|_{r=l} \hat{u}_z \quad (176)$$

car les terme d'ordre 0 sont annulés par la force externe F .

L'énergie élastique associée à cette force de rappel est donc quadratique dans les déplacements. Elle prend une forme très simple

$$U(x, y, z) = \frac{1}{2} k_{\perp} (x^2 + y^2) + \frac{1}{2} k_{\parallel} z^2 \quad (177)$$

où les constantes de rappel ne dépendent que de la force et de ses dérivées :

$$\begin{aligned} k_{\perp} &= \frac{F_r(l)}{l} \\ k_{\parallel} &= \frac{dF_r(l)}{dr} \end{aligned} \quad (178)$$

La mesure expérimentale du spectre des fluctuations permet de déterminer les valeurs moyennes $\langle x^2 \rangle$, $\langle y^2 \rangle$ et $\langle z^2 \rangle$. En utilisant le théorème d'équipartition

$$\frac{1}{2}k_{\perp} \langle x^2 \rangle = \frac{1}{2}k_{\perp} \langle y^2 \rangle = \frac{1}{2}k_{\parallel} \langle z^2 \rangle = \frac{1}{2}k_B T \quad (179)$$

On peut en déduire k_{\perp} et k_{\parallel} et donc la force $F_r(l)$ et sa dérivée. La figure 7 donne une représentation de l'histogramme des fluctuations de la position instantanée de la bille à des instants successifs. On peut donc reconstruire la distribution de probabilité des fluctuations et déterminer les constantes élastiques.

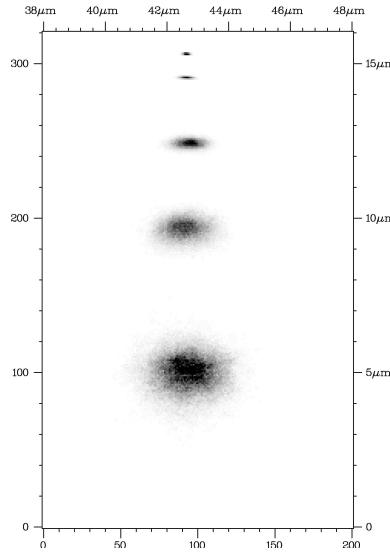


FIG. 7. Enregistrement de la position instantanée de la bille dans le plan perpendiculaire à l'axe de l'objectif. Plus la molécule est étirée, plus l'amplitude du mouvement brownien perpendiculaire à l'axe est restreint et plus la tache est centrée. Cet enregistrement permet à l'aide de la formule (179) de déterminer les constantes élastiques de rappel et, ainsi, de déterminer la force à laquelle la molécule est soumise.

4. Polymères aux interfaces

Du point de vue de la science des matériaux, les possibilités d'identifier, de localiser et de manipuler des composants macromoléculaires sur des interfaces ouvrent des possibilités remarquables en biophysique. En matière molle, greffer des chaînes par un bout permet de texturer un substrat de manière différente que la seule adsorption, car le profil de concentration est différent dans les deux cas (il est homogène dans le premier cas, alors qu'il est fractal dans le deuxième). Les utilisations et les applications sont en fait très variées. On contrôle ainsi la flocculation, la bio-compatibilité des implants, la lubrification ou les containers avec leur possibilité de vectorisation des médicaments. L'intérêt a aussi évolué du côté des nanobiosciences en utilisant l'arsenal des techniques de la bioconjugaison. Le design d'interfaces chimiquement actives ou inactives revêt en effet un intérêt particulier, car il permet de contrôler les différents type de ligands ou d'anti-corps, leur concentration et leur localisation. Par exemple, une protéine ne peut être directement greffée à un substrat car elle serait dénaturée à son

contact et qu'elle serait donc inactive. On utilise donc une ancre polymère comme intermédiaire. D'un autre côté, les nano-cristaux fluorescents utilisés comme sondes fluorescentes de milieux biologiques sont d'abord synthétisés en milieu organique et il faut ensuite les rendre soluble en milieu aqueux pour pouvoir les utiliser. Greffer des polymères à des particules joue donc un double rôle. Il permet de d'avoir des solutions dispersées en empêchant l'agrégation et il permet aussi de fonctionnaliser une surface en attachant une molécule biologique.

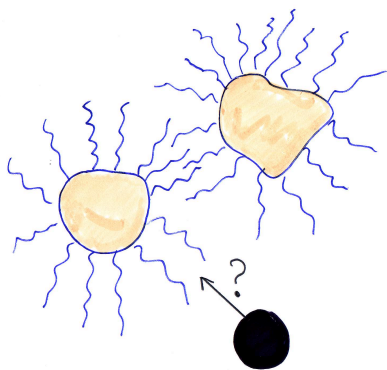


FIG. 8. *La couronne polymère permet d'avoir des solutions dispersées de nano-particules et empêche l'agrégation.*

Pour simplifier intéressons nous à des polymères en bon solvant. Si nous désirons travailler dans l'eau nous pouvons utiliser le polyoxyéthylène (POE) ou le polyacrylamide (PAA). Dans un solvant organique non polaire, nous utiliserons par exemple le polydilethylsiloxane (PDMS) ou le polystyrène. On préfère aujourd'hui utiliser des macromolécules inertes du point de vue biologique. Les surfaces recouvertes de polyéthylène glycol (PEG) ou d'oxyde polyéthylène (PEO) sont les plus courantes. Une chaîne peut être soit adsorbée par une surface, soit elle peut y être ancrée. L'adsorption est le moyen le plus pratique pour stabiliser les solutions de colloïdes. Beaucoup de systèmes colloïdes sont en effet constitués de grains qui ont tendance à s'agréger en raison des forces de Van de Waals. Une couronne polymère permet de stabiliser le système, car en entourant le grain elle induit une répulsion effective. L'intérêt pour les systèmes biologiques s'est maintenant tourné vers les polymères greffés à une interface, car ils permettent de structurer une surface à une échelle submicronique tout en contrôlant la densité de ligands.

QUELLE EST ALORS LA FORME DE LA COURONNE POLYMÈRE? Nous disposons d'une ancre qui permet de greffer la chaîne par un bout. Celle-ci est en bon solvant et elle tend à prendre le maximum d'espace. Suivant la densité de greffage, les chaînes sont indépendantes ou elles s'interpénètrent. Deux cas limites sont donc envisageables.

- (1) Soit la distance entre les greffons est supérieure à deux fois le rayon de Flory $R_F = aN^{3/5}$. Les chaînes ne s'interpénètrent pas. Elles forment des CHAMPIGNONS.
- (2) Soit la distance entre les ancres est bien inférieure au rayon de Flory. Les chaînes sont alors étirées dans la direction normale à la surface. La couche polymère est une BROSSÉ. Le profil de concentration des monomères est constant en première approximation (il est en fait parabolique, comme nous le montrerons plus loin). Le paramètre important est la distance D entre les points d'ancrage, ou, ce qui est équivalent, la densité de greffage (outre, bien sûr, l'indice de polymérisation N).

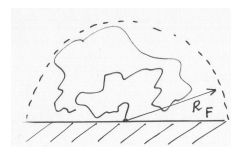


FIG. 9. *Champignons*

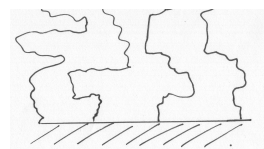


FIG. 10. *Brosse de polymère*

Suivons Alexander et calculons la hauteur L de la brosse. Soit ϕ la concentration de monomères supposée homogène dans la couche polymère. La concentration de monomères est simple

$$\phi = \frac{N}{LD^2} \quad (180)$$

Pour calculer l'énergie libre, nous distinguons deux contributions. La première est l'énergie d'interaction stérique entre les monomères. C'est elle qui est à l'origine de l'étirement des chaînes dans la direction normale à la surface. Si nous nous limitons aux termes d'interaction monomères-monomères, c'est-à-dire aux termes à deux corps, cette énergie est proportionnelle au carré de la concentration ϕ^2 (par unité de volume). Sommant toute les contributions sur tout le volume LD^2 , cette contribution a donc la forme

$$F_{\text{contact}} = \frac{1}{2} k_B T B(T) a^3 \phi^2 \times LD^2 \quad (181)$$

car chaque contact a un volume élémentaire a^3 . Nous avons vu que la brosse est étirée. Il y a donc une pénalité d'origine élastique, car l'épaisseur L diffère du rayon gaussien $R_0 = N^{1/2}a$. Pour des raisons de dimension, cette énergie élastique est d'ordre L^2/R_0^2 . L'énergie libre totale est donc

$$F = \frac{1}{2} k_B T B(T) LD^2 \phi^2 + LD^2 \quad (182)$$

Le système minimise F par rapport à la hauteur L à l'équilibre. On trouve donc que la hauteur est proportionnelle à l'indice de polymérisation

$$L \propto Na \left(\frac{a}{D} \right)^{2/3} \quad (183)$$

Une analyse plus détaillée montrerait que la loi d'échelle de la hauteur de la brosse est en fait indépendante de la nature du solvant. Pour un bon ou un mauvais solvant, $L \propto N$. Mais pour des champignons, la qualité du solvant importe. Le rayon de Flory n'a de sens que pour des bons solvants. En mauvais solvant, il faudrait remplacer par $R \propto N^{1/3}$.

REMARQUE. LE PROFIL D'UNE BROSSE EST PARABOLIQUE (A.N. SEMENOV). Considérons une brosse dont la hauteur h est plus grande que le rayon de gyration naturel R_g . Dans ce régime, nous pouvons négliger les fluctuations. Le potentiel chimique $\mu(z(s))$ d'un monomère, c.-à-d. l'énergie qu'il faut dépenser pour rajouter un monomère est proportionnel à la concentration $\phi[z(s)]$ si nous nous limitons aux interactions à deux corps. Ce potentiel simule l'effet des chaînes polymères voisines à notre chaîne « test ». Par définition, $z(s)$ est la distance normale entre la surface et le monomère, s étant l'abscisse curviligne. L'énergie libre d'une chaîne est la somme d'un terme d'étirement et d'une contribution due à ce potentiel effectif :

$$F[z(s)] = \int ds \left[\frac{3}{2a^2} \left(\frac{\partial z}{\partial s} \right)^2 + \mu[z(s)] \right] \quad (184)$$

On justifie en effet le premier terme en supposant que la hauteur de la brosse est plus grande que le rayon gaussien de gyration : le carré de la pente dz/ds pénalise en effet les configurations très étirées où $|dz/ds|$ est grand. L'énergie libre de l'Eq. (184) n'est bien sûr qu'une approximation. Une théorie plus complète commencerait par calculer la fonction de partition en intégrant sur toutes les configurations $z(s)$

$$\mathcal{Z} = \int d[z] \exp \left[-\frac{F}{k_B T} \right] \quad (185)$$

et si nous cherchons le chemin $z(s)$ qui rend l'énergie libre $F[z(s)]$ extrémale nous faisons l'approximation que la fonction de partition est dominée par ce chemin typique. Pour trouver l'équation à laquelle obéit ce chemin typique, nous écrivons l'équation d'Euler :

$$0 = \frac{\delta F[z(s)]}{\delta z(s)} = \frac{3}{2a^2} \frac{\partial^2 z}{\partial s^2} + \frac{\partial \mu}{\partial z} \quad (186)$$

qui est l'équation du mouvement d'un mobile de position $z(s)$ se déplaçant dans un profil de potentiel $-\mu(z)$ avec un « temps » s . Le potentiel effectif $\mu(z)$ n'est pas quelconque. La chaîne est greffée par un bout au substrat et cette contrainte impose une forme pour le potentiel. Quelque soit la distance h à laquelle le bout libre de la chaîne se trouve du substrat, la chaîne met le même temps, c.-à-d. le même nombre de monomères, pour arriver sur le substrat. Cette condition est suffisante pour déterminer la forme fonctionnelle du potentiel effectif $\mu(z)$.

La conformation typique solution de l'équation d'Euler (186) se confondant avec la solution moyenne dont la dérivée dz/ds au point de départ z_0 est nulle, nous pouvons écrire :

$$\frac{3}{4a^2} \left(\frac{dz}{ds} \right)^2 = \mu(z_0) - \mu(z) \quad (187)$$

ou

$$ds = \frac{\sqrt{3}}{2a} \frac{dz}{\sqrt{\mu(z_0) - \mu(z)}} \quad (188)$$

Une fois l'intégrale faite sur ds , le changement de variable $u = z/z_0$ dans l'intégrale du deuxième membre montre que le potentiel

$$\mu(z) \propto z_0^2 - z^2 \quad (189)$$

est l'unique potentiel qui permet de satisfaire la contrainte d'un nombre N de pas pour arriver en $z = 0$ quelque soit l'altitude z_0 . On reconnaît donc bien un profil parabolique.

5. Le modèle du ver

Le modèle de la marche aléatoire permet de calculer réponse caractéristique force-extension pour des macromolécules suffisamment flexibles. Il suffit que la longueur chimique soit très grande devant la longueur de persistance et nous pouvons oublier les termes élastiques. Les biopolymères sont en fait beaucoup plus rigides que les polymères synthétiques artificiels. Pour l'ADN., la longueur de persistance est d'environ 500 Å, soit environ 150 paires de bases. Une expérience typique utilise des double brins d'environ $10\mu m$, et le rayon de la pelote entropique est alors environ $2\mu m$. Les mesures de force sondent donc d'autres propriétés que les propriétés entropiques et rien d'étonnant à ce que la courbe caractéristique 21 présente une structure qui soit différente de l'élasticité purement entropique où le comportement serait linéaire. À ce jour, ces mesures sont tellement précises que les montages expérimentaux sont maintenant calibrés à partir de la micro-manipulation de l'ADN. L'allure de cette courbe est en fait due à une élasticité de flexion que nous analysons dans le cadre du modèle du ver. Ce modèle présente le très grand avantage d'être un modèle à un seul paramètre et ses prédictions sont donc clairement confrontées aux résultats expérimentaux. Aucune solution exacte de ce modèle n'est connue dans le cas général et nous travaillerons dans la limite des faibles déformations.

5.1. Élasticité: flexion et torsion. La périodicité de l'hélice de la molécule d'ADN. est d'environ 35 nm, soit 11 paires de base, et sa section a un rayon de 1 nm. Traçons un ligne géométrique de référence passant au milieu des liaisons ponts hydrogènes. Cette ligne permet de définir un repère GÉOMÉTRIQUE naturel formé de la tangente $\hat{\mathbf{t}}$, de la normale $\hat{\mathbf{n}}$ et de la binormale $\hat{\mathbf{b}}$. Les liaisons hydrogène dessinent des barreaux qui tournent autour de cette ligne appelée ligne neutre.

A- L'élasticité est définie à partir des rotations d'un repère attaché à la matière. Il est important de ne pas confondre repère géométrique et repère « attaché » à la matière. Pour étudier les déformations élastiques, nous définissons un repère physique $\mathbf{e}_t, \mathbf{e}_n, \mathbf{e}_b$, où le vecteur \mathbf{e}_n peut être visualisé en perçant la « molécule » avec une épingle (voir Fig. 12). Le vecteur \mathbf{e}_t lui est orthogonal et il est tangent à la fibre centrale, ou ligne neutre. Le troisième vecteur, suivant \mathbf{e}_b , est orthogonal aux deux autres suivant la formule du produit vectoriel $\mathbf{e}_b = \mathbf{e}_t \wedge \mathbf{e}_n$.

Une déformation élastique est une *rotation* de ce trièdre « épinglé » à la matière par rapport à un trièdre de référence $\mathbf{e}_x, \mathbf{e}_y, \mathbf{e}_z$. Comme toute rotation est définie par un angle et un axe de rotation, les déformations élastiques sont décrites par trois angles (θ, ϕ, ψ) . Il est utile de définir ces rotations dans

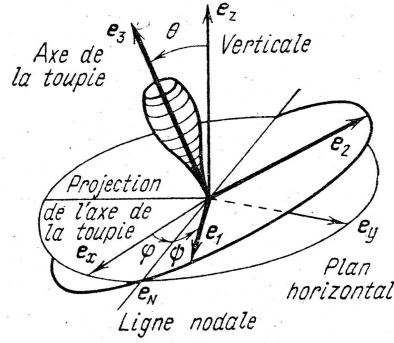


Fig. 126. Angles d'Euler.

FIG. 11. Représentation des angles d'Euler dans le cas de la toupie

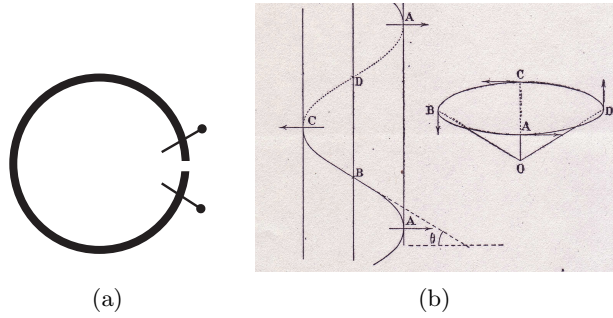


FIG. 12. Représentation d'un pas d'hélice. La figure de droite représente les variations des transversales sur l'arc de cercle dessiné par le vecteur tangent lorsqu'on monte d'un pas d'hélice.

la représentation d'Euler de la toupie mécanique comme indiqué en Fig. 11. Ces coordonnées locales varient sur les intervalles

$$0 < \theta < \pi, 0 < \phi < 2\pi, 0 < \psi < 2\pi$$

et au terme de ces trois rotations \mathbf{e}_x devient \mathbf{e}_t , \mathbf{e}_y devient \mathbf{e}_n et \mathbf{e}_z coïncidera avec \mathbf{e}_b . On retrouve donc les coordonnées polaires où le vecteur \mathbf{e}_t est défini par

$$\mathbf{e}_t = \sin \theta \sin \phi \mathbf{e}_x + \sin \theta \cos \phi \mathbf{e}_y + \cos \theta \mathbf{e}_z$$

La figure (11) illustre cette définition. Il est intéressant de la comparer à la celle de la figure (16) dans la cas d'une hélice. L'axe de la toupie correspond à la tangente à la corde qui fait un angle $\pi/2 - \theta$ avec l'axe du cylindre, alors que les angles ϕ et ψ sont donnés par les poulies qui font un angle S et s .

Illustrons cette formule dans le cas de l'hélice que nous obtenons de la manière suivante : disposons sur un plan un anneau circulaire aux extrémités duquel nous avons planté deux épingles pour figurer les transversales (Cf. figure (12)). Déplaçons l'une des épingles dans la direction normale tout en maintenant les deux épingles parallèles. L'anneau devient une hélice. La tangente fait un angle constant θ avec une direction arbitraire, ce qui permet d'obtenir le pas de l'hélice en fonction de la longueur L de la corde

$$\tan \theta = \frac{h}{L} \quad (190)$$

On remarque que la courbure du cercle s'est transformée en torsion. Dans la limite où la corde est rectifiée, l'hélice devient une droite et l'angle relatif entre les deux épingles vaut 2π .

DEFINITION 5.1. Il est parfois commode de représenter le chemin parcouru par le vecteur tangent \mathbf{e}_t sur la sphère unité à partir de sa représentation en coordonnées angulaires. C'est ce que l'on appelle l'HODOGRAPHE ou l'INDICATRICE SPHÉRIQUE.

EXERCICE 5.1. Vérifier que l'indicatrice sphérique d'une hélice d'angle θ est un cercle dont l'angle fait avec le plan équatorial un angle θ .

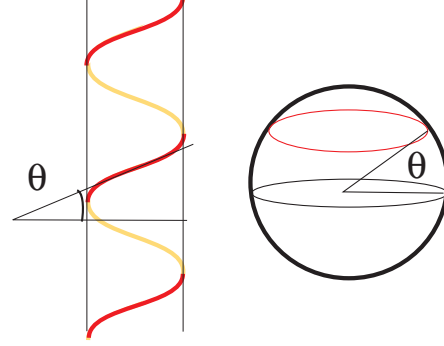


FIG. 13. *Indicatrice sphérique*

Les trois vitesses de rotation autour des trois axes définissent l'énergie élastique. Suivons Landau et définissons la vitesse rotation instantanée du trièdre physique dans le repère local :

$$\boldsymbol{\Omega} = \omega_1 \mathbf{e}_n + \omega_2 \mathbf{e}_b + \omega_3 \mathbf{e}_t \quad (191)$$

avec

$$\boldsymbol{\Omega} = \dot{\theta} \mathbf{e}_n + (\dot{\phi} \sin \theta) \mathbf{e}_b + (\dot{\psi} + \dot{\phi} \cos \theta) \mathbf{e}_t \quad (192)$$

Nous pourrions définir ainsi :

- La flexion est définie à partir du rayon du courbure $1/R^2 = \sqrt{\omega_1^2 + \omega_2^2}$ (Cf. plus loin) ;
- La torsion physique est définie à partir de la rotation autour de la tangente ω_3 ;
- Enfin, la géométrie est PLANAIRE si la rotation instantanée ω_2 est nulle.

B - La flexion

Pour des déformations ayant lieu sur des échelles suffisamment grandes, le coût en énergie ne peut dépendre que de la courbure de la ligne neutre (l'élasticité interne de la corde est en fait « cachée » dans le coût énergétique dû à la flexion). La forme de référence naturelle, celle pour laquelle l'énergie est nulle, est une droite qui a un rayon de courbure infini. Il est donc naturel de développer cette énergie en puissance de $1/R(s)$, où $R(s)$ est le rayon de courbure local au point d'abscisse curviligne s .

La symétrie impose que la première puissance de $1/R(s)$ qui est non nulle dans ce développement. Le signe de la courbure étant inversé par un changement d'orientation de ligne neutre et cette orientation étant arbitraire, le premier terme non nul du développement ne peut être que $1/R(s)^2$ pour que l'énergie respecte la symétrie géométrique. Nous définissons donc l'énergie de flexion à partir du développement limité où les termes en $1/R^3(s)$ et d'ordre supérieur sont ignorés.

$$E_{\text{flexion}} = \frac{1}{2} B \int_0^L ds \left(\frac{1}{R(s)} \right)^2 \quad (193)$$

B est la constante élastique de flexion caractéristique de la molécule. Une fois l'énergie exprimée en unité de $k_B T$, cette échelle d'énergie définit une longueur CARACTÉRISTIQUE de PERSISTANCE par (la définition de persistance sera mieux définie par la suite)

$$\frac{B}{k_B T} = \xi \quad (194)$$

que nous utiliserons dans le calcul des corrélations des tangentes.

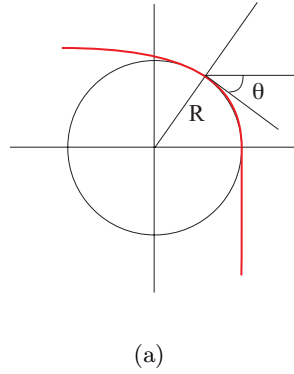


FIG. 14. On définit le rayon de courbure comme celui du cercle tangent à la courbe. On vérifie facilement que pour un cercle l'angle θ varie de façon linéaire en fonction de l'abscisse curviligne. Le cercle étant tangent à la courbe, la courbure est bien calculée par l'équation (195) en géométrie plane.

Pour calculer la flexion, plaçons nous en géométrie plane et considérons un arc de cercle de rayon R . L'angle $\theta(s)$ que fait la tangente avec une direction arbitraire a une variation constante lorsqu'on se déplace le long de l'arc. Nous avons donc pour un géométrie arbitraire et pas nécessairement circulaire

$$\omega_1 = \frac{1}{R} = \frac{d\theta}{ds} \quad (195)$$

CONSÉQUENCE. Les arguments d'échelle sont utiles dans de nombreux contextes. Dans notre cas, l'énergie qu'il faut dépenser pour courber un arc de longueur $L = \theta R$ avec un rayon de courbure R est donc

$$\frac{1}{2} B \frac{\theta^2}{L}$$

Il est donc plus intéressant du point de vue énergétique de courber sur une longue distance plutôt que de plier la molécule sur une plage très courte. Cette propriété est fondamentale pour les enzymes qui travaillent sur l'ADN. lorsqu'il est compacté dans le noyau.

C - La Torsion Reste la torsion physique qu'il ne faut pas confondre avec la torsion géométrique.

Nous définissons la torsion physique à partir d'une repère attaché à la matière. Dans le joint torique de la Fig. 15, nous figurons les transversales à l'aide d'épingles plantées de façon équidistante. La rotation des épingles donne la torsion physique. Le joint de cette figure est dans un état métastable, car il peut être faiblement déformé tout en revenant à l'état « chaise ». Par contre, lorsque la déformation est plus importante, il redevient naturellement circulaire. Dans cet état métastable, la torsion physique varie de 0 à 2π puis de 2π à 0 lorsque nous suivons la ligne neutre en faisant le tour. La torsion géométrique est très faible et elle peut même être ramenée strictement à 0 en contraignant le joint à être dans un plan. La torsion géométrique ne se ramène donc pas à la torsion physique. Celle-ci est bien définie à partir de la vitesse de rotation $\omega_3 = d\varphi/ds$ du trièdre physique autour de la tangente \mathbf{e}_t .

Comme ω_3 change de signe en changeant l'orientation de l'axe $s \rightarrow -s$, nous définirons l'énergie de torsion comme le carré de la vitesse de rotation instantanée autour de la tangente. Cette définition respecte les symétries du problème et l'énergie de torsion totale s'obtient en intégrant sur toute la corde :

$$E_{\text{torsion}} = \frac{1}{2} C \int_0^L ds \left(\frac{d\psi}{ds} \right)^2 \quad (196)$$

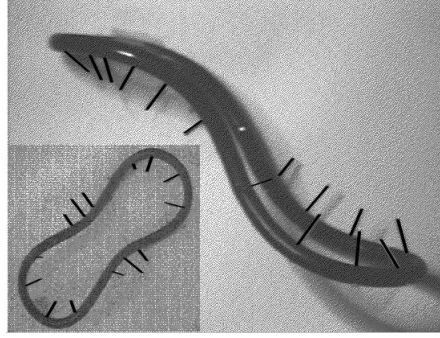


FIG. 15. *Le clous plantés dans ce joint torique permettent de visualiser la rotation de la matière autour de la ligne neutre. Ce joint peut être rendu plan sans que cet état métastable disparaisse. Une courbe plane n'ayant pas de torsion géométrique, la notion de torsion géométrique est donc différente de celle de la torsion physique (bien que la torsion géométrique définisse un cadre mathématique permettant de faire les calculs).*

À nouveau, la dimension de la constante élastique C est une longueur. Dans le cas d'une molécule d'ADN., $C \approx 75 \text{ nm}$ environ.

C - Le nombre d'entrelacement Lk

Considérons le cas d'une corde rectifiée, c'est-à-dire d'une ligne droite avec $\theta = \pi/2$, que nous tenons par les deux bouts. L'intégrale

$$\int ds \omega_3 = \int ds [\dot{\psi} + \underbrace{\dot{\phi} \cos \theta}_{=0}] = \psi(s=L) - \psi(s=0) \quad (197)$$

compte l'angle relatif de rotation des extrémités par rapport à la fibre neutre lorsque nous appliquons un couple de torsion à l'une des extrémités. Cette propriété n'est vraie que si la corde est rectifiée, car ω_3 compte les tours autour d'un axe qui est lui-même en rotation si la forme n'est pas rectiligne. C'est ce qui arrive, par exemple, dans le cas de l'hélice, où la torsion peut être annulée en sur-enroulant l'hélice autour de son axe, c'est-à-dire en faisant tourner les angles s and S en sens contraire. Le procédé était déjà connu au 16^e siècle dans la fabrication des cordages afin de les rendre plus résistants aux efforts de traction. Elle est illustrée en figure (16) tirée du livre de Bouasse. Calculons la hauteur h avec laquelle nous nous élevons lorsque nous parcourons la molécule d'une distance L .

$$h = L \sin(\theta) \quad (198)$$

L'angle dont nous avons tourné autour de l'axe de l'hélice est donc

$$\int ds \dot{\phi} \quad (199)$$

On retrouve bien que l'intégrale vaut 2π lorsque la hauteur h est le pas de l'hélice.

Rectifions maintenant la corde en appliquant une force aux deux extrémités tout en maintenant l'angle relatif entre les deux extrémités fixés. L'angle θ varie alors de 0 à $\pi/2$.

Nous allons démontrer la proposition suivante

PROPRIÉTÉ 5.1. *La quantité*

$$Lk \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{2\pi} \int ds \dot{\phi} \quad (200)$$

est conservée lorsque nous varions le pas de l'hélice tout en maintenant fixe la direction des tangentes aux deux extrémités.

446. Fabrication des câbles métalliques.

1°. — La fabrication des câbles métalliques consiste à enrouler en hélice multiple des fils de fer, d'acier (câbles transporteurs), ou

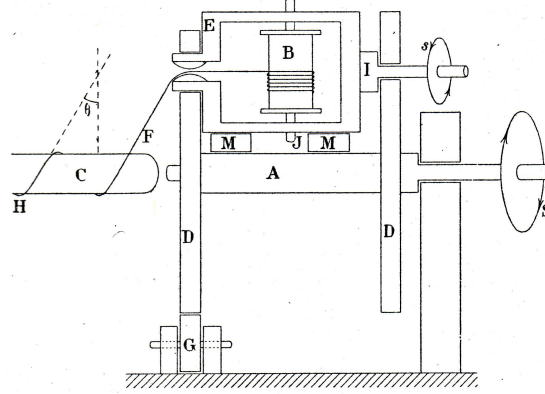


Fig. 228.

FIG. 16. Illustration d'une machine permettant d'enrouler une corde autour du cylindre C. Les axes A et I correspondent aux axes de rotations entraînés respectivement par S et s. Lorsque la bobine B est dévidée de son fil, B tourne autour de I et de A. Dans les notations des angles d'Euler, l'angle s correspond à une rotation de ψ , alors que l'angle S donne ϕ . Lorsque S et s tournent en sens opposé, on peut annuler la torsion.

Enroulons la corde suivant le schéma de la Fig. 16. Lorsque la poulie S a tourné d'un angle 2π et que nous avons enroulé un pas d'hélice, la poulie s a, quant à elle, tourné d'un angle -2π . La somme est donc nulle quelque soit le pas de l'hélice.

On remarque donc que Lk est une quantité différente de la torsion définie à partir de la composante ω_3 de la vitesse.

$$Tw \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{2\pi} \int ds_0^L [\dot{\phi} \cos \theta + \dot{\psi}] \quad (201)$$

DEFINITION 5.2. La quantité Lk définie par l'équation (200) est le nombre d'entrelacement ou « linking number ». Elle permet de calculer la variation relative d'angle par rapport à un axe « fixe ». La formule $\int ds \omega_3$ compte, quant à elle, cette variation par rapport à un repère tournant, puisque la direction de la tangente n'est pas immobile lorsqu'on parcourt la molécule. Dans la pratique, Lk est fixé par un couple extérieur imposé par les conditions expérimentales. Cette propriété est générale et elle ne dépend pas de la forme particulière de la courbe, car l'hélice n'est en générale qu'une « bonne » approche variationnelle. Les théorèmes de Fuller, White et Calugareanu montrent que la propriété est générale à condition que les tangentes aux deux bouts soient fixées.

En mathématiques, on exprime cette loi de conservation par la formule due à J. H. White

$$Lk = Tw + Wr \quad (202)$$

où Wr est ce qu'on appelle le vrillage.

REMARQUE. Le nombre d'entrelacement n'est généralement défini pour des courbes fermées. Une molécule circulaire comme un PLASMIDE d'ADN est un exemple de courbe fermée. Dans tout ce qui suit, nous supposons que l'hélice est refermée sur elle-même par une courbe imaginaire plane (Cf. Fig. 5.1). Sous cette condition, on démontre[10] que le nombre d'entrelacement Lk est un nécessairement un entier. Dans le cas de l'hélice (Cf. Fig. 5.1), Lk , Tw et Wr s'expriment simplement en fonction du nombre de tours n autour de l'axe.

$$Lk = n \quad (203)$$

$$Tw = n \sin \theta \quad (204)$$

$$Wr = n(1 - \sin \theta) \quad (205)$$

REMARQUE. Le nombre d'entrelacement Lk n'est pas additif. En règle générale, le nombre d'entrelacement d'une courbe fermée n'est pas la somme des nombres d'entrelacement des segments qui la compose.

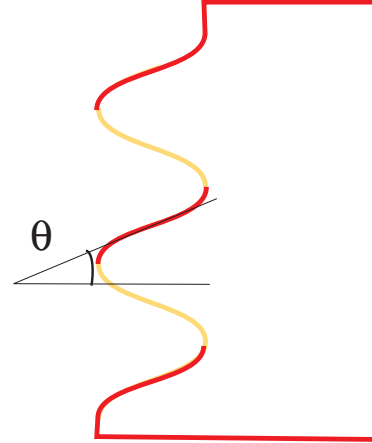


FIG. 17. L'hélice est fermée par une courbe plane. Les tangentes aux deux extrémités sont fixes.

REMARQUE. Utilisant les définitions des angles d'Euler, nous pouvons écrire l'énergie en trois dimensions (B. Fain et al.). La contrainte imposée de l'extérieur est le nombre d'entrelacement Lk . Le système minimise donc l'énergie totale à Lk fixe et nous introduisons un multiplicateur de Lagrange p pour tenir compte de cette contrainte

$$\mathcal{H} = \int_0^L ds \left[\frac{B}{2} (\dot{\phi}^2 \sin^2 \theta + \dot{\theta}^2) + \frac{C}{2} (\dot{\phi} \cos \theta + \dot{\psi})^2 - F \cos \theta - p (\dot{\psi} + \dot{\phi}) \right] \quad (207)$$

Le premier terme dans cette équation est le terme élastique (flexion et torsion). On reconnaît les composantes du vecteur vitesse instantanée Ω (Cf. Eq. (192))

La condition d'extremum sur ϕ et ψ donne deux des trois équations d'Euler

$$\begin{aligned} \dot{\phi} &= \frac{p(1 - \cos \theta)}{B \sin^2 \theta} \\ \dot{\psi} &= \frac{p}{C} - \frac{p(1 - \cos \theta) \cos \theta}{B \sin^2 \theta} \end{aligned} \quad (208)$$

La condition $p = 0$ (c.-à-d. pas de contrainte sur nombre d'entrelacement) redonne donc bien $\dot{\phi} = 0$ (pas de torsion) et $\dot{\psi} = \text{constante}$, soit une géométrie plane que nous utiliserons par la suite.

REMARQUE. Dans l'approximation des faibles déformations, le terme de flexion se limite à :

$$\dot{\phi}^2 + \dot{\theta}^2 + \text{ordre supérieur} (\dot{\phi}\dot{\theta}^2 \text{ par exemple}) \quad (209)$$

et il n'y a plus de couplage entre les variations de ϕ et de θ . Cette approximation sera utilisée par la suite lorsque nous étudierons les fluctuations thermiques. À l'ordre quadratique, les fluctuations suivant la normale et celle suivant la bi-normale sont découplées.

REMARQUE. COURBURE ET TORSION INTRASÈQUE: certains matériaux peuvent avoir une courbure spontanée ou naturelle. C'est la cas, par exemple, du joint torique de la Fig. 15 qui a été moulé pour avoir une forme circulaire: si on coupe le joint, celui-ci garde sa forme et le cercle est l'état naturel où la courbure est relaxée. On traduit cette propriété en introduisant un rayon de courbure intrinsèque

ou spontanée avec une énergie de courbure modifiée pour que le « zéro d'énergie » corresponde à la forme circulaire

$$E_{\text{flexion}} = \frac{1}{2}B \int ds \left(\frac{1}{R(s)} - \frac{1}{R_0} \right)^2 \quad (210)$$

où R_0 est le rayon de l'état naturel.

On définira de même une torsion spontanée à partir de la formule appropriée.

Le joint torique utilisé en Fig. 15 a une courbure naturelle et cela permet d'expliquer pourquoi l'état représenté par cette figure est MÉTASTABLE, c.-à-d. qu'il faut le détordre suffisamment pour qu'il retrouve sa forme circulaire (T. Charitat). On constate en effet que les clous situés aux deux extrémités font un angle relatifs de 2π . La torsion localisée sur les deux bras entre les parties circulaires fait tourner le trièdre attaché à la matière de $+2\pi$ sur un bras et de -2π sur l'autre de telle sorte que l'on revient à l'état initial lorsque l'on fait un tour complet sur le joint. La différence de 2π entre les deux bouts circulaires nous assure que ceux-ci sont courbés dans le sens naturels. La torsion est principalement localisée sur les bras qui sont à peu près rectilignes. L'état métastable existe, car pour retrouver la configuration naturelle il faut « décourber » les deux bouts circulaires et, parce qu'ils sont chacun courbés dans le bon sens, cela coûte une énergie. Cette énergie est à l'origine de la barrière de potentiel qu'il faut franchir pour retourner à l'état complètement relaxé.

5.2. Formes d'équilibre : comment faire des noeuds ? Le problème des formes d'équilibre d'une corde est un problème difficile du point de vue mathématique. Son intérêt relève néanmoins de l'expérience courante comme le montre l'exemple suivant. Lovons une corde autour de notre avant-bras, puis disposons la corde sur le sol en commençant par le bout que nous avons pris en premier. En inversant l'enroulement de la corde et son déroulement, nous inversons les deux opérations, de telle sorte que l'extrémité enroulée en premier soit la dernière à être déroulée. Nous constatons que la ligne tracée par la corde déroulée sur le sol reste plane, mais que la corde dessine des arcs de courbure. La forme d'équilibre d'une corde n'est donc pas nécessairement droite. En fait, en déroulant la corde dans le sens inverse du sens avec lequel nous l'avons rangée, nous avons inversé un signe. Ce signe est le signe de la torsion que l'on imprime à une ligne physique en l'enroulant suivant une hélice : enrouler un tuyau d'arrosage autour d'un cylindre s'accompagne toujours d'une rotation de l'extrémité qui est enroulée en dernier ! En déroulant la corde, nous avons en quelque sorte transféré de la torsion en flexion, ce qui explique pourquoi sa forme finale est en « S », voire avec des boucles. Le même problème se pose au niveau moléculaire. Pouvoir faire des boucles est intéressant, car cela permet de mettre en contact deux segments de la molécule.

A - Calcul des forces : le problème variationnel. Nous considérons la géométrie d'une molécule attachée à une surface par une liaison chimique. Dans les expériences, cette liaison assure que la liaison n'a pas de degré de liberté de rotation et nous ignorons la torsion dans ce qui suit. Le travail de la force \mathbf{F} appliquée par l'intermédiaire de la bille est $\mathbf{F} \cdot \mathbf{R}$, où \mathbf{R} est la distance bout à bout. Mais

$$\mathbf{R} = \int_0^L ds \frac{d\mathbf{R}}{ds} \quad (211)$$

D'où

$$\mathbf{F} \cdot \mathbf{R} = F \int_0^L ds \cos \theta(s) \underbrace{\left[\left(\frac{dx}{ds} \right)^2 + \left(\frac{dy}{ds} \right)^2 \right]^{1/2}}_{=1}, \quad (212)$$

$\theta(s)$ étant l'angle entre la tangente $\hat{\mathbf{t}}$ et la direction de la force \mathbf{F} au point d'abscisse s , la tangente étant normalisée. En coordonnées polaires, nous avons $0 \leq \theta \leq \pi$. La torsion étant ignorée, la forme d'équilibre minimise le potentiel

$$W[\theta(s)] = \frac{1}{2}B \int_0^L ds \left(\frac{d\theta(s)}{ds} \right)^2 - F \int_0^L ds \cos \theta(s) \quad (213)$$

et le problème revient à trouver la forme d'équilibre revient à trouver la *fonction* $\theta(s)$, fonction de l'abscisse curviligne s , qui minimise (213).

À l'équilibre la force de rappel équilibre la force extérieure. La variation du potentiel pour un déplacement virtuel est donc nulle. Dans ce problème, nous définissons la variation de $W[\theta]$ à partir du développement limité de $W[\theta(s) + \epsilon h(s)]$, où $h(s)$ est une fonction arbitraire et $0 < \epsilon \ll 1$. Elle symbolise le déplacement virtuel qui nous permet de calculer la force de rappel. Le déplacement doit respecter les contraintes physiques imposées de l'extérieur. Il doit être admissible, car le système physique ne peut pas « jouer » avec les contraintes. Celles-ci sont fixées par les dispositif expérimental.

La discussion qui suit est plus simple si nous choisissons des conditions aux limites qui sont symétriques. L'angle de la tangente en s sera donc égal à $\theta(s = L)$ à 2π près. Le moment de flexion est supposé nul aux deux extrémités. On a donc $\dot{\theta}(s = 0, L) = 0$. Un « déplacement » est donc une fonction admissible $h(s)$ arbitraire telle que $h'(s = 0) = h'(s = L) = 0$ pour que la dérivée des angles ne puissent varier aux deux extrémités.

Varions l'énergie libre totale autour de la position de référence $\theta(s)$.

$$\begin{aligned} W[\theta + \epsilon h] &= \frac{B}{2} \int_0^L ds \left[\frac{d\theta}{ds} + \epsilon \frac{dh}{ds} \right]^2 \\ &\quad - F \int_0^L ds \cos(\theta(s) + \epsilon h(s)) \\ &\simeq W[\theta] + \left[\frac{d\theta}{ds} h(s) \right]_0^L \\ &\quad + \epsilon \int_0^L ds \left[-B \frac{d^2\theta(s)}{ds^2} + F \sin \theta(s) \right] h(s) + O(\epsilon^2) \end{aligned} \quad (214)$$

où nous avons fait une intégration par parties : les termes de frontières disparaissent en raison des conditions aux limites en $s = 0, L$. La force locale est obtenue comme la dérivée du potentiel et, à l'équilibre, l'ordre linéaire est nul quelque soit la variation h . L'intégrant est donc nul et nous trouvons que l'équation de la corde est en fait l'équation du pendule pesant

$$\frac{d^2\theta}{ds^2} = + \frac{F}{B} \sin \theta \quad (215)$$

où l'angle θ est repéré par rapport à la position d'équilibre *instable* comme on le voit en faisant le changement de variable $u = \pi - \theta$.

GÉNÉRALISATION : Par la suite, nous appellerons problème variationnel le problème qui consiste à trouver la fonctions $\theta(s)$ qui rend extrémale l'intégrale (on dit FONCTIONNELLE)

$$W[\theta] = \int ds \mathcal{L}[\theta, \dot{\theta}] \quad (216)$$

où \mathcal{L} est une fonction arbitraire. Le raisonnement ci-dessus montre que la solution de ce problème avec les conditions aux limites appropriées est solution des équation d'Euler de la mécanique

$$\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \theta} - \frac{d}{ds} \left[\frac{\partial \mathcal{L}}{\partial \dot{\theta}} \right] = 0 \quad (217)$$

B - Solution de problème variationnel : les formes d'équilibre

Le système mécanique étant isolé, l'énergie du pendule est conservée au cours du mouvement. Dans notre cas, nous retrouvons cette loi de conservation en multipliant les deux membres de l'Eq. (215) par $\dot{\theta}$ et en intégrant. D'où

$$\frac{1}{2} d[\dot{\theta}^2] = \frac{F}{B} \dot{\theta} \sin \theta \quad (218)$$

soit,

$$\frac{1}{2} \dot{\theta}^2 + \frac{F}{B} \cos \theta(s) = E_0 \quad (219)$$

où E_0 est une constante caractéristique de la forme d'équilibre, c'est-à-dire « l'énergie » du pendule. Suivant la valeur de E_0 , le pendule a deux types de mouvement où la frontière est une séparatrice avec un mouvement « spécial », car le pendule quitte la position d'équilibre instable pour y retourner sans jamais l'atteindre. C'est ce que nous allons retrouver ici.

Utilisons l'Eq. (219) et utilisons la variable « position » $z(t) = \sin(\theta/2)$ du pendule. Comme

$$\left(\frac{dz}{ds}\right)^2 = \frac{1}{4} \cos^2 \frac{\theta}{2} \left(\frac{d\theta}{dt}\right)^2 \quad (220)$$

nous avons

$$\left(\frac{dz}{ds}\right)^2 = \frac{F}{B} (1 - z^2) (k^2 - z^2) \quad (221)$$

où

$$k^2 = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{BE_0}{F}\right) > 0 \quad (222)$$

Par conséquent

$$k > 1 \text{ ssi } F/BE_0 < 1 \quad (223)$$

$$k < 1 \text{ ssi } F/BE_0 > 1 \quad (224)$$

La solution $z(s)$ vérifiant les « conditions initiales » $z(0) = 0, z'(0) > 0$ (arbitraire) est donc la fonction réciproque de la fonction $s(z)$ définie par

$$\frac{F}{B}s = \int_0^z \frac{du}{\sqrt{(1-u^2)(k^2-u^2)}} = \int_0^{z/k} \frac{du}{\sqrt{(1-u^2)(1-k^2u^2)}} \quad (225)$$

ce qui permet de caractériser les solution à partir des points tournants $u = k$ ou $u = 1/k$ en fonction du besoin. Suivant la valeur de l'« énergie » E_0 , nous avons $k < 1$ ou $k > 1$. Cette condition fixe en fait la condition d'existence d'un point d'inflexion. En effet, l'inverse du rayon de courbure

$$\frac{1}{R} = \frac{d\theta}{ds} = \pm \sqrt{\frac{2}{B} \left(\frac{E_0 B}{F} - \cos \theta \right)} \quad (226)$$

ne peut s'annuler en changeant de signe que si $k < 1$. Cette condition d'existence d'un point d'inflexion permet donc de distinguer deux cas de figure (Cf. aussi Fig. 18)

- $k > 1$: la corde fait des boucles ;
- $k < 1$: la corde fait des huit qui se transforment en petites ondulations au fur et à mesure que l'on augmente la force.

Tout est donc dans la valeur du rapport $E_0 B/F$ qui donne le rayon de courbure de la bille à laquelle la corde est accrochée (Cf. Eq. (226)). La limite $k \gg 1$ est obtenue dans la limite des forces faibles, toutes choses étant égales par ailleurs. Les logiciels de calcul permettent de déterminer les coordonnées $x(s)$ et $y(s)$.

$$\frac{dx}{ds} = -\cos \theta(s) ; \quad \frac{dy}{ds} = \sin \theta(s) \quad (227)$$

C'est ce qui a été fait en figure (18) en utilisant les fonctions elliptiques définies à partir des intégrales (225).²

2. On peut vérifier que toutes les solutions $\theta(s)$ s'obtiennent à partir de la fonction amplitude de Jacobi

$$2\text{am} \left(\sqrt{\frac{kF}{B}} x, 1/k \right)$$

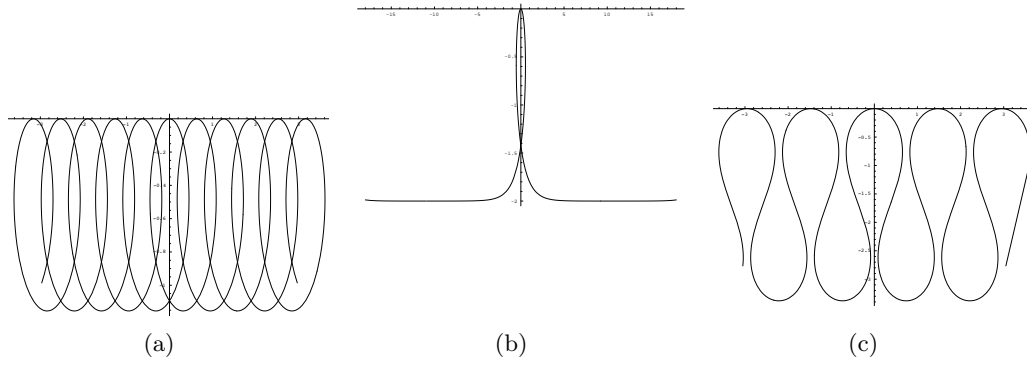


FIG. 18. *Formes de la corde pour différentes valeurs décroissantes de k ou , de façon équivalente, pour des valeur croissantes de la force F . Lorsque $k = 1^+$, la corde ne fait qu'une seule boucle et la corde est asymptotiquement parallèle à l'axe des x lorsque x est grand.*

APPLICATION :

De nombreuses protéines interagissent en se liant avec l'ADN. Elles forment alors des point anguleux appelés « kink » en anglais. La figure ci-contre illustre la situation et nous désirons calculer le coût en énergie de cette conformation. Notons θ l'angle entre la tangente et la force. Le système minimise l'énergie totale qui comprend le travail de la force extérieure et le coût dû à la flexion.

$$E = \frac{1}{2}B \int_{-L/2}^{L/2} ds \left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 - \int ds F \cos \theta(s) \quad (228)$$

Les conditions aux frontières sont données par l'angle imposé par l'histone ($\theta = \alpha$ pour $s = 0$ et $\theta(s = \infty) = 0$). La profil de l'angle $\theta(s)$ est donc solution de l'équation d'Euler

$$B \frac{d^2\theta}{ds^2} = F \sin \theta \simeq F\theta \quad (229)$$

et nous trouvons que profil fait intervenir une longueur caractéristique $\lambda \stackrel{\text{def}}{=} \sqrt{B/F}$ avec

$$\theta(s) = \alpha \exp(\pm |s|/\lambda) \quad (230)$$

Un force de $1 pN$ donne une longueur d'échappement λ de l'ordre de $7 nm$. On obtient le coût en énergie en intégrant la flexion sur la longueur de l'arc. On trouve

$$\Delta E = 2\alpha^2 \sqrt{BF} \quad (231)$$

Si ce coût excède l'énergie d'interaction entre la protéine et le brin d'ADN, l'interaction entre la protéine et l'ADN sera défavorable. La protéine sera détachera donc si la force est suffisamment grande.

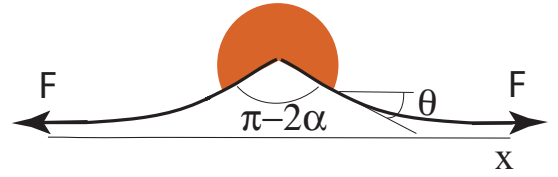


FIG. 19. *Un complexe ADN+ protéine lorsqu'une tension est appliquée par l'intermédiaire de la force F .*

Il n'existe pas de solution analytique complète du problème en trois dimensions. On trouve dans [9] la généralisation de cette étude avec des résultats similaires où la vrille est non nulle. En règle générale, les formes sont « dépliées » dans la dimension perpendiculaire au plan: par exemple, (a) devient une hélice et (c) ondule en trois dimensions. Les simulations numériques indiquent néanmoins que les états précédents où le nombre d'entrelacement est uniformément distribué le long de la corde sont généralement des états MÉTASTABLES pour un nombre d'entrelacement supérieur à une valeur critique. Le système évacue tout le stress du à la torsion en formant des bulles où le fil s'enroule en boucle sur lui-même. C'est ce que l'on appelle des PLECTONÈMES et la transition peut-être facilement observée avec un fil que l'on tord à une de ses extrémités. La figure ci-contre est le résultat d'une simulation numérique en trois dimensions et elle montre un plectonème obtenu pour un nombre d'entrelacement suffisamment important.

REMARQUE. Pour un fil homogène, la torsion et son vecteur vitesse ω_3 sont uniformément distribuées le long de la corde. Lorsqu'il y a une courbure naturelle inhomogène ou spontanée (Cf. Eq. (210)), la torsion ω_3 n'est pas uniformément distribuée et le code de couleur de cette figure indique que celle-ci est préférentiellement localisée sur les zones possédant une courbure naturelle.

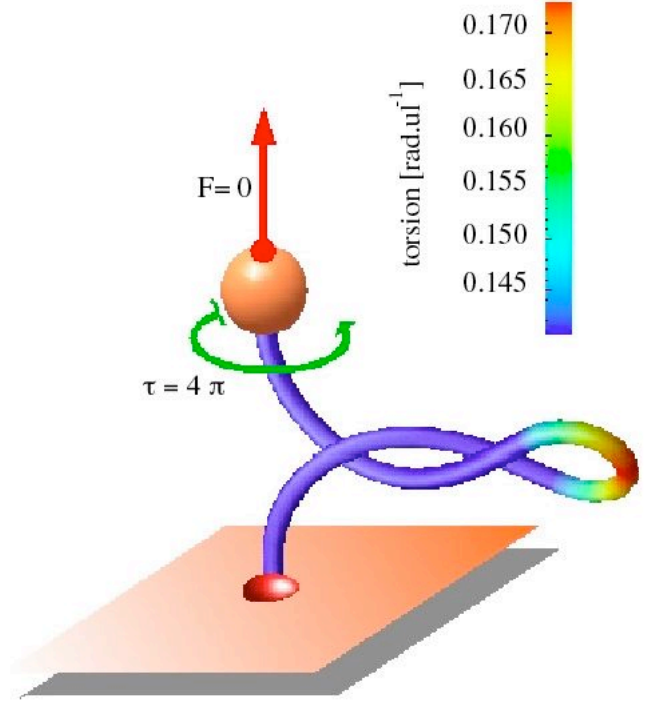


FIG. 20. Simulation numérique du minimum d'énergie pour un plectonème obtenu par enroulement de la bille.

6. Fluctuations thermiques

6.1. Ensemble statistique des fluctuations. Sous l'effet de l'agitation thermique, la forme de la macromolécule change, ce qui se traduit par des fluctuations spontanées de l'angle de la tangente $\theta(s) \rightarrow \theta(s) + \delta\theta(s)$. Toute fluctuation de forme a un coût en énergie $E[\theta + \delta\theta]$ et la probabilité d'observer cette fluctuation est donnée par la probabilité de Boltzmann

$$\mathcal{P}[\delta\theta] \propto \exp \left[-\frac{E[\delta\theta]}{k_B T} \right] \quad (232)$$

Les fluctuations d'énergie supérieure à $30k_B T$ ne peuvent donc pas être observées à l'échelle de temps des expériences, car elles ont une probabilité négligeable en raison de l'exponentielle. La fluctuation $\delta\theta(s)$ est une fonction de la coordonnée curviligne et l'ensemble statistique des fluctuations n'est autre que l'ensemble des fonctions $\delta\theta(s)$ avec le poids statistique (232). Dans ce qui suit, nous nous placerons d'abord en dimension 2, la chaîne étant contrainte à fluctuer dans un plan. Nous verrons à la fin comment les fluctuations transverses ne changent le résultat par un simple facteur numérique.

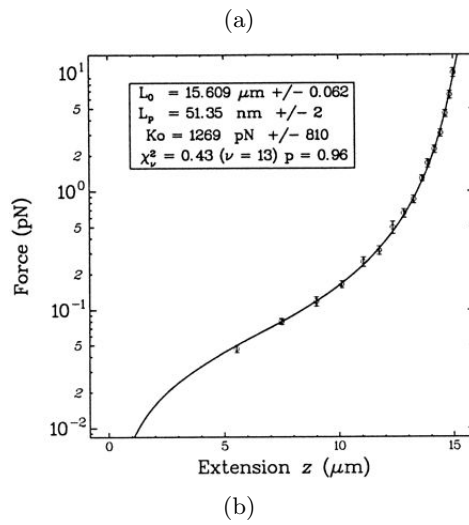
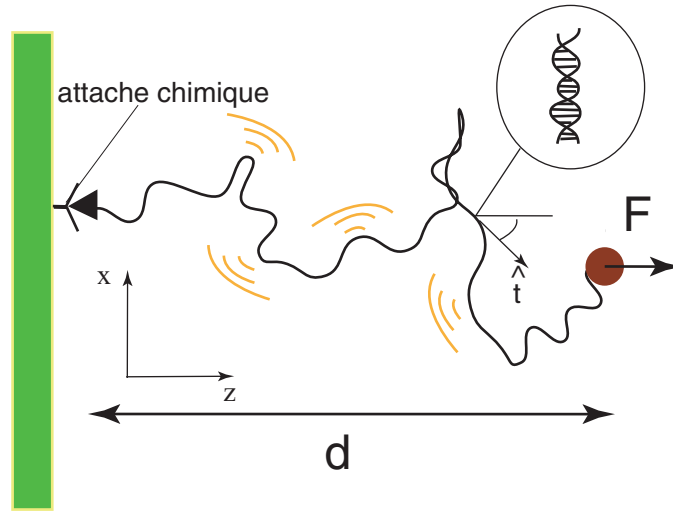


FIG. 21. *Caractéristique extension-force par micromanipulation mécanique de l'ADN. La divergence apparente au voisinage de l'extension maximale est ajustée au résultat de l'équation (245) [17].*

Pour poursuivre, il sera utile de développer en série de Fourier. Exigeons $\delta\theta(s+L) = \delta\theta(s)$. Nous avons

$$\begin{aligned}\delta\theta(s) &= \sum_q e^{iqs} \delta\tilde{\theta}_q \\ \delta\tilde{\theta}_q &= \frac{1}{L} \int_0^L ds \delta\theta(s) e^{-iqs}\end{aligned}\tag{233}$$

avec $q = 2n\pi/L, n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$, car $\delta\theta$ est périodique de période L .

Les coefficients de Fourier $\delta\tilde{\theta}_q$ sont des nombres complexes qui définissent de façon biunivoque la fluctuation. Au lieu de définir les fluctuations en fonction de la fonction $\delta\theta(s)$, il sera préférable de la définir directement à partir des coefficients de Fourier $\delta\tilde{\theta}_q$. Comme $\delta\theta(s)$ est une fonction réelle, nous avons

$$\delta\tilde{\theta}_q = \delta\tilde{\theta}_{-q}^* \tag{234}$$

L'ensemble des variables indépendantes, c.-à-d. celles qui fluctuent indépendamment les unes des autres, est donc constitué de l'ensemble des $\delta\tilde{\theta}_q$ avec $q \geq 0$.

En conclusion, la probabilité d'observer une fluctuation d'angle $\mathcal{P}[\delta\theta]$ n'est qu'une notation abrégée pour

$$\mathcal{P}[\delta\theta] = \mathcal{P}[\delta\tilde{\theta}_{q=0}, \delta\tilde{\theta}_{q=1}, \delta\tilde{\theta}_{q=2}, \dots] \tag{235}$$

Dans la limite des forces suffisamment grandes, les fluctuations sont asymptotiquement faibles. Pour $\delta\theta \ll 1$, on a $\cos \delta\theta \simeq 1 - \frac{1}{2}\delta\theta^2 + \dots$ et

$$\mathcal{P}[\delta\theta] \propto \exp \left[-\frac{B}{2k_B T} \int_0^L ds \left(\frac{d\delta\theta}{ds} \right)^2 - \frac{F}{2k_B T} \int_0^L ds (\delta\theta)^2 \right] \tag{236}$$

Comme

$$\int_0^L ds (\delta\theta)^2 = \sum_{q,q'} \delta\tilde{\theta}_q \delta\tilde{\theta}_{q'} \underbrace{\int_0^L ds e^{iqs+iq's}}_{L\delta_{q+q',0}} \tag{237}$$

soit

$$= L \sum_q |\delta\tilde{\theta}_q|^2 \tag{238}$$

nous avons

$$\mathcal{P}[\delta\theta] \propto \exp \left[-\frac{L}{k_B T} \sum_{q \neq 0} (Bq^2 + F) |\delta\tilde{\theta}_q|^2 \right] \tag{239}$$

ce qui signifie que chaque mode $\delta\tilde{\theta}_q$ fluctue indépendamment des autres. La somme sur les vecteurs d'onde q dans l'équation (239) omet de compter le mode $q = 0$, car il s'agit d'une rotation uniforme qui ne change pas l'énergie.

Les fluctuations sont donc gaussiennes et nous pouvons poser

$$\mathcal{P}[\delta\tilde{\theta}_q] \propto \exp \left[-\frac{L}{k_B T} (Bq^2 + F) |\delta\tilde{\theta}_q|^2 \right] \tag{240}$$

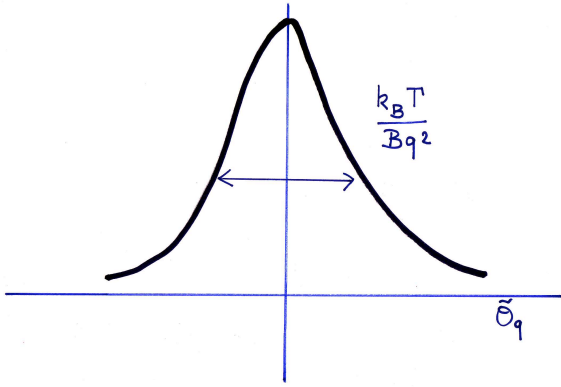


FIG. 22. La densité de probabilité d'une fluctuation de coefficient de Fourier $\tilde{\theta}_q$ est une loi gaussienne. La largeur de la distribution dépend du vecteur d'onde q et elle croît au fur et à mesure que l'on rapproche de la limite des grandes longueurs d'onde $q \rightarrow 0$.

Comme attendu, les fluctuations sont un compromis entre l'énergie thermique $k_B T$ et l'énergie élastique, car la largeur de la gaussienne à mi-hauteur dépend du rapport des deux. En particulier, on peut calculer l'écart quadratique

$$\begin{aligned} \langle \delta \tilde{\theta}_q \delta \tilde{\theta}_{q'} \rangle &= \langle [\text{Re}[\delta \tilde{\theta}_q]]^2 + [\text{Im}[\delta \tilde{\theta}_q]]^2 \rangle \delta_{q+q',0} \\ &= \frac{k_B T}{L(Bq^2 + F)} \delta_{q+q',0} \end{aligned} \quad (241)$$

On retrouve bien que la force, car elle intervient au dénominateur, lisse les fluctuations thermiques. Cette formule ne peut être valable que dans la limite des forces suffisamment fortes pour que les fluctuations de $\delta \theta$ soient faibles. Dans ce régime des forces faibles, il faudra retrouver que l'extension est bien proportionnelle à la force.

6.2. Courbe caractéristique extension-force du modèle du ver. Nous pouvons maintenant calculer la moyenne de l'extension en fonction de la force. La distance entre le point d'application de la force et le plan de référence donne l'élongation. Nous la calculons à partir de la moyenne du cosinus $\langle \cos \theta \rangle$ que l'on exprime en fonction des modes propres $\delta \tilde{\theta}_q$.

$$\begin{aligned} \int_0^L ds \langle \cos \theta \rangle &\simeq L - \frac{1}{2} \int_0^L ds \langle (\delta \theta)^2 \rangle \\ &= L \left(1 - \sum_{q>0} \langle |\delta \tilde{\theta}_q|^2 \rangle \right) \\ &= L - \frac{L k_B T}{2\pi F} \left(\frac{F}{B} \right)^{1/2} \underbrace{\int_0^\infty \frac{du}{u^2 + 1}}_{=\pi/2} \end{aligned} \quad (242)$$

Comme prévu, la distance de la bille par rapport au plan de référence approche L dans la limite des forces suffisamment grande, mais le développement n'est pas en $1/F$ comme on aurait pu s'y attendre, mais en $1/F^{1/2}$

$$1 - \frac{d}{L} \approx \frac{k_B T}{4(BF)^{1/2}} + \dots \quad (243)$$

Nous venons d'établir ce résultat en ignorant les fluctuations transverses au plan de la figure. En chaque point le vecteur tangent est en fait un vecteur à trois composantes qui se décompose comme $\mathbf{t}_z + \mathbf{t}_\perp$, où \mathbf{t}_\perp est perpendiculaire à l'axe z de la force. Comme $\mathbf{t}_\perp = t_x \mathbf{u}_x + t_y \mathbf{u}_y$, les composantes t_x et t_y jouent des rôles symétriques et leur fluctuations doivent être identiques. Le calcul n'a pris en compte que les fluctuations suivant \mathbf{u}_x et nous rajoutons celle suivant \mathbf{u}_y avec

$$\langle t_x^2 \rangle = \langle t_y^2 \rangle \quad (244)$$

Il suffit donc de multiplier par 2 l'amplitude des fluctuations $\langle (\delta\theta)^2 \rangle$ pour avoir le résultat en 3 dimensions. L'équation (243) devient alors

$$1 - \frac{d}{L} \approx \frac{k_B T}{2(BF)^{1/2}} + \dots \text{ ou } F = \frac{(k_B T)^2}{4B(1 - d/L)^2} + \dots \quad (245)$$

qui diverge lorsque l'extension relative d approche l'extension maximale. Le modèle prédit donc un comportement foncièrement non-linéaire de la caractéristique extension-force du modèle de ver. Les termes correctifs sont nécessaires si la courbe expérimentale doit être ajustée comme en Fig. 21 et ils ont été calculés dans [3]. La formule précédente prédit donc un coude très prononcé que l'on retrouve au voisinage de $15 \mu m$. Dans la limite des grandes forces, la courbe ne peut diverger à l'infini. Dans les expériences, les forces suffisamment importantes dont l'ordre de grandeur est d'environ $65 pN$ cassent les liaisons hydrogènes entre les paires de base et induisent une transformation structurale, les nucléotides étant orientés vers l'extérieur de l'hélice[4, ?].

EXERCICE 6.1. La référence [14] propose une formule d'interpolation permettant de corriger l'expression précédente dans la limite des forces faibles. Trouver cette correction en vous limitant aux termes linéaires.

Dans la limite des forces faibles, c.à.d. des $d/L \ll 1$, l'extension doit être proportionnelle à la force et nous devons retrouver le cas du ressort entropique. En faisant $d = 0$ dans l'Eq. (245), on trouve les deux premiers termes.

$$F = \frac{(k_B T)^2}{4B(1 - d/L)^2} - \frac{(k_B T)^2}{4B} + \frac{2k_B T d}{La} \quad (246)$$

Le facteur 2 par rapport à un ressort entropique usuel dont la longueur de Kuhn est a vient de la définition du modèle du ver. En effet, pour $F = 0$

$$\langle R^2 \rangle = \sum a^2 \langle \cos^2 \theta \rangle \quad (247)$$

$$= \frac{Na^2}{2} \langle 1 - \cos 2\theta \rangle \quad (248)$$

$$= L \times \frac{a^2}{2} \quad (249)$$

alors que le résultat est La pour une chaîne gaussienne usuelle dont la longueur est $L = Na$.

6.3. Fonction de corrélation. La distribution de probabilité thermique des modes propres permet de calculer les corrélations le long de la chaîne. Donnons-nous un point arbitraire où nous fixons l'origine des abscisses curvilignes. Soit $\hat{t}(0)$ la tangente en ce point. Quelle est alors la longueur caractéristique sur laquelle les fluctuations de la tangente $\hat{t}(0)$ vont-elles influencer la forme de la corde? Dans le modèle du ver, cette longueur dépend du coefficient de flexion. Elle résultera du compromis entre l'élasticité de courbure et les fluctuations thermiques.

Introduisons la fonction de corrélation des tangentes en moyennant le produit scalaire des tangentes prises à deux points différents. La moyenne est évidemment thermique

$$g(s) \stackrel{\text{def}}{=} \langle \hat{t}(0) \cdot \hat{t}(s) \rangle \quad (250)$$

Lorsque la distance relative s tend vers l'infini, l'orientation relative des tangentes ne peut être corrélée. La valeur moyenne du produit est alors égale au produit des valeurs moyennes. Comme

$$\langle \hat{t} \rangle = 0 \quad (251)$$

$g(s)$ est identiquement nul. Atteint-on rapidement le régime asymptotique? Pour le savoir, développons

$$g(s) = \langle \cos(\theta(s) - \theta(0)) \rangle \approx 1 - \frac{1}{2} \langle (\theta(s) - \theta(0))^2 \rangle + \dots \quad (252)$$

où $s > 0$ pour simplifier les notations (dans le cas contraire, il suffit de prendre la valeur absolue). Développons maintenant en série de Fourier

$$\theta(s) - \theta(0) = \sum_q \delta\tilde{\theta}_q (e^{iqs} - 1) \quad (253)$$

ce qui permet d'évaluer la valeur moyenne

$$\begin{aligned} 1 - \frac{1}{2} \langle (\theta(s) - \theta(0))^2 \rangle &= 1 - \frac{1}{2} \sum_{q,q'} \underbrace{\langle \delta\tilde{\theta}_q \delta\tilde{\theta}_{q'} \rangle}_{\propto \delta_{q+q',0}} (e^{iqs} - 1) (e^{iq's} - 1) \\ &= 1 - \sum_q \langle |\delta\tilde{\theta}_q|^2 \rangle (1 - \cos qs) \\ &= 1 - \sum_q \frac{k_B T}{BLq^2} (1 - \cos qs) \\ &= 1 - \frac{k_B T}{\pi B} \int_0^\infty \frac{dq}{q^2} (1 - \cos qs) \\ &= 1 - \frac{k_B T s}{\pi B} \underbrace{\int_0^\infty \frac{du}{u^2} (1 - \cos u)}_{=\pi/2} \end{aligned} \quad (254)$$

d'où

$$g(s) \approx 1 - s/\xi \approx e^{-s/\xi} \text{ avec } \xi = \frac{2B}{k_B T} \quad (255)$$

ce qui nous assure que les corrélations s'éteignent sur une longueur caractéristique ξ . Pour deux points distants d'une longueur supérieure à ξ , les fluctuations des tangentes ne sont pas corrélées et, à toutes fins pratiques, les tangentes fluctuent indépendamment l'une de l'autre. Nous retrouvons le modèle de la marche aléatoire où la longueur de corrélation des tangentes joue le rôle de la longueur de persistance. En-deçà de cette distance caractéristique, la flexion de la corde importe. Elle induit alors des corrélations qui ne peuvent être ignorées.

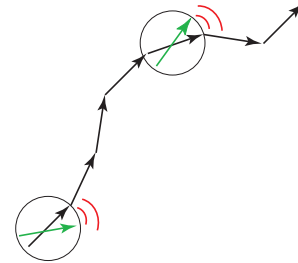


FIG. 23. La longueur de persistance étalonne la longueur d'influence d'une fluctuation. Lorsque deux tangentes sont distantes d'une longueur inférieure à cette longueur de persistance, leurs fluctuations ne sont pas indépendantes.

Les filaments qui interviennent dans l'architecture cellulaire ont différentes longueurs de persistance. En particulier, les filaments d'actine et les microtubules ont une dynamique qui permet à la cellule de se diviser et de se déplacer. Ces propriétés dynamiques seront étudiées dans un chapitre ultérieur. Mais à côté de ces propriétés dynamiques, ces filaments sont sujets à des fluctuations thermiques. L'actine *in vitro* a une longueur de persistance d'environ $15 \mu\text{m}$ alors que celle des microtubules varie entre 1 et 6 mm . Les microtubules sont donc très rigides à l'échelle de la cellule alors que les filaments d'actine peuvent être sensibles aux fluctuations thermiques. En fait, il a été montré que les fluctuations

thermiques coordonnées avec des phénomènes de croissance pouvait générer une force mécanique. Ces différentes longueurs caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

TAB. 1. *Longueur de persistance*

Actine	$15\ \mu m$
Microtubules	$1 - 6\ mm$
ADN	$50\ nm$
Dextran	$0.5\ nm$
P.E.G.	$0.7\ nm$

6.4. De l'élasticité à l'enzymologie. La structure et l'organisation des chromosomes diffèrent suivant les organismes. Les chromosomes bactérien des cellules procaryotes sont en fait des ADN circulaires ou PLASMIDES. Dans les cellules animales ou végétales, l'ADN est organisé en structure très compactes appelées chromatines (Cf. Fig. (6.4)). Ces structures permettent de « lover » l'ADN dans un espace réduit dont la taille caractéristique est environ 15.000 fois plus petite que la molécule d'ADN déroulée[2]. La structure de la chromatine n'est pas complètement connue. À l'échelle de l'ordre de $10\ nm$, on sait que l'ADN s'enroule environ deux fois, en fait 1.75 fois, autour du coeur de NUCLÉOSOMES constitués de protéines appelées HISTONES. L'interaction entre l'ADN et l'octamère d'histone est d'origine électrostatique avec une enthalpie de l'ordre de $20\ k_B T$. Le complexe Histone + ADN constitue ce qu'on appelle la « boucle à $50\ nm$ ». À l'échelle supérieure, chaque brin de chromatine est constitué d'un chapelet de nucléosomes accolés tous les $30\ nm$, mais on ne connaît pas la structure exacte aux échelles supérieures.

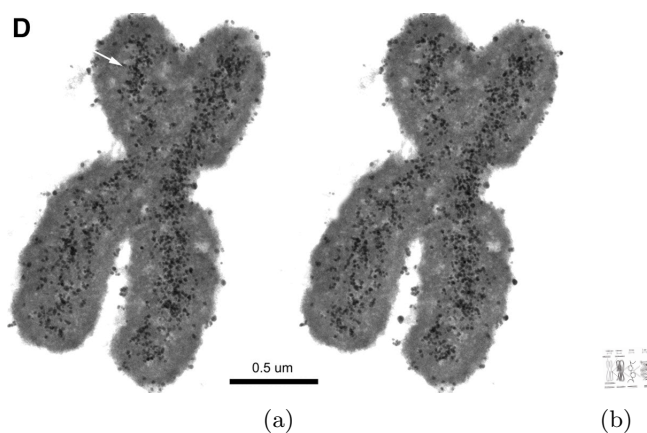


FIG. 24. *Les différentes échelles de la structure d'un chromosome. La première figure est un cliché obtenu par microscopie électronique[12]. La deuxième figure schématise les différents niveaux d'organisation de la chromatine.*

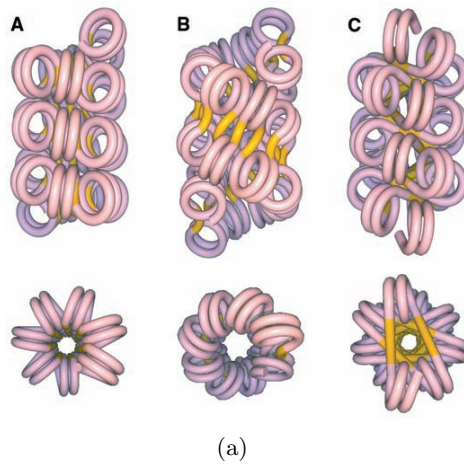


FIG. 25. Voir [12] et [6]

CHAPITRE 3

Physique des Membranes

1. Introduction

Un phospholipide est une molécule constituée d'une tête polaire et de deux chaînes d'acide gras dont chacune comporte une quinzaine de groupement CH_2 . Ces Chaînes sont hydrophobes. En milieu aqueux, elles adoptent des conformations qui minimisent leur interaction avec les molécules d'eau. Cet effet est à l'origine de la forme très simple et très efficace d' AUTO-ASSEMBLAGE. Pour se « protéger », les chaînes s'organisent tête-bêche en bicouche où les chaînes d'acide gras sont prises en sandwich entre les têtes polaires des deux monocouches en regard. Les queues d'acide gras sont ainsi protégées des molécules d'eau, et les interactions sont concentrées au niveau des têtes polaires qui sont généralement électro-négativement chargées. La bicouche se referme alors sur elle-même pour former un « sac » flexible appelé vésicule dans le contexte biologique ou liposome dans le contexte bio-médical¹.

On appelle concentration micellaire critique, soit c.m.c., la concentration minimale de phospholipides à partir de laquelle cet auto-assemblage a lieu. La c.m.c. varie de façon exponentielle en fonction du nombre d'atomes de carbone portés sur chaque chaîne, ce qui explique pourquoi l'auto-assemblage a lieu de pour des concentrations très faibles dont l'ordre de grandeur n'est de quelques micro-molaire.

Une vésicule est caractérisée par deux longueurs caractéristiques très différentes. La première est l'épaisseur de la bicouche dont l'ordre de grandeur avec les phospholipides usuels est de l'ordre de 60 Å.

1. La présence de deux chaînes d'acide gras donne une flexibilité suffisante pour assurer la cohésion des bicouches. Les lipides ne possédant qu'une seule chaîne forment des micelles dont le coeur est constitué de groupements carbonés et où sont exclus les molécules de solvant.

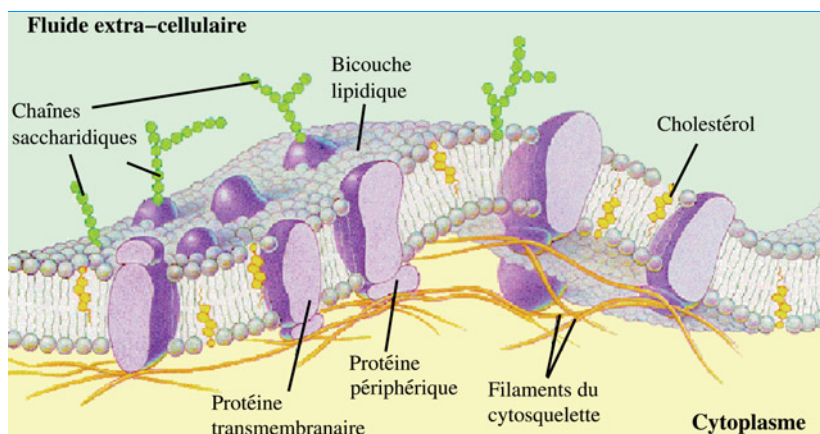


FIG. 1. Schéma d'une membrane plasmique. Celle-ci utilise le mode d'auto-assemblage de phospholipides en bicouches lipidiques. En présence d'eau, les queues des phospholipides cherchent à diminuer leur contact avec les molécules d'eau et elles s'organisent en bicouches d'où sont exclues les molécules d'eau. Comme les deux bords sont toujours exposés pour une surface libre, la bicouche se referme sur elle-même pour former un sac flexible. L'ordre de grandeur de l'épaisseur de la bicouche est de 5 nm. D'après Greig Geibel, <http://sun.menloschool.org/>.

La deuxième est tout simplement la taille des vésicules qui varie suivant les conditions de préparation de la dizaine de nano-mètres à la centaine de micron-mètre pour les vésicules géantes.

La fonction d'une bicouche est de compartimenter l'espace en deux volumes disjoints. En règle générale, une bicouche est imperméable aux grosses molécules alors qu'elle laisse passer des ions plus petits. Dans le cas où les espèces chimiques diffusent au travers la membrane, on parle de transport passif. Les membranes biologiques sont complexes et elles utilisent des pompes « actives » pour faire passer les espèces dans le milieu intra-cellulaire.

Nous supposons par la suite que les bicouches sont dans l'état fluide, c'est-à-dire que les molécules peuvent diffuser librement sur les deux monocouches de la membrane. Pour un phospholipide usuel, le coefficient de diffusion caractéristique est de l'ordre de $D \approx 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$, ce qui signifie que le temps caractéristique que met un phospholipide pour « inspecter » la membrane d'une vésicule est de l'ordre de la seconde. Cette phase thermodynamique permet d'avoir une flexibilité suffisante pour que la forme de la vésicule change en fonction, par exemple, des conditions de pression osmotique. Bien que les membranes soient perméables aux ions et aux petites molécules, leur faible perméabilité impose néanmoins que le volume d'une vésicule soit à toutes fins pratiques constant sur la durée des observations. Enfin, les membranes sont des bicouches et cette particularité impose des contraintes et permet des effets « bilame » très efficaces. Nous considérerons que le nombre de molécules de phospholipides sur chaque est fixé et qu'il ne peut varier sur des échelles de temps qui nous intéresseront. Non seulement, les phospholipides ne peuvent s'échapper dans la solution, mais il ne peut avoir d'échange entre les deux monocouches en regard. Ce mécanisme de « flip-flop » est un mécanisme actif utilisé dans les membranes biologiques. Des protéines appelées TRANSLOCASES assurent cette fonction qui permet de changer la forme de la membrane. Par effet bilame, on peut ainsi passer d'une géométrie plane à une géométrie dont la courbure est positive ou négative suivant le degré d'expansion de la monocouche interne, ou intrados, par rapport à la monocouche externe, ou extrados. En résumé, une membrane peut être considérée à des échelles suffisamment grandes comme une coque élastique où les effets bilame sont importants.

Le tableau ci-dessous (Cf. Table (1)) résume les unités les plus courantes lorsqu'elles sont appliquées à l'échelle de la cellule

TAB. 1. Unités naturelles à l'échelle de la cellule

Distance	μm	Toutes
Force	1 pN	Liaisons moléculaires
Pression	$1 \text{ Pa} = 1 \text{ pN}/\mu\text{m}^2$	Cellules flexibles
Tension	$1 \text{ pN}/\mu\text{m}$	Tension corticale des cellules
Tension	$1 \text{ nN}/\mu\text{m} = 1 \text{ mN}/\text{m} = 1 \text{ dyne}/\text{cm}$	Elasticité de la bicouche

2. Un exemple de membrane composite : les globules rouges

Les liposomes de la cellule sont formés à partir de plus de 1000 lipides différents[18]. Les lipides ont une structure générale commune faites d'une tête polaire et de deux queues hydrophobiques. Les fonctions de ces phospholipides est déterminée par leur concentration locale qui varie entre les différentes organelles, entre les deux monocouches des membranes et même dans le plan latéral des membranes. Ces lipides constituent une matrice où viennent s'enchâsser des protéines ou des canaux ioniques. Les membranes biologiques ont donc des compositions chimiques très diverses et une compréhension de leurs propriétés nécessite d'étudier les interactions lipides-lipides, lipides-protéines ainsi que les enzymes qui assurent leur métabolisme et leur transport.

Une vésicule artificielle n'est donc qu'une caricature très superficielle des membranes biologiques. Les hémathies sont les cellules les plus simples et leur problème de la forme des globules rouges a été étudié depuis une cinquantaine d'années. Il est maintenant possible de décrire les différentes formes d'équilibre que peuvent prendre les hémathies en fonction des conditions physico-chimiques et nous

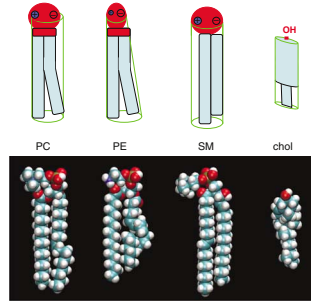


FIG. 2. Schéma montrant la structure des phospholipides usuels. La structure est plus ou moins cylindrique et a taille des têtes polaires varie en passant de PC (phosphatidylcholine), PE (phosphatidylethanolamine) dont la forme est plutôt conique, et SM (sphingolipid sphingomyelin) qui a une grande affinité pour le cholestérol (d'après Ref. [18]).

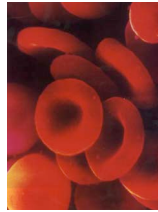


FIG. 3. Image de globules rouges humains par microscopie électronique.

suivrons ici les références[15, 13]. Dans les conditions normales, la forme adoptée par les hémathies et celle d'un disque biconcave, ou discocyte, dont la taille est d'environ $8\mu m$. Différents traitements amphipatiques changent la forme qui peut devenir crénelées avec des spicules ou de type stomatocyte (en forme de coupelle). Comparée aux cellules de la matière vivante, la structure des hémathies est remarquablement simple. Il s'agit d'une sac rempli d'hémoglobine entouré d'une membrane, dont l'épaisseur est de $0.4\mu m$ et dont la composition est homogène à une échelle supérieure à $0.1\mu m$. Cette membrane forme un complexe avec un cytosquelette de spectrine ancré sur la face interne de la membrane (voir Figure 2). Ce cytosquelette polymère est un filet hexagonal dont la maille élémentaire fait environ 200 nm à une distance de 40 nm de la monocouche interne. Les composition chimiques des deux monocouches différent. Dans la monocouche externe, on trouve des lipides tels que les PC et SM avec du cholestérol alors que les PE qui sont négativement chargés se trouve dans la monocouche interne. On connaît l'ordre de grandeur des coefficients élastiques de cisaillement et de compression du réseau du réseau de spectrine. Leur valeur est de l'ordre de $\mu \approx 10^{-19}\text{ J}$. Cette valeur fait que l'élasticité du réseau de spectrine est généralement négligeable par rapport à l'élasticité de la membrane. Dans une première approximation, il est donc plus simple de négliger l'influence du réseau de spectrine dans l'étude des formes d'équilibre des hémathies. Cette approximation n'est valable que si l'on ne cherche pas à décrire des formes plus complexes comme les spicules des échonocytes (C. Figure 16), car celles-ci impliquent des déformations très importantes où l'élasticité de cisaillement du réseau de spectrine joue un rôle important.

REMARQUE. Un solide bi-dimensionnel possède deux constantes élastiques caractéristiques des deux types de déformations associées à des géométries différentes. Si nous considérons un réseau carré comme celui de la figure 2, le mode de déformation qui correspond à la compression suivant un axe et à l'étirement dans la direction perpendiculaire conserve les angles de $\pi/2$. Après la déformation, le carré

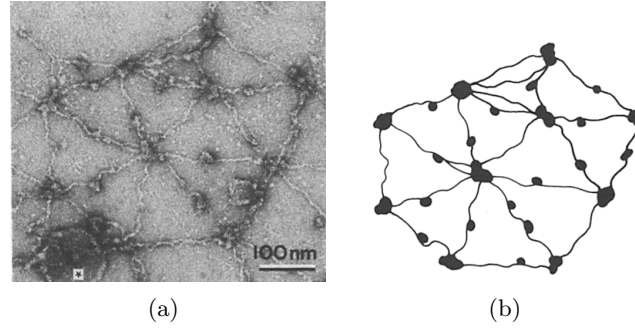


FIG. 4. Visualisation du réseau hexagonal de spectrine visualisé par microscopie électronique. Les molécules de spectrines connectent les vertex d'actine. Le cytosquelette est ainsi riveté à la membrane par des protéines spécialisées. L'image de droite est une vue de l'artiste du réseau dont le pas fait environ 200 nm. Bien que motif le plus courant soit constitué d'hexagones, on remarque la présence de pentagones.[?]

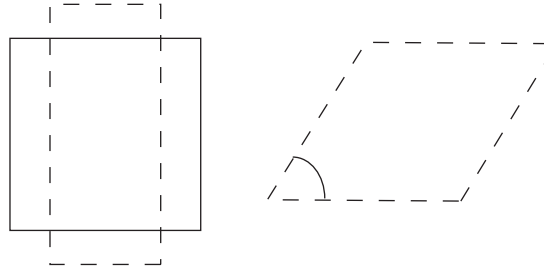


FIG. 5. Géométrie des deux modes de déformation élémentaires d'un solide bi-dimensionnel. Dans le premier cas, la déformation est une compression où un étirement suivant des axes orthogonaux dans le plan de la figure. Dans une déformation de cisaillement, la figure initialement carrée est transformée en parallélogramme avec une variation de l'angle élémentaire.

est transformé en rectangle. Par contre, une déformation de cisaillement transforme un carré en un parallélogramme dont l'angle diffère de $\pi/2$. Pour un solide cristallin, les deux constantes élastiques sont approximativement égales. Par contre, un liquide comme une membrane fluide bi-dimensionnelle ne possède pas d'élasticité de cisaillement, car les molécules sont libres de diffuser. Dans le cas d'un film liquide, on ne tient donc compte que de l'élasticité de compression.

3. Comment l'élasticité d'un film mince se réduit-elle à une élasticité de flexion dans la limite des petites épaisseurs?

Considérons un film d'épaisseur w dont la ligne médiane est repérée par la côte $h(x)$. Ce modèle correspond à celui d'une coque élastique, mais à la différence d'un solide élastique, nous supposons que le matériau est fluide et qu'il n'existe donc pas d'effort de cisaillement. Pour simplifier la géométrie, nous ignorons la direction perpendiculaire y par rapport au plan de la figure 256. Le film est donc repéré par une coordonnée x parallèle au substrat. Imposons aussi les conditions aux limites naturelles d'un film en adhésion qui est fléchi dans la direction x .

La flexion de la ligne neutre s'accompagne d'une extension ou d'une compression pour un élément de volume situé à la distance z de la ligne médiane ou ligne neutre. Nous faisons l'hypothèse que

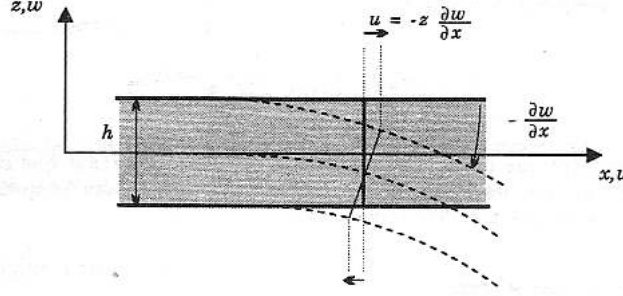


FIG. 6. Schéma d'un film mince soumis à des efforts de flexion. Les sections droites tournent d'un angle $-zdh/dx$, où z est la distance par rapport à la ligne neutre.

les déformations ont toujours lieu dans le plan perpendiculaire à la ligne neutre. La représentation géométrique de la figure 3 montre que le déplacement $\epsilon_x(x, z)$ est fonction de la tangente dh/dx et de la distance z , $-w/2 \leq z \leq w/2$, par rapport à la ligne neutre comme :

$$\epsilon_x(x, z) = -z \frac{dh}{dx} \quad (256)$$

car les sections droites ont tourné d'un angle dh/dx lorsque le film est fléchi.

Par définition, le déplacement vertical $h(x)$ est le même pour tous les points situés à la même coordonnée x . Ainsi :

$$\epsilon_z(x) = \frac{dh}{dz} = 0 \quad (257)$$

Enfin, l'hypothèse (256) montre que nous négligeons les déformation de cisaillement car :

$$\epsilon_{x,z} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial h}{\partial x} + \frac{\partial \epsilon_x}{\partial z} \right) = 0 \quad (258)$$

Pour calculer l'énergie élastique de flexion due à la rotation des sections droites, nous calculons la dérivée $\epsilon_{xx}(x, z) = d\epsilon_x/dx$ des déplacements. L'énergie élastique ne peut en effet ne dépendre que des déplacements relatifs et, après avoir intégré sur l'épaisseur du film et sur toute la longueur, nous écrirons pour le potentiel élastique :

$$\Delta G_{\text{flexion}} = \frac{1}{2} E \int dx \int_{-w/2}^{w/2} dz z^2 (\epsilon_{xx})^2 \quad (259)$$

où E étant le module d'Young de la membrane.

Utilisant l'Éq. (256), l'intégrale sur l'épaisseur t est alors immédiate :

$$\Delta G_{\text{flexion}} = \frac{1}{2} \kappa \int dx \left(\frac{d^2 h}{dx^2} \right)^2 \quad (260)$$

avec une constante élastique κ proportionnelle au cube de l'épaisseur w du film.²:

$$\kappa = \frac{1}{4} E w^3 \quad (261)$$

Supposons maintenant le film soumis à une contrainte dans le plan parallèle au substrat. Sa déformation s'accompagne d'une extension ou une compression $\epsilon_x^0(x)$ dans la direction parallèle au

2. Le calcul d'élasticité pour une place mince solide bi-dimensionnelle donne un résultat similaire. D'après [?], la rigidité de flexion est donnée par :

$$\kappa = \frac{E w^3}{12(1 - \nu^2)}$$

où ν est le module de Poisson.

substrat. Intégrant à nouveau la densité d'énergie d'extension sur l'épaisseur du film non déformé par des efforts de flexion, l'énergie de compression est nécessairement proportionnelle à l'épaisseur w , car :

$$\delta G_{\text{extension}} = \frac{1}{2} E \int dx \int dt (\epsilon_{x,x}^0)^2 \propto w \quad (262)$$

Le rapport des termes de flexion sur les les termes d'extension est donc proportionnel au carré de l'épaisseur du film :

$$\frac{\Delta G_{\text{flexion}}}{\Delta G_{\text{extension}}} \propto w^2 \quad (263)$$

Par conséquent, dans la limite des épaisseurs très faibles, il est beaucoup plus facile de déformer un film en utilisant des modes de flexion que de le déformer par des modes d'étirement.

4. Introduction géométrique

Pour les vésicules, l'épaisseur de la bicouche est faible devant les dimensions caractéristiques de l'objet. Cette condition permet d'exprimer les contraintes en fonction d'une quantité géométrique des surfaces bidimensionnelles, En particulier, la courbure nous permettra de calculer les variations relatives de surface des deux mono-couches en regard comme dans l'effet bilame de la figure?.

DEFINITION 4.1. Considérons un point P d'une surface ainsi que toutes les courbes dessinées sur la surface et passant par P. Les tangentes des courbes en P sont toutes dans le même plan, ce qui définit le plan tangent. Le vecteur unitaire en P au plan tangent est la normale $\hat{\mathbf{n}}$ à la surface. Considérons maintenant la famille de courbes obtenues en coupant la surface par un plan contenant $\hat{\mathbf{n}}$ en P. Une courbe obtenue ainsi possède un rayon de courbure R en P. Après rotation ϕ du plan autour de la normale $\hat{\mathbf{n}}$, on obtient une autre coure dont le rayon de courbure est $R(\phi)$. Comme ϕ et $\phi + \pi$ donnent le même plan, $R(\phi)$ est périodique de période π . Comme fonction de ϕ , elle possède donc un maximum R_{\max} et un minimum R_{\min} . La courbure de la surface en P est définie par l'égalité

$$\frac{1}{R(\phi)} = \frac{\cos^2 \phi}{R_{\max}} + \frac{\sin^2 \phi}{R_{\min}} \quad (264)$$

où ϕ est l'angle du plan par rapport au plan de référence qui donne la valeur maximum du rayon de courbure.

DEFINITION 4.2. Pour deux directions orthogonales 1 et 2, soit ϕ et $\phi + \pi/2$, on définit la COURBURE MOYENNE comme la demi-somme des rayons de courbure pris dans les deux directions orthogonales

$$H \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (265)$$

alors que la courbure gaussienne est le produit :

$$K \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{R_1 R_2} \quad (266)$$

Pour calculer des éléments de surface et de volume, nous utiliserons les propriétés suivantes

PROPRIÉTÉ 4.1. Une surface \mathcal{S} possède un système de coordonnées orthogonale (u,v) . Par exemple, la surface donnée dans la représentation de Monge $(x,y,z(x,y))$ a pour coordonnées curvilignes (x,y) qui permettent de déterminer tous les points une fois la hauteur $z(x,y)$ connue.

Les deux vecteurs tangents sont définis en prenant la dérivée des cordonnées

$$\hat{\mathbf{t}}_u = \frac{\partial \mathbf{OP}}{\partial u} \quad (267)$$

$$\hat{\mathbf{t}}_v = \frac{\partial \mathbf{OP}}{\partial v} \quad (268)$$

et on calcule $\hat{\mathbf{n}}$ comme

$$\hat{\mathbf{n}} = \frac{\hat{\mathbf{t}}_u \wedge \hat{\mathbf{t}}_v}{\|\hat{\mathbf{t}}_u \wedge \hat{\mathbf{t}}_v\|} \quad (269)$$

Un élément de surface dS est calculé à partir de l'aire du parallélogramme engendré par les deux vecteurs tangents $\hat{\mathbf{t}}_u$ et $\hat{\mathbf{t}}_v$.

$$dS = ||\hat{\mathbf{t}}_u \wedge \hat{\mathbf{t}}_v|| du dv \quad (270)$$

PROPRIÉTÉ 4.2. Considérons deux surface \mathcal{S} et \mathcal{S}' en regard. Élevons la normale en P de \mathcal{S} pour arriver en P' de \mathcal{S}' à la distance $\epsilon(u,v)$. Lorsque $\epsilon(u,v)$ est petit devant la courbure moyenne $H(u,v)$, l'élément de surface dS' autour de P' se déduit de dS par la formule

$$dS' = dS (1 + \epsilon(u,v)H(u,v)) \quad (271)$$

EXERCICE 4.1. Appliquons ces formules dans les cas simples où la forme de la vésicule est sphérique ou cylindrique. Dans le premier cas, les deux monocouches sont à une distance moyenne d d'une sphère de rayon R . La têtes polaires dessinent donc deux sphères concentriques de rayon $R + d$ et $R - d$ dont la la différence d'aire relative rapportée à celle de la sphère de référence se calcule comme

$$\frac{4\pi (R + d)^2 - 4\pi (R - d)^2}{4\pi R^2} = \frac{4d}{R} \quad (272)$$

On trouve donc bien que la différence d'aire entre les deux monocouches est proportionnel à l'inverse du rayon de courbure de la sphère de référence.

Pour un cylindre de longueur L et de rayon R , le calcul est similaire. Il donne

$$\frac{\Delta A}{A} = \frac{2d}{R} \quad (273)$$

avec la même dépend

4.1. Surfaces de révolution. Le calcul des quantités géométriques comme l'aire ou la courbure pour une surface de géométrie arbitraire est généralement difficile. Comme d'habitude, les symétries simplifient considérablement le problème. Nous considérons ici le cas des surfaces à symétrie de révolution.

DEFINITION 4.3. Nous considérons une courbe $z(r)$ et un axe (voir Fig. 7). La variable r donne la distance entre une point arbitraire et cet axe. La rotation de cette courbe autour de cet axe engendre une surface de révolution dont les méridiennes sont données par les courbes d'équation $z(r)$ et les parallèles par les cercles normaux à l'axe de symétrie. Les méridiennes et les parallèles donnent les lignes de courbure principales dans les directions 1 et 2.

Les variables qui nous permettent de calculer toutes les quantités géométriques sont l'angle θ entre la normal $\hat{\mathbf{n}}$ et l'axe de symétrie ainsi que la distance r d'une point par rapport à l'axe de symétrie.

PROPRIÉTÉ 4.3. Par construction, l'angle θ entre le vecteur normal $\hat{\mathbf{n}}$ et l'axe de symétrie est fonction de la dérivée dz/dr .

$$\tan \theta = -\frac{dr}{dz} \quad (274)$$

où ds est l'abscisse curviligne

$$ds = \sqrt{dr^2 + dz^2} = \frac{dr}{\sin \theta} \quad (275)$$

Nous pouvons donc calculer l'élément de surface dS entre les altitudes $z(r)$ et $z(r + dr)$ à partir du cylindre élémentaire de hauteur ds et de rayon r

$$dS = 2\pi r ds = 2\pi r \frac{dr}{\sin \theta} \quad (276)$$

PROPRIÉTÉ 4.4. Le rayon de courbure suivant la méridienne est le rayon du cercle tangent dans le plan de la figure. On l'obtient à partir de la formule des courbes planes comme

$$\frac{1}{R_m} = \frac{d\theta}{ds} = \frac{d\theta}{dr} \sin \theta \quad (277)$$

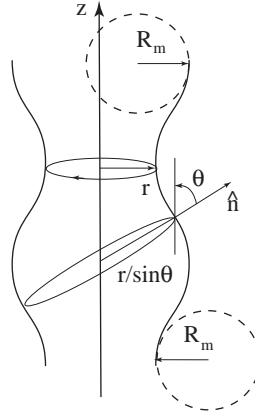


FIG. 7. Exemple de surface de révolution engendrée par une courbe en rotation autour de l'axe z . La distance par rapport à l'axe est notée r . Le rayon de courbure suivant la direction des parallèles est le rayon du cercle tangent et contenant la normale \hat{n} . Le cercle de courbure est donc incliné d'un angle θ par rapport à l'axe z . Les deux cercles en pointillé illustrent les deux cas possibles de position du centre de courbure pour le calcul dans la direction des parallèles. Le centre est soit à l'intérieur de la surface, soit à l'extérieur. Le rayon de courbure peut donc avoir un signe arbitraire.

L'autre rayon de courbure correspond à celui dont le cercle contient la normale et dont le centre est situé sur l'axe de symétrie.

$$\frac{1}{R_p} = \frac{\sin \theta}{r} \quad (278)$$

et la courbure moyenne s'obtient en sommant les deux. On constate que la formule peut être simplifiée comme suit

$$H = \frac{1}{2} \left[-\frac{d\theta}{dr} \cos \theta + \frac{\sin \theta}{r} \right] = \frac{1}{2r} \frac{d}{dr} [r \sin \theta] \quad (279)$$

ce qui nous sera utile pour la suite.

PROPRIÉTÉ 4.5. Par définition, les deux rayons de courbure sont de même signe si les centres de courbure de la méridienne et du parallèle sont situés du même côté du point. Lorsque ceux-ci sont de part et d'autre de la surface, ils sont de signe contraire et le point où est évaluée la courbure est un point elliptique. L'exemple suivant illustre les différents cas de figure.

EXERCICE 4.2. Une sphère est une surface à symétrie de révolution. Montrer que la formule (279) donne le bon résultat $H = 1/R$. Utiliser, après l'avoir démontré, la formule $\sin \theta = r/R$ pour une sphère de rayon R .

4.2. Surfaces de Delauney. Nous désirons étudier les surfaces de révolution à courbure moyenne constante. La formule (279) détermine l'angle de la normale θ comme une fonction de la distance r

$$\frac{1}{2r} \frac{d}{dr} [r \sin \theta] = C \quad (280)$$

où C est une constante qui va pouvoir nous permettre d'indiquer l'ensemble des solutions qui sont décrits dans les trois paragraphes suivants.

(1) On retrouve bien les trois solutions évidentes :

- « – le plan, où $\theta = \frac{\pi}{2}$;
- « – le cylindre, où $\theta = 0$;
- « – enfin, la sphère où $\sin \theta = r/R$.

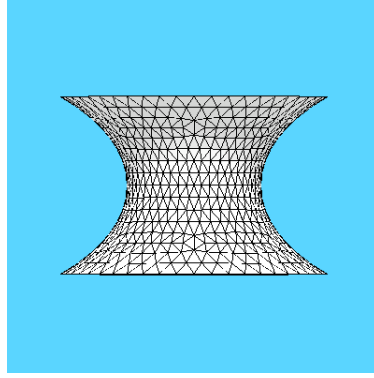


FIG. 8.

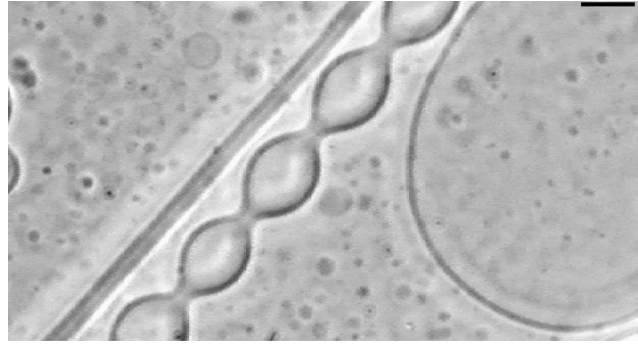


FIG. 9. *Figure d'équilibre d'une onduloïde. La barre représente 10 μm . D'après la référence [5].*

- (2) Lorsque la constante C est nulle, la surface est de courbure moyenne nulle. On dit que c'est une surface minimale. Elle correspond à la solution

$$\sin \theta = \frac{a}{r} \quad (281)$$

que l'on appelle CATÉNOÏDE et qui est représentée en Fig. 8. Les deux rayons de courbure sont égaux mais ils sont de signes contraires. Leur somme est donc nulle. Le rayon minimal du cercle de courbure au point de symétrie définit le col. La courbure permet donc d'avoir des cols de taille arbitrairement petite sans que l'énergie de flexion soit grande.

EXERCICE 4.3. Déterminer l'équation $z(r)$ de la caténoïde

- (3) Intéressons-nous maintenant aux solutions périodiques suivant z . Elles définissent la famille des ONDULOÏDES qui sont les seules surfaces de courbure moyenne constante et non nulle. La figure 3 est une figure de Myelin observée au microscopie[5] pour des vésicules usuelles.

Cherchons les solutions sous la forme $\theta(r)$. Pour les besoins de la cause, nous changeons les notations et posons $R = 1/C$. On vérifie que la solution générale de l'équation (280) dépend d'une constante a arbitraire

$$\sin \theta = \frac{a}{r} + \frac{r}{R} \quad (282)$$

car

$$\frac{d}{dr} \left[r \frac{a}{r} \right] = 0 \quad (283)$$

Pour la suite, il sera intéressant de se reporter à la Fig. (280) qui représente la solution obtenue pour $a = 0.1$ et $R = 1$. L'Eq. (282) est une équation du deuxième degré qui fixe la distance r avec l'axe de symétrie

$$\frac{r^2}{R} - r \sin \theta + a = 0 \quad (284)$$

dont le discriminant est nécessairement positif pour que les deux racines soient réelles.

$$\sin^2 \theta - 4 \frac{a}{R} > 0 \quad (285)$$

Les cols et les ventres de l'onduloïde de la figure sont donnés par les deux solutions de cette équation

$$r_{\pm}(\theta) = \frac{R}{2} \left(\sin \theta \pm \sqrt{\sin^2 \theta - 4a/R} \right) \quad (286)$$

qui se raccordent lorsque θ est à égal à l'une ou l'autre des solutions

$$\theta_1 = (\arcsin(4a/R))^{1/2} \quad (287)$$

$$\theta_2 = \pi - (\arcsin(4a/R))^{1/2} \quad (288)$$

Le rayon du col et le rayon du ventre sont respectivement minimum et maximum pour $\theta = \pi/2$, c'est-à-dire que le rayon du col est supérieur à a , mais tend vers 0 avec a . Pour tracer la solution comme en Fig. 3, on utilise la symétrie de révolution autour de l'axe z . L'eq. (286) donne la distance $r(\theta)$ en fonction de l'angle θ variant sur l'intervalle $[\theta_1, \theta_2]$. Finalement, pour obtenir la surface en représentation paramétrée, il suffit d'utiliser la définition $dz/dr = -\tan \theta$ pour avoir $z(\theta)$. La surface est donnée en coordonnées cylindriques par

$$(r(\theta) \cos \phi, r(\theta) \sin \phi, z(\theta)) \quad (289)$$

où³

$$z_{\pm} = \frac{R}{2} \left[-\cos \theta \pm \int_{\theta_1}^{\theta} du \frac{\sin^2 u}{[\sin^2 u - 4a/R]^{1/2}} \right] \quad (290)$$

Il est intéressant de comparer les variations de l'angle de la normale θ en fonction de r . La figure ci-dessous correspond au cas où le rapport a/R est 0.1. Lorsque r est grand devant a , nous avons

$$\sin \theta \approx \frac{r}{R} \quad (291)$$

C'est-à-dire que les ventres ressemblent à la forme d'une sphère de rayon R . Par contre, lorsque r est petit devant R , nous avons

$$\sin \theta \approx \frac{a}{r} \quad (292)$$

et la forme ressemble donc à celle d'une caténoïde. La surface que nous obtenons est un cylindre ondulant fait d'une succession de creux et de ventres. Dans la limite où $a \rightarrow 0^+$, la forme tend vers un chapelet de sphères dont le rayon est exactement R . Le calcul de la courbure moyenne est donc indépendant de la constante a , bien que les deux courbures en dépendent. Utilisant les définitions (277) et (278), on trouve le long des méridiens et des parallèles

$$C_m = -\frac{a^2}{r} + \frac{1}{R} \quad (293)$$

$$C_p = +\frac{a^2}{r} + \frac{1}{R} \quad (294)$$

3. Il est préférable d'utiliser un logiciel de calcul formel pour évaluer l'intégrale. On trouve le résultat à l'aide des fonctions elliptiques de Jacobi.

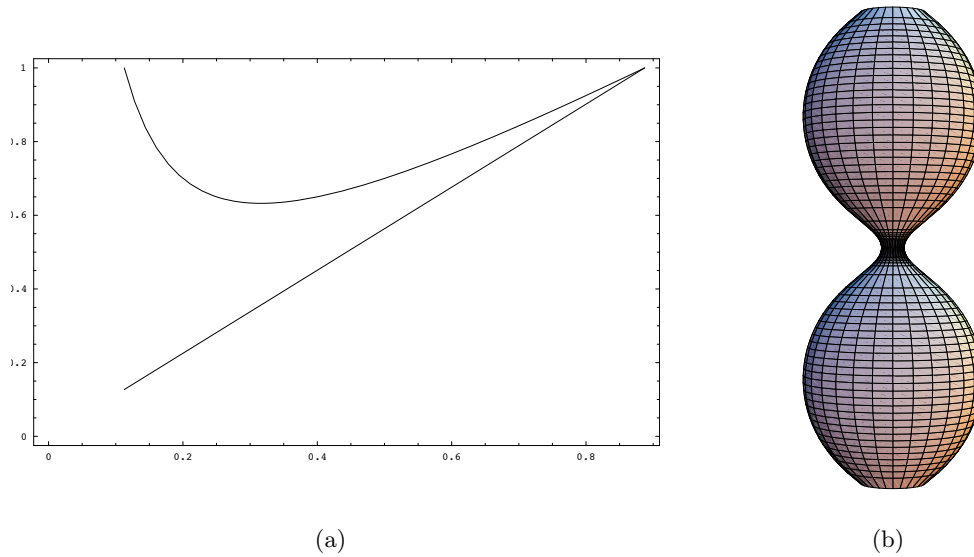


FIG. 10. On a tracé en (a) la fonction $a/x + x/R$ lorsque $a = 0.1$ et $R = 1$. Cette fonction donne le sinus de l'angle entre la normale et l'axe de symétrie (Cf. eq. (282)). Elle atteint la valeur 1 lorsque $\theta = \pi/2$, c'est-à-dire au col et au ventre de la forme qui est tracée en (b).

La demi-somme des deux rayons de courbure est donc constante, mais chacune des courbures est grande et de signe opposé. Dans la limite où a tend vers 0, la forme des ventres approche celle d'une sphère. On a bien $\theta_{1,2} \rightarrow 0, \pi$, lorsque $a \rightarrow 0$.

Il s'agit d'une surface de Delauney dont la génératrice est obtenue par la trace laissée par le foyer d'une ellipse qui roule sans glisser sur un axe de symétrie. Cette famille de solutions illustre l'une des propriétés importante de la courbure. En effet, il est tout à fait possible d'avoir des surfaces « ondulées » dont les cols sont très petits devant toutes les autres dimensions sans que la courbure moyenne ne varie notablement. La classification des surfaces de courbure moyenne nulle ou constante est un problème difficile et l'outil informatique est très utile (cf. paragraphe suivant). Nous voyons ici le rôle essentiel que vont jouer les contraintes dans le choix des solutions. Les conditions sur l'aire totale et la contrainte de volume constant vont, en effet, permettre de lever la dégénérescence des solutions.

EXERCICE 4.4. On doit à Ken Brakke[?] d'avoir mis à la disposition de la communauté un programme numérique permettant d'optimiser des surfaces sous différentes contraintes. Ce programme est disponible à l'adresse suivante :

<http://www.susqu.edu/facstaff/b/brakke/evolver/>. Evolver permet d'optimiser les formes en fonction des forces calculées sur les vertex d'une surface triangularisée par des facettes dont la forme s'ajuste de façon interactive pour que l'évolution de la surface au cours de l'optimisation garde un sens. La forme est calculée de façon itérative en descendant le long d'un profil de potentiel qui peut correspondre soit à une tension de surface, soit à une énergie de flexion.

Les énergies et les contraintes dépendent du problème physique, et il est ici utile de distinguer deux classes de problèmes dont les solutions sont très différentes.

« – Le problème de la CAPILLARITÉ. La forme d'une goutte liquide dépend de la tension de surface. Le volume de la goutte est constant et la forme minimise l'aire de contact entre la phase liquide et la phase vapeur. En l'absence de toute contrainte, comme la présence d'un substrat, la forme de la goutte est sphérique. On retrouve ce résultat à partir de la loi de Laplace qui relie la différence de pression Δp entre l'intérieur et l'extérieur à la tension de

surface σ

$$\Delta p = 2 \frac{\sigma}{R} \quad (295)$$

Comme Δp est constant, le rayon de courbure R est constant et la forme est celle d'un hémisphère.

- « – Le problème des VÉSICULES. L'aire totale de la forme est ici constante, car la membrane phospholipidique ne peut pas être étirée ou comprimée sans coût énergétique exorbitant. La forme d'équilibre minimise une énergie de courbure sous les conditions sur les deux contraintes géométriques d'aire totale et de volumes constants. Ces deux conditions sont déterminées au moment de la formation de la vésicule et sont donc des données du problème. La forme d'équilibre n'est pas une sphère sauf si les conditions de volume et d'aire totale sont bien choisies.

Evolver permet de traiter le deuxième cas. L'expérience numérique consiste à partir d'une forme simple, comme un cube, et à laisser évoluer la forme dans la direction de la normale. Pour optimiser le carré de la courbure moyenne, à volume et à aire totale constants, le fichier d'entrée doit comporter les instructions suivantes

```
#define VV 4*Pi/3 * RV^3          /* corresponding volume */
#define AA 4*Pi*RV^2 * (1+delta)  /* and surface */
QUANTITY stnsq ENERGY method star_perp_sq_mean_curvature global
/* Minimise le carré de la courbure */
QUANTITY the_area FIXED = AA method facet_area global
square_curvature .5 /* Fixe le module de flexion */
Quantity integrated_curvature fixed = xxx global_method mean_curvature_integral
/* Si l'intégrale de la courbure moyenne est aussi fixée (Cf. plus loin ).
parameter Phi = 0 /* Parameter for weight of magnetic energy */
quantity Emag energy method facet_general_integral global
scalar_integrand: Phi/2 * x6^2 / sqrt(x4^2+x5^2+x6^2)
/* Pour que le vecteur normal << préfère >> être parallèle à l'axe z */
...
normal_motion on
set vertex h_zero = xxx /* fixe la courbure spontanée - Cf. plus loin */
```

EXERCICE 4.5. Supposons que nous puissions couvrir la surface d'une vésicule à l'aide de particules paramagnétiques et appliquons un champ H suivant la direction z . On montre alors que l'énergie de la forme de la vésicule comprend à la fois un terme de courbure et un terme proportionnel au produit scalaire $H \cdot \hat{n}$ entre le champ magnétique et la normale \hat{n} .

Pour connaître les formes d'équilibre, nous rajoutons au fichier d'entrée d'Evolver l'énergie

$$-\Phi \int dS H \cdot \hat{n} \quad (296)$$

en suivant les deux lignes commençant avec « Emag ». Pour $\Phi = 0$, la forme d'équilibre est une ellipsoïde oblongue. Pour $\Phi > 0$ le vecteur normal préfère être orienté suivant z et la forme d'équilibre est une ellipsoïde prolata (Cf. Fig. 296).

5. Élasticité de flexion

5.1. Élasticité d'une monocouche. Assimilons une monocouche à un milieu homogène. Nous pouvons le fléchir en appliquant des efforts perpendiculairement aux sections droites terminales. Nous appliquons donc un couple C et nous désirons calculer l'énergie potentielle du milieu lorsque son épaisseur est petite devant son rayon de courbure R .

La déformation de l'angle des sections droite ϕ est proportionnelle au couple C et nous écrivons

$$C = \kappa \frac{1}{R} \quad (297)$$

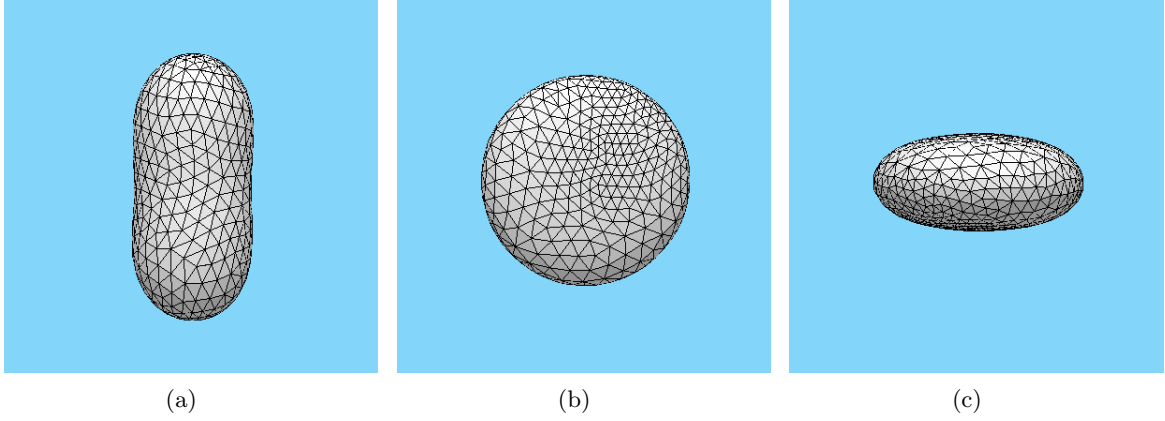


FIG. 11. *Exemple de figure d'équilibre à surface et volume constant. En (a), la forme est une ellipsoïde oblate, alors que les cas (b) et (c) représentent les vues de dessus et de côté d'une ellipsoïde prolata. La forme (a) minimise l'énergie de courbure. Pour obtenir la forme (b), on a rajouté un terme d'énergie magnétique qui couple la normale bn à un champ suivant l'axe z (Cf. Eq. (296)).*

où κ est la constante élastique de flexion⁴. L'épaisseur étant supposée petite devant le rayon de courbure, le produit ϕR donne l'élément d'arc ds

$$\phi R = ds \quad (298)$$

Le travail qu'il faut dépenser pour déformer le système d'un angle ϕ à $\phi + d\phi$ est

$$Cd\phi = \frac{\kappa}{R}d\phi = \frac{\kappa ds}{R}d\left[\frac{1}{R}\right] \quad (299)$$

car la déformation a lieu à élément d'arc ds constant. Nous pouvons donc calculer le travail qu'il faut dépenser pour amener la courbure de 0 à sa valeur finale comme

$$dW = \kappa ds \int_0^{1/R} \frac{1}{R} d\left[\frac{1}{R}\right] = \frac{B}{2} \frac{ds}{R^2} \quad (300)$$

et l'énergie pour une longueur l de la section est

$$W = \frac{\kappa}{2} \int_0^l ds \frac{1}{R^2} \quad (301)$$

Le carré de la courbure apparaît pour des raisons de symétrie. Si la monocouche est plane à l'état naturel, la fléchir dans le sens des ϕ positifs ou ϕ négatifs coûte la même énergie. D'où le carré.

Pour une surface, nous écrirons donc

$$W = \frac{\kappa}{2} \int dS (c_1 + c_2)^2 \quad (302)$$

GÉNÉRALISATION. Cette formule se généralise au cas où le milieu a une courbure naturelle R_0 qui sert alors de référence

$$W = \frac{\kappa}{2} \int_0^l ds \left(\frac{1}{R} - \frac{1}{R_0} \right)^2 \quad (303)$$

et pour une surface nous écrirons

$$W = \frac{\kappa}{2} \int dS (c_1 + c_2 - c_0)^2 \quad (304)$$

⁴. En résistance des matériaux, le produit du module d'Young par le moment d'inertie donne cette constante élastique

REMARQUE. Il est intéressant d'obtenir l'énergie potentielle de flexion (302) à partir d'un développement plus microscopique. Revenons au schéma d'une monocouche avec un volume v par phospholipide. Chaque tête polaire occupe une aire a constante, car les têtes polaires étant chargées, les interactions sont fortes et a ne varie pas à toutes fins pratiques. Nous supposons que le volume v reste constant au cours des déformations. La seule variable qui peut donc s'ajuster au cours de la déformation est la longueur h des chaînes des phospholipides qui passe d'une valeur h_0 dans l'état plan de référence à une valeur $h(H)$ après flexion. Dans l'état plan, nous avons donc

$$v = ah_0 \quad (305)$$

et l'énergie élastique par phospholipide varie peu de telle sorte que nous pouvons supposer une loi harmonique

$$\mathcal{E} = \frac{1}{2}k(c_1 + c_2 - c_0)^2 \quad (306)$$

où k est une constante élastique. Reste à calculer la longueur h après flexion de courbure moyenne H .

Nous considérons deux sphères concentriques de rayon R et $R + h$ et nous calculons le volume délimité par les deux rayons par unité d'aire de la sphère de rayon R

$$\frac{4/3\pi(R+h)^3 - 4/3\pi R^3}{4\pi R^2} = h(1 + hH + o(h^2)) \quad (307)$$

car $H = 1/R$ pour une sphère. Cette formule reste valable pour des surfaces arbitraires à condition que nous puissions négliger les termes d'ordre supérieur en h . Nous trouvons donc le volume par tête polaire en fonction de son développement limité

$$v = ah(1 + hH + o(h^2)) \quad (308)$$

Cette équation permet de calculer h comme la solution positive d'une équation du deuxième degré

$$h = \frac{v}{a} \left(1 - 2H\frac{v}{a} + \dots \right) \quad (309)$$

et utilisant $h_0 = v/a$, nous retrouvons bien que l'énergie par tête polaire est fonction du carré de la courbure

$$\mathcal{E} = 2kh_0^4 H^2 \quad (310)$$

5.2. Élasticité d'une bicouche. Les forces de Van der Waals permettent aux deux monocouches en regard de former une ensemble élastique où chacune des monocouches peut glisser l'une sur l'autre. L'énergie potentielle de flexion de l'ensemble est fonction de l'énergie élastique de chacune des monocouches. Le modèle le plus simple a été introduit par W. Helfrich[?] et P. B. Canham[?]. Il décrit une bicouche à partir d'un hamiltonien de flexion avec une constante élastique κ de l'ordre de 20 à 40 k_BT

$$\mathcal{E} = \frac{\kappa}{2} \int d\mathcal{S} (c_1 + c_2 - c_0)^2 \quad (311)$$

Le terme c_0 est une courbure spontanée qui caractérise un état de référence d'énergie nulle. Son origine physique est moléculaire. En effet, les deux monocouches de la membrane ne sont pas nécessairement symétriques et leur composition chimique peut être différente. Cette asymétrie d'origine chimique est ici traduite dans un formalisme où la symétrie entre l'extérieur et l'intérieur de la vésicule est BRISÉE par H_0 , car l'énergie potentielle n'est pas invariante lorsque le signe de la courbure est inversé. Par exemple, les phospholipides de type PE (voir Fig. 2) sont coniques et préfèrent une courbure négative.

REMARQUE. Lorsque la courbure spontanée H_0 est nulle, l'énergie de flexion est invariante d'échelle. En effet, une sphère de rayon R a une énergie de flexion $2\pi\kappa$ quelque soit son rayon. Il s'agit d'un effet caractéristique de la géométrie bi-dimensionnelle des surfaces. Pour un fil 1-d, l'énergie de flexion du chapitre précédent dépend de la longueur de fil.

PROPRIÉTÉ 5.1. *Si nous négligeons les fluctuations thermiques, la forme d'une vésicule résulte de la minimisation d'une énergie potentielle élastique sous un ensemble de contraintes. Le modèle le plus simple revient à chercher les formes d'équilibre qui minimise l'énergie de Canham-Helfrich (311)*

sous les contraintes de volume total \mathcal{V} et de surface totale \mathcal{S} constants. Pour chaque valeur du volume et de la surface, il existe différentes familles de solutions qui minimisent l'énergie.

La sphère étant la forme qui minimise la surface à volume donné, il est naturel d'introduire un paramètre qui caractérise le dégonflement de la vésicule. Définissons le volume réduit Δ comme un paramètre sans dimension

$$\Delta = 6\pi^{1/2} \frac{V}{S} \quad (312)$$

On vérifie facilement que $\Delta = 1$ pour une sphère. Pour toutes les autres formes d'équilibre, $\Delta < 1$ et Δ sera d'autant plus petit que la forme d'équilibre sera dégonflée.

PROPRIÉTÉ 5.2. *L'énergie de flexion ne prend pas en compte la nature bilame de la bicouche. Le paramètre de courbure spontanée traduit une asymétrie moléculaire entre les deux monocouches, mais il est nécessaire d'introduire une élasticité différentielle entre les deux monocouches[?] afin de traduire les effets bilame*

Introduisons une différence d'aires entre l'extrados et l'intrados

$$\Delta A = \int d\mathcal{S} (\phi_+ - \phi_-) \quad (313)$$

où ϕ_+ et ϕ_- sont les fractions de surface rapportées à la surface neutre occupées par les phospholipides de l'extrados et de l'intrados. Dans un état parfaitement relaxé, $\Delta A = \Delta A_0$ et le paramètre ΔA_0 traduit la tendance naturelle à être courbé dans le sens convexe ou concave suivant le nombre de phospholipides. Le modèle A.D.E. suppose que ΔA n'est pas exactement ΔA_0 , mais qu'il peut s'ajuster à la forme. Dans ce cas, l'énergie potentielle dont la minimisation donne les familles de forme d'équilibre n'est pas la fonctionnelle (311), mais la suivante

$$\mathcal{E}_{ADE} = \frac{\kappa}{2} \int d\mathcal{S} (c_1 + c_2 - c_0)^2 + \frac{\pi\bar{\kappa}}{Ad^2} (\Delta A - \Delta A_0)^2 \quad (314)$$

où $\bar{\kappa}$ est un module élastique de même ordre de grandeur que le module de flexion κ . Dans la littérature, ce modèle est appelé modèle A.D.E. pour « area differential expansivity ».

La courbure spontanée c_0 et la différence d'aire relaxée ΔA_0 jouent toutes les deux dans le même sens. Lorsqu'elles sont toutes les deux positives, le minimum d'énergie potentielle est une sphère dont le rayon R s'ajuste en fonction de l'un ou l'autre terme. Suivant le cas

$$\frac{1}{R} = \frac{c_0}{2} \quad (315)$$

ou

$$\Delta A_0 = d \int d\mathcal{S} (c_1 + c_2) = 8\pi R d \quad (316)$$

Pour avoir une idée des ordres de grandeurs, développons l'énergie potentielle A.D.E. À un terme constant près proportionnel à la surface

$$\mathcal{E}_{ADE} = \frac{\kappa}{2} \left[\int d\mathcal{S} (c_1 + c_2)^2 + \frac{\alpha\pi}{A} [(c_1 + c_2)]^2 - \left(c_0 + \frac{\alpha\pi}{Ad} \Delta A_0 \right) \int d\mathcal{S} (c_1 + c_2) \right] \quad (317)$$

où $\alpha = \bar{\kappa}/\kappa$ est une constante de l'ordre de l'unité. On constate donc que la courbure spontanée n'apparaît que dans la combinaison

$$c_0 + \frac{\alpha\pi}{Ad} \Delta A_0 \quad (318)$$

ce qui permet de définir une différence d'aire effective

$$\frac{\Delta \bar{A}_0}{A} = \frac{\Delta A_0}{A} + \frac{c_0 d}{\pi \alpha} \quad (319)$$

CONCLUSION : l'une ou l'autre des équations (318) ou (319) permet de calculer une différence d'aire en fonction d'une courbure spontanée et vice et versa. À titre d'exemple, on peut facilement calculer qu'un accroissement d'aire relative de 1 % correspond à une courbure spontanée d'environ $3 \mu\text{m}^{-1}$, ce qui est un effet très important à l'échelle d'une vésicule de quelques dizaines de micromètres. L'amplification

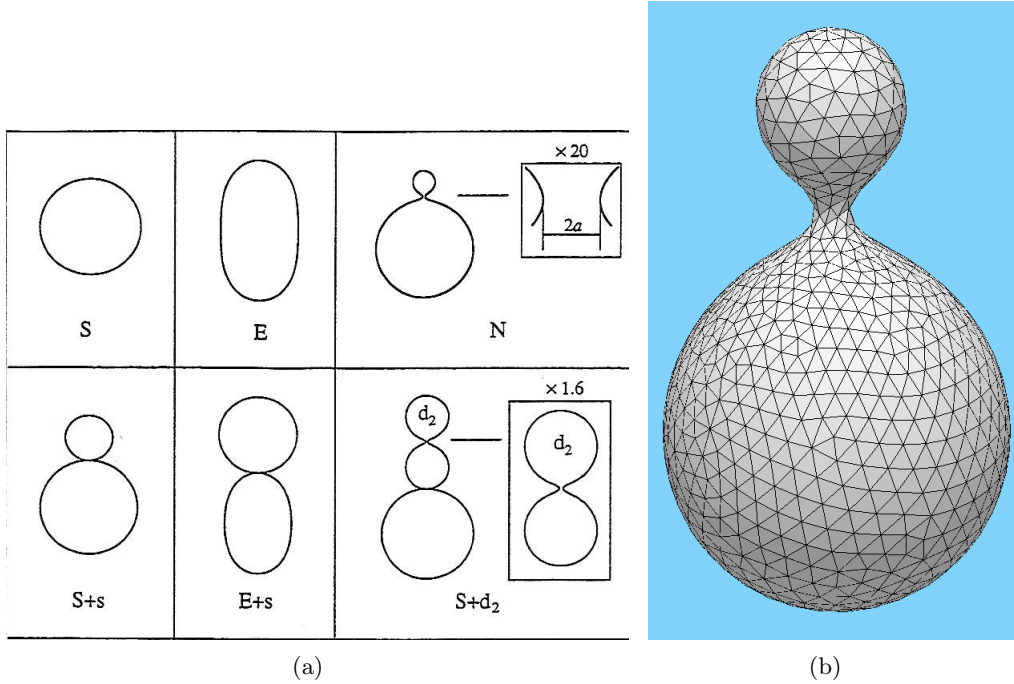


FIG. 12. En (a), évolution des formes dans le modèle le plus simple de courbure spontanée. En augmentant l'aire de la sphère tout maintenant son volume constant, on obtient une forme en ellipsoïde. Lorsque l'excès d'aire est suffisant, le système minimise son énergie de courbure en créant un bourgeon de taille R_0 fixée par la courbure spontanée. En (b), forme d'équilibre au voisinage de la bifurcation. Les deux sphères ne sont pas parfaitement en osculation. Cette forme a été obtenue avec Evolver. La courbure spontanée c_0 est ajustée de telle sorte que les rayons des deux sphères diffèrent peu de la condition d'osculation (Cf. condition (324)).

de la différence d'aire relative entre les deux monocouches est due à la présence du facteur $1/d$ dans l'équation (318). Cette différence d'aire peut être changée en variant, par exemple, les conditions salines de la solution qui écrantent l'énergie électrostatique entre les têtes polaires. De son côté, le terme de courbure spontané est présent dès que la composition chimique du feuillet externe diffère de celle du feuillet interne. C'est ce qui est habituellement le cas dans les membranes biologiques.

5.3. Bourgeonnement - Osculation. La forme d'une vésicule optimise une énergie de courbure sous un ensemble de contraintes. Contentons-nous ici de travailler dans le modèle le plus simple d'une courbure spontanée c_0 dont l'ordre de grandeur est choisi de telle sorte que $1/c_0$ est inférieur au rayon caractéristique de la vésicule.

Il est possible de définir un coefficient de dilatation thermique à volume constant pour une membrane :

$$\beta = \frac{1}{A_0} \frac{dA}{dT} \quad (320)$$

dont la valeur, par exemple, pour SOPC est approximativement $2.7 \cdot 10^{-3} K^{-1}$ [?]. En disposant d'une rampe thermique, nous pouvons jouer sur le coefficient d'expansion thermique de la membrane phospholipidique et augmenter l'aire de la vésicule tout en maintenant son volume constant. Que se passe-t-il? Lorsque l'excès de surface est faible, c'est-à-dire Δ proche de 1 par valeur inférieure, la forme est une ellipsoïde oblongue. Son aire est alors donnée par $4\pi R_0^2 (1 + \Delta)$ où R_0 fixe le volume de référence $4/3\pi R_0^3$ qui reste invariant au fur et à mesure que la température est augmentée. La forme prise par la vésicule au fur et à mesure que l'aire croît est le problème qui nous intéresse ici.

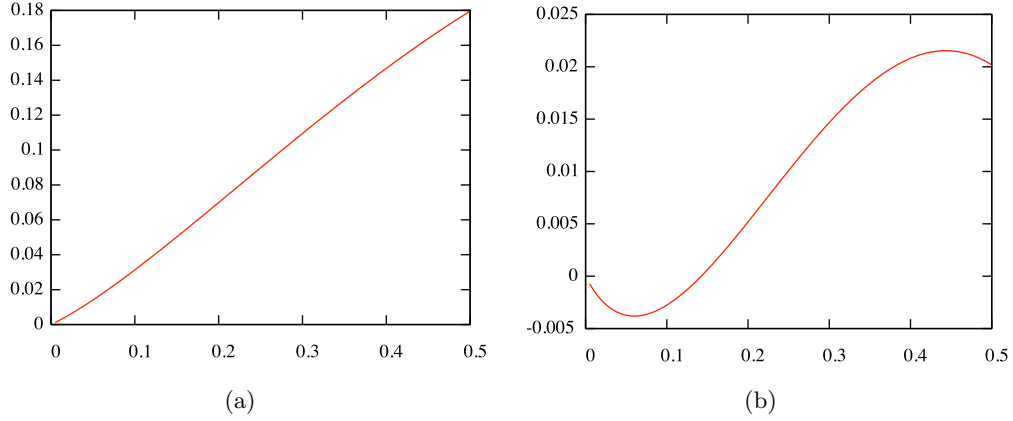


FIG. 13. *Forme de la courbe d'énergie $E(a)$ donnée par l'équation (322) dans le cas (a) où le coefficient du terme linéaire est positif et (b) négatif. Dans le cas (b), le minimum est atteint pour une valeur finie de a .*

L'existence d'une courbure spontanée fixée par les conditions de préparation physico-chimiques est ici cruciale. Celle-ci fixe en effet un rayon caractéristique R_0 donné par $R_0 = 2/c_0$. Une sphère de rayon R_0 est en fait un minimum absolu d'énergie, car son énergie est nulle :

$$E = \frac{\kappa}{2} \int dS \left(\frac{2}{R_0} - c_0 \right)^2 = 0 \quad (321)$$

Nous pouvons ainsi « rajouter » à une vésicule-mère un bourgeon sphérique de rayon R_0 sans coût d'énergie à condition que l'aire totale de la vésicule soit suffisante, c'est-à-dire que l'excès de surface Δ soit suffisamment petit pour permettre des déformations de forme de taille caractéristique R_0 . Ce raisonnement géométrique simple permet de comprendre la nature du problème des changements de forme des vésicules, mais il ne permet pas de définir avec précision l'évolution des formes au voisinage des bifurcations.

La figure 12 est un minimum d'énergie de flexion lorsque l'excès d'aire est suffisant pour s'approcher de la bifurcation de bourgeonnement où les deux formes sont en parfaite osculation. Au voisinage de cette bifurcation, les deux sphères sont connectées par un col de taille a . Le point de bifurcation est donné par $a = 0$ où les deux formes peuvent être considérées en osculation du point de vue de la géométrie. La taille du col est en fait fixée au niveau moléculaire et nous considérerons ici que les deux vésicules ne sont pas détachées. La topologie de l'objet est donc toujours celle d'une sphère et l'intégrale de la courbure gaussienne est constante.

Nous pouvons nous intéresser à la forme du col qui rappelle celle d'une surface de courbure constante. Lorsque l'excès d'aire croît, le col se referme progressivement et les deux sphères sont en parfaite osculation.

Notons a le rayon du col et $R_{1,2}$ les rayons des deux sphères lorsque $a = 0$. Dans la limite où $a \rightarrow 0$, on peut calculer l'énergie de courbure en fonction de a [?]

$$E(a) = E(a=0) + 4\pi\kappa a \left(c_0 - \frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right) - 2\pi \left(\frac{1}{R_1^2} + \frac{1}{R_2^2} \right) a^2 \ln a + \mathcal{O}(a^2) \quad (322)$$

Par conséquent, l'énergie s'annule avec a qui joue ici le rôle d'un paramètre d'ordre dans une théorie effective de Landau. Le deuxième terme étant toujours positif, tout est dans le signe du coefficient du terme linéaire en a , terme qui est dominant dans la limite $a \rightarrow 0$ (Cf. Fig. 13(a)). Si celui-ci est positif, le minimum d'énergie est obtenu pour $a = 0$. Si celui-ci est négatif, le minimum d'énergie est obtenu

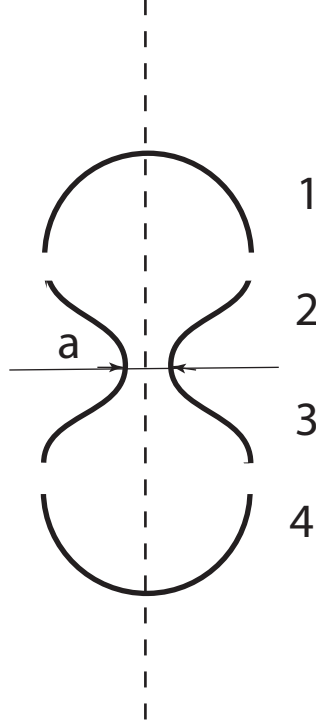


FIG. 14. Schéma de la forme en haltère utilisée pour démontrer la condition d'osculation (324). Les parties 1 et 4 sont des hémisphères de rayon $R(a)$. Les parties 2 et 3 sont des surfaces à courbure constante. Le rayon du col est fixé à a . Les condition de surface et de volume déterminent la $R(a)$ en fonction de a .

pour une valeur de a donnée par l'équation de minimisation de $E(a)$ considérée comme fonction de a :

$$\frac{dE}{da} = 0 \quad (323)$$

Ce critère sur le signe du terme linéaire fixe donc la condition d'osculation sur le rayon des deux sphères dans la limite $a \rightarrow 0$:

$$\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} - c_0 = 0 \quad (324)$$

REMARQUE. La condition d'osculation (324) eut être démontrée utilisant la paramétrisation suivante. Pour simplifier l'algèbre, nous considérons le cas où les deux sphères en osculation ont même rayon $R(a = 0)$. La forme est celle de l'haltère de la figure 5.3 et nous la divisons en quatre parties :

- (1) les deux pôles 1 et 4 de l'haltère sont deux hémisphères de rayon R ;
- (2) les cols de 2 et 3 sont des surfaces à courbure constante où l'angle de la normale avec l'axe de symétrie est paramétrisée par

$$\sin \theta = \frac{1}{R+a} \left(r + \frac{Ra}{r} \right) \quad (325)$$

L'angle θ est donc continu aux points où $r = R$ avec $\theta = \pi/2$.

Le calcul des aires et des volumes est simple dans son principe. En s'aidant d'un logiciel de calcul formel, le développement en fonction de a de l'aire du volume conduit aux expressions suivantes :

$$\begin{aligned} 2\mathcal{S}_1 + 2\mathcal{S}_2 &= 8\pi R^2 + 4\pi a R^2 + \mathcal{O}(a^2 \ln(a)) \\ 2\mathcal{V}_1 + 2\mathcal{V}_2 &= \frac{8}{3}\pi R^3 + 4\pi a R^2 + \mathcal{O}(a^2) \end{aligned} \quad (326)$$

car la forme est symétrique et les parties 1 et 4, ainsi que 2 et 3, sont équivalentes. La surface étant partout une surface à courbure constante, le calcul de l'énergie de courbure est simple et, là encore, il suffit de se limiter aux termes d'ordre dominant. Puisque :

$$\begin{aligned} E_1(R, a) &= \pi\kappa (2 - C_0(R + a))^2 \\ E_2(R, a) &= \frac{\kappa}{2} \left(\frac{2}{R + a} - c_0 \right)^2 \mathcal{S}_2 \end{aligned} \quad (327)$$

on trouve enfin :

$$\begin{aligned} E(R, a) &= 2E_1(R, a) + 2E_2(R, a) \\ &= 4\pi\kappa (2 - Rc_0)^2 + 2\pi\kappa a c_0 \left(Rc_0 - \frac{4}{Rc_0} \right) + \mathcal{O}(a^2 \ln(a/R)) \end{aligned} \quad (328)$$

Exprimons maintenant la conservation du volume en calculant R en fonction de a et exigeons que le volume total soit celui des deux sphères en osculation de rayon $R(a = 0)$. Écrivons $R(a) = R(a = 0) + \delta R$, où δR est d'ordre a . Utilisant (326)

$$3R(a = 0)^2 \delta R + 3aR(a = 0)^2 = R(a = 0)^3 \quad (329)$$

on trouve la condition $\delta R = -a$. Nous pouvons alors calculer l'énergie en fonction de rayon du col a à partir de l'expression de l'énergie (328) où R est remplacé par $R(a = 0) + \delta R$:

$$E(a) = E(a = 0) + 4\pi\kappa \left(c_0 - \frac{2}{R(a = 0)} \right) \quad (330)$$

qui est bien le résultat de l'équation (322) lorsque nous nous limitons au terme d'ordre le plus bas et lorsque les deux sphères ont même rayon $R_1 = R_2 = R(a = 0)$.

5.4. Transitions de phase et forme des vésicules.

5.5. Le problème de la forme des globules rouges. Dans des conditions physiologiques, la forme normale d'un globule rouge est un discocyte biconcave d'environ $8 \mu m$ de diamètre. On sait que de nombreux agents, molécules amphipathiques⁵ anioniques ou cationiques, différentes salinités, des variations de pH, ou un appauvrissement des stocks d'ATP, modifient de façon réversible leur forme.

Les cellules rouges, ou ERYTHROCYTES, sont des membranes composites comprenant une membrane phospholipidique, dont la composition chimique est complexe. Son module de courbure varie fortement en fonction de cette composition. Un squelette de spectrine vient s'ancrer de façon spécifique à cette membrane. La spectrine est une protéine flexible d'environ $100 nm$ qui forme un réseau triangulaire en s'associant avec de l'actine. La membrane adhère au réseau de spectrine par des protéines spécifiques, et il est probable que la force d'adhérence entre les deux est régulée de façon dynamique par un jeu de phosphorylation-dephosphorylation. Un appauvrissement en ATP conduit, en effet, à une plus grande rigidité de la membrane.

L'élasticité de cette membrane composite est donc caractérisée par les trois modes de la théorie élastique des coques. La membrane, elle-même, donne la résistance à la flexion. Le cytosquelette de spectrine résiste au cisaillement et à la compression. Les valeurs des modules élastiques du réseau de spectrine sont remarquables, car la résistance à la compression est beaucoup plus importante que la résistance au cisaillement. Les cinq ordres de grandeur entre les deux modules montrent que le cytosquelette de spectrine est un système très fragile sur lequel les mesures de micro-mécaniques sont en fait délicates.

5. Se dit d'une molécule qui contient une région polaire et une région non-polaire

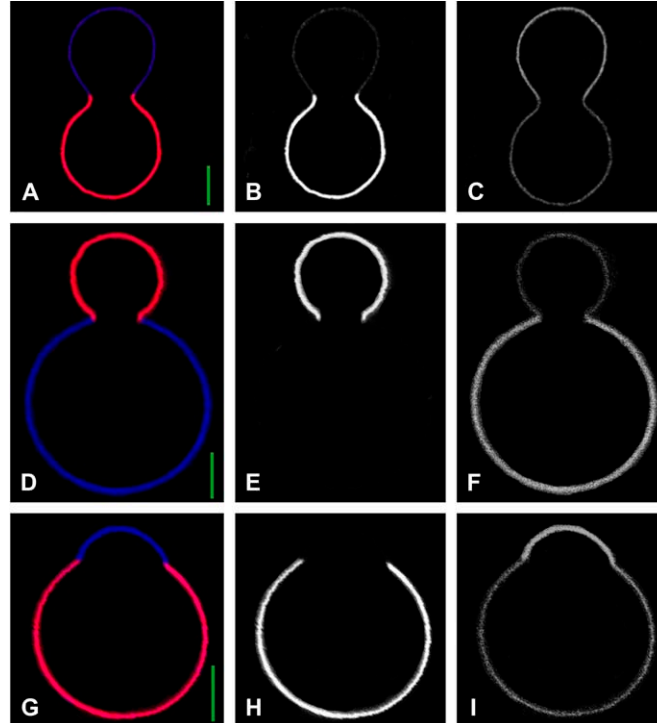


FIG. 15. *Imagerie bi-photonique d'une coexistence de phase entre un phase liquide ordonnée et une phase liquide désordonnée dans la membrane d'une vésicule. Il s'agit en fait d'un mélange ternaire de deux types de phospholipides dont les chaînes ont des longueurs différentes avec du cholestérol. Les domaines des deux phases sont imagés à l'aide de chromophores qui ont des affinités très différentes pour les deux phases. Les 3 vésicules correspondent à des fractions d'aire occupées par les deux phases différentes. Les colonnes 2 et 3 sont des expériences où seul l'un des deux domaines est imagé. D'après[1] .*

TAB. 2. *Valeur des constantes élastiques pour une cellule rouge dans des condition physiologiques.*

	Cisaillement dyn/cm	Compression dyn/cm
Polyéthylène	$3 \cdot 10^2$	$5 \cdot 10^3$
Erythrocyte	$6 \cdot 10^{-3}$	10^3

Ces coefficients élastiques ont récemment été mesurés avec précision. Dans l'expérience de référence [?], on « colle » des billes à un globule. Chaque bille est ensuite piégée dans une pince optique et elle ensuite utilisée comme poignées pour tirer sur la membrane. Pour mesurer les constantes élastique du cytosquelette de spectrine, on dissous la membrane à l'aide d'un détergent. Une fois l'appareil calibré, on mesure à la fois les forces et les déformations, ce qui permet de remonter aux coefficients élastiques de cisaillement μ_s et de compression μ_c dans le repère où le tenseur des efforts $[\sigma]$ est diagonal

$$\begin{aligned}
 \sigma_{xx} &= \mu_c (u_{xx} + u_{yy}) + \mu_s (u_{xx} - u_{yy}) \\
 \sigma_{yy} &= \mu_c (u_{xx} + u_{yy}) - \mu_s (u_{xx} - u_{yy}) \\
 \sigma_{xy} &= 2\mu_c u_{xy} = 0
 \end{aligned} \tag{331}$$

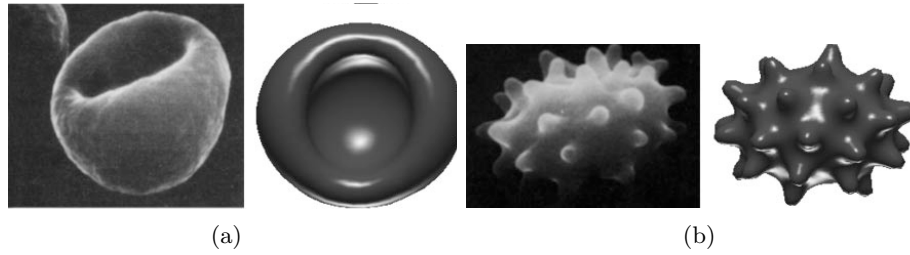


FIG. 16. La figure (a) présente un globule rouge dont la forme est un stomatocyte. Cette forme est un minimum de l'énergie de courbure lorsque $\Delta A_0 < 0$. La forme (b) est une forme en echinocyte. Cette forme n'est pas un minimum de l'énergie de courbure seule, car la forme des spicules est déterminée par les efforts élastiques du réseau de spectrine. D'après la référence [13].

La valeur très faible du coefficient de cisaillement explique pourquoi les globules rouges sont si déformables. Comme pour les vésicules, leur surface est rugueuse en raison des fluctuations thermiques associées aux modes de flexion [?] et ce phénomène de scintillement est tout à fait visible au microscope.

Dans le cas où les déformations sont faibles, nous négligeons l'élasticité du réseau de spectrine. La forme d'un globule rouge est alors déterminée par une combinaison des deux paramètres du modèle A.D.E., la courbure spontanée c_0 et une différence d'aire ΔA_0 . Incorporer des phospholipides exogènes dans la bicouche varie ce dernier paramètre et provoque des changements de forme. En effet, l'addition de nouveaux phospholipides ne se répartie pas uniformément entre les deux monocouches, car le mécanisme de « flip-flop » n'est pas un mécanisme passif qui permet d'équilibrer la différence d'aire entre les deux monocouches. L'addition de cholestérol qui préfère la monocouche externe accroît donc la différence d'aire et conduit à une valeur $\Delta A_0 > 0$. Un appauvrissement en cholestérol aura un effet contraire avec $\Delta A_0 < 0$. Des effets analogues peuvent être obtenus avec des phospholipides chargés. Pour des raisons électrostatiques, les cations s'enchaîneront de façon préférentielle dans la monocouche externe, alors que la monocouche interne incorporera des composés anioniques.

Ces changements de forme sont observés dans les laboratoires. Décroître l'aire du feuillet interne par rapport à celle du feuillet externe donne une forme de type stomatocyte (Cf. Fig (16)). D'un autre côté, accroître l'aire du feuillet externe par rapport à celle du feuillet interne favorise les courbures positives. Les formes observées sont alors du type echinocyte avec des spicules régulièrement espacées sur la sphère mère. De telles formes ne peuvent être expliquées dans le cadre des modèles de membrane.

Inclure une courbure spontanée positive ou une différence d'aire suffisamment grande conduit des formes d'énergie minimale semblable à la Fig. 5.5 (a). La sphère-mère est décorée par des bourgeons sphériques. En raison de la courbure spontanée effective, ils ont une énergie nulle. Dans un modèle de membrane, la taille de chaque col connectant une sphérule à la sphère-mère est fixée par une coupure microscopique de taille moléculaire. Comme le col est une surface presque minimale, son énergie de courbure est presque nulle. Cette propriété n'est en fait vérifiée que parce que les membranes sont fluides. L'énergie élastique stockée dans les modes de cisaillement est donc nulle, car les phospholipides sont capables de diffuser dans le plan de la membrane. Dans le cas d'un globule rouge, le réseau de spectrine ancré à la membrane plasmique est solide : il stocke une énergie de cisaillement qui résiste au pincement du col lorsque celui-ci se referme. Cette résistance revient à appliquer une pression vers l'extérieur qui tend à évaser le col au niveau de la sphère mère.

Pour être plus précis, le rapport du coefficient de flexion sur le module élastique de courbure définit une échelle de longueur caractéristique de l'ordre du cinquième de nano-mètre :

$$\Lambda = \sqrt{\frac{\kappa}{\mu}} \approx 0.28 \text{ nm} \quad (332)$$

qui fixe la taille caractéristique d'une spicule ou, si l'on veut, leur densité.

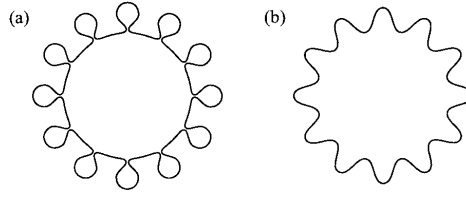


FIG. 17. *Formes de minimum d'énergie lorsque la courbure spontanée effective est positive. La figure (a) correspond à l'énergie de courbure. La sphère est décorée par des bourgeons de forme sphérique. En (b), les auteurs de la référence [15] ont tenu compte de l'énergie élastique du cytosquelette de spectrine qui résiste à la fermeture du col de bourgeons. La forme calculée donne alors des spicules.*

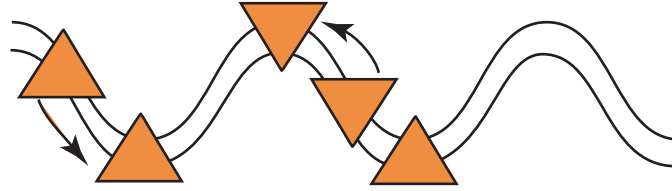


FIG. 18. *Schéma de protéines asymétriques enchâssées dans la bicouche lipidique. Celles-ci sont représentées sous une forme conique afin de souligner qu'elle préfèrent des courbures positives ou négatives suivant le sens de la flèche.*

5.6. Couplage courbure - impuretés. L'un des aspects intéressant des membranes est le couplage entre la forme d'équilibre et la concentration des différentes espèces chimiques qui peuvent diffuser sur les deux feuillets de la bicouche.

Nous considérons ici le cas où protéines asymétriques sont enchâssés dans la membrane. Celles-ci sont représentées en Fig. 5.6 comme des cônes tronqués et, suivant leur orientation, elles favorisent des courbures de signe opposé.

Il est préférable de distinguer concentration totale de protéines pointant dans la direction \uparrow ou \downarrow

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \phi_{\uparrow}(\mathbf{r}, t) + \phi_{\downarrow}(\mathbf{r}, t) \quad (333)$$

de la concentration vectorielle

$$\psi(\mathbf{r}, t) = \phi_{\uparrow}(\mathbf{r}, t) - \phi_{\downarrow}(\mathbf{r}, t) \quad (334)$$

dont le signe change en inversant l'orientation de la normale. Les impuretés pouvant diffuser, leur concentration dépend de la position \mathbf{r} et on notera ϕ_0 et ψ_0 les valeurs moyennes prises sur la vésicule dans son ensemble. Dans la représentation de Monge, la position de la membrane est représentée par la côte $h(\mathbf{r})$. Comme la géométrie bidimensionnelle ne fait ici que compliquer l'écriture, nous nous contenterons d'écrire x pour \mathbf{r} .

Afin de décrire le couplage entre la courbure et les impuretés, nous écrivons le hamiltonien comme un développement de Taylor à l'ordre le plus bas en fonction des trois variables h, ϕ, ψ . Dans l'esprit d'une théorie de Landau, le Hamiltonien le plus général doit respecter les symétries du problème. Changer l'orientation de la normale ne change rien aux propriétés physiques, mais elle change le signe

de $h(x,t)$ et celui de $\psi(x,t)$. En d'autres mots, le Hamiltonien doit être invariant sous la substitution

$$(h, \phi, \psi) \rightarrow (-h, \phi, -\psi) \quad (335)$$

et les termes en $\phi \nabla h$ ou $\phi \Delta h$ sont donc proscrits, car ils ne respectent pas cette symétrie. Écrivons

$$\mathcal{H} = \frac{1}{2} \int dx \left[\kappa (\Delta h)^2 + \sigma (\nabla h)^2 + \chi (\psi - \psi_0)^2 - 2\Xi \psi \Delta h \right] \quad (336)$$

où le premier terme est la courbure, le deuxième est la tension de surface, où le troisième pénalise tout écart de $\psi(x,t)$ par rapport à sa valeur moyenne et où, enfin, le quatrième est là, car aucune symétrie n'implique que Ξ soit nul. Les termes en ϕ sont absents, car ils ne jouent aucun rôle à cet ordre⁶

En raison de la diffusion des espèces chimiques, la concentration vectorielle $\psi(x,t)$ s'ajuste à la courbure. Minimisant par rapport à ψ , on trouve que la concentration vectorielle « suit » ∇h comme :

$$\psi_e(x,t) = \psi_0 + \frac{\Xi}{\chi} \Delta h \quad (337)$$

car les protéines vont diffuser sur la membrane afin d'adapter la courbure à leur asymétrie intrinsèque. Ce mécanisme peut conduire à une instabilité de la forme de la membrane. Utilisant la solution $\psi_e(x,t)$ que nous venons de trouver, nous pouvons la substituer dans le Hamiltonien (??) avec une constante de flexion effective κ_e

$$\kappa_e = \kappa - 2 \frac{\Xi^2}{\chi} \quad (338)$$

qui peut donc être négative si Ξ est suffisamment grand. Une constante de flexion négative est évidemment le signe d'une instabilité mécanique où la membrane « pousse des pointes » afin de s'adapter à la courbure induite par les protéines.

5.7. Point de vue thermodynamique. Pour fixer les idées, il est utile d'explicitier des différents termes d'énergie potentielle dans le formalisme la physique statistique. Nous suivons ici la référence [?]. Nous considérons que l'énergie libre d'Helmholtz est uniquement fonction de la densité de masse ρ . Soit $f(\rho)$ la densité d'énergie libre locale. Le nombre de phospholipides est fixe et le système minimise

$$G = \int d\mathcal{S} [f(\rho) - \mu\rho] \quad (339)$$

À l'équilibre, le système ajuste sa densité à $\rho = \rho_0$ solution de

$$\frac{\partial f}{\partial \rho} = \mu \quad (340)$$

Pour étudier les fluctuations au voisinage de l'équilibre, nous pouvons développer l'énergie en puissance de $\rho - \rho_0$. Le premier ordre est nécessairement nul, car c'est la condition d'équilibre en ρ_0 nous poussons au deuxième

$$G = \sigma \int d\mathcal{S} + \frac{1}{2} \chi_0^{-1} \int d\mathcal{S} \delta(\rho)^2 \quad (341)$$

Par définition, le coefficient σ du premier terme est appelé tension de surface. Il est obtenu à partir de valeur à l'équilibre

$$\sigma = f(\rho_0) - \mu\rho_0 \quad (342)$$

La pression bi-dimensionnelle dans le plan normal à la membrane est définie à partir de la condition thermodynamique

$$p(\rho) = - \left[f(\rho) - \rho \frac{\partial f}{\partial \rho} \right] \quad (343)$$

Elle correspond aux efforts mécaniques qu'il faut appliquer sur une section droite pour maintenir la membrane en équilibre mécanique. À l'équilibre, $\rho = \rho_0$ et comme $\frac{\partial f}{\partial \rho} = \mu$ pour $\rho = \rho_0$, $p = -\sigma(\rho_0)$. Au

6. Le champ ϕ n'étant pas couplé à h , la minimisation de l'énergie par rapport à ϕ est indépendante de celle par rapport à h où à ψ . On peut donc l'ignorer.

voisinage de l'équilibre, on retrouve que la pression s'ajuste aux écarts de concentration par rapport à ρ_0 .

$$p(\rho) = -\sigma - \rho_0 \chi_0^{-1} \delta \rho \quad (344)$$

Si la membrane n'est pas soumise à des efforts extérieurs, on parle de membrane libre. Le système ajuste la densité de telle sorte que l'énergie libre d'Helmoltz soit minimum et nous avons

$$\frac{\delta G}{\delta \rho} = 0 \quad (345)$$

Dans ce cas, la tension de surface σ est strictement nulle $\sigma = 0$. Si la densité est libre de varier autour de sa valeur d'équilibre, la tension de surface mesure la capacité d'étirer la membrane à température nulle

$$\sigma = \rho_0 \chi_0^{-1} \delta \rho = \chi \frac{\Delta A}{A} \quad (346)$$

où χ est le module de compressibilité par unité de surface. Les tensions de lyse des membranes usuelles sont très faibles et elle sont pour ordre de grandeur quelques dyn cm^{-1} ⁷.

L'énergie potentielle totale s'obtient en additionnant G au coût mécanique de flexion qu'il est nécessaire de dépenser pour déformer la membrane. Dans le cas où nous prenons l'énergie libre de Canham-Helfrich

$$W = G + \frac{1}{2} \kappa \int dS (H - H_0)^2 \quad (347)$$

Dans les membranes, la constante de compressibilité est très grande et la densité de masse, ou l'aire par tête polaire, ne varie pratiquement pas. Les termes d'étirement de la membrane seront alors négligés par la suite devant les termes de flexion et nous supposons que la forme des vésicules est obtenue à aire totale constante.

TAB. 3. Valeurs des constantes élastiques caractéristiques de compressibilité (χ), de cisaillement (μ) et de flexion (κ).

Système	χ en $J.m^2$	μ en $J.m^2$	κ en J
Globule rouge	10^{-5}	10^{-5}	$30 \cdot 10^{-20}$
Bicouches lipidiques	10^{-1}	0	$30 \cdot 10^{-20}$
Acier	100	10^2	10^{-15}

REMARQUE. La définition de la courbure en géométrie différentielle est un tenseur à deux dimensions qui décrit comment varie la normale à la surface lorsqu'on parcourt le voisinage d'un point de la surface. Pour un tenseur arbitraire, on peut construire deux quantités qui ne dépendent pas du système de coordonnées utilisé. La courbure moyenne est le premier invariant et elle correspond à la trace de ce tenseur. Le deuxième invariant est la courbure gaussienne que l'on construit à partir du déterminant. A priori, il faudrait tenir compte d'un terme élastique supplémentaire où apparaît le produit des deux rayons de courbure

$$\kappa_g \int dS \frac{1}{R_1 R_2} \quad (348)$$

Pour une surface fermée, c'est-à-dire sans bord, l'intégrale ne dépend que de la topologie et non de la forme exacte. Une sphère ou une ellipsoïde donnent exactement le même résultat, mais l'intégrale est différente si on se place sur un tore à un trou, voire sur un tore à deux trous comme un bouton. Le théorème de Gauss-Bonnet montre en effet

$$\int dS \frac{1}{R_1 R_2} = 4\pi (1 - g) \quad (349)$$

où g est le nombre de trou. Nous nous intéresserons aux surfaces de topologie fixée, car il est extrêmement difficile aux vésicule de la changer une fois qu'elle ont été assemblées. Dans chaque famille, ce terme est constant et nous pouvons l'ignorer.

⁷ 1 dyn est égal à 10^5 N. Les tensions de Lyse sont donc typiquement de l'ordre de la dizaine de mN par nano-mètre.

6. Membranes fluctuantes

6.1. Modes de fluctuation d'une membrane presque plane. Nous désirons étudier l'effet des fluctuations thermiques sur la forme des membranes. Dans un premier temps, nous ignorons la viscosité du fluide et nous nous limiterons aux fluctuations simples de flexion d'une membrane symétrique sans courbure spontanée ($H_0 = 0$).

La géométrie sphérique des vésicules rend les calculs difficiles, mais beaucoup d'effets observables peuvent être étudiés dans une géométrie presque plane où un point de la membrane peut être représenté par sa côte $h(x,y)$ par rapport au plan de référence de coordonnées (x,y)

$$(x,y) \rightarrow ((x,y,h(x,y))) \quad (350)$$

ce qui permet de calculer les deux vecteurs tangents dans les directions $\hat{\mathbf{u}}_x$ et $\hat{\mathbf{u}}_y$ comme

$$t_x = \left(1, 0, \frac{\partial h}{\partial x}\right) \quad (351)$$

$$t_y = \left(0, 1, \frac{\partial h}{\partial y}\right) \quad (352)$$

L'élément de surface élémentaire est donc fonction du gradient si les fluctuations sont suffisamment douces

$$d\mathcal{S} = \left[1 + (\nabla h)^2\right]^{1/2} dx dy \approx \left[1 + \frac{1}{2} (\nabla h)^2\right] dx dy \quad (353)$$

alors que la courbure moyenne H dans cette approximation est le Laplacien

$$H = \frac{\partial^2 h}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 h}{\partial y^2} \quad (354)$$

Sous l'effet des fluctuations thermiques, la membrane ondule et la variation d'énergie potentielle d'une fluctuation est de l'ordre de $k_B T$. Assimilons une fluctuation caractéristique comme une série de creux et de bosses de rayon caractéristique R . L'énergie de courbure est dite invariante d'échelle, car pour une période d'ondulation vue comme une hémisphère, l'énergie de flexion est indépendante du rayon

$$\frac{\kappa}{2} 2\pi R^2 \frac{1}{R^2} \quad (355)$$

Il faut donc s'attendre à retrouver toutes les longueurs d'onde dans le spectre des fluctuations, car leur coût par unité de longueur d'onde est identique.

Comme d'habitude, les fluctuations sont décrites à partir des modes de Fourier. Nous simulons la forme d'une vésicule en introduisant des conditions périodiques de période L dans le plan (x,y) de référence. En deux dimensions, les coefficients de Fourier sont définis par

$$\tilde{h}_{\mathbf{q}} = \int d^2x h(x,y) \exp[-i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}] \text{ avec } \mathbf{r} = x\hat{\mathbf{u}}_x + y\hat{\mathbf{u}}_y \quad (356)$$

et

$$h(x,y) = \frac{1}{L^2} \sum_{\mathbf{q}} \tilde{h}_{\mathbf{q}} \exp[i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}] \approx \frac{1}{(2\pi)^2} \int d^2q \tilde{h}_{\mathbf{q}} \exp i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r} \quad (357)$$

ce qui redonne bien

$$h(x,y) = \sum_{\mathbf{q}'} \frac{1}{L^2} \underbrace{\int d^2r \exp[i(\mathbf{q} \cdot \mathbf{r} - \mathbf{q}' \cdot \mathbf{r})]}_{L^2 \delta_{\mathbf{q}-\mathbf{q}',0}} h(u,v) = h(x,y) \quad (358)$$

Les longueurs d'onde associées aux fluctuations ne peuvent être arbitrairement petite, car l'épaisseur de la membrane impose un « cut-off » a en-deçà duquel l'élasticité de flexion n'est pas valable. La première zone de Brillouin sera alors définie comme la couronne sphérique

$$\frac{2\pi}{L} \leq |q| \leq \frac{2\pi}{a} \quad (359)$$

Introduisons l'échelle optique des grandes longueurs d'onde. Ce sont les fluctuations observables au microscope, alors que les petites longueurs d'onde apparaissent lissées en-deçà de demi-longueur d'onde à laquelle est faite l'observation. On décrit la membrane comme une membrane « effective » dont les fluctuations de grande longueur d'ondes sont décrites par une énergie potentielle de flexion. Bien que la membrane microscopique soit à toute fin incompressible, la membrane effective optique l'est. En appliquant un effort de traction sur les frontières d'une membrane fluctuante, on déplie les fluctuations cachées dans les petites longueur d'onde qui servent alors de réservoir. La membrane optique est donc décrite par une théorie effective où apparaît une tension de surface. Celle-ci sert de potentiel chimique, car il existe un coût par unité de surface pour déplier les fluctuations cachées dans les petites échelles. Nous écrirons donc

$$\mathcal{H} = \frac{1}{2}\sigma \int dS (\nabla h)^2 + \frac{1}{2}\kappa \int dS (\Delta^2 h)^2 \quad (360)$$

où le premier terme est l'excès de surface par rapport au plan de référence.

6.2. Distribution de probabilité des modes de fluctuation. La densité d'énergie potentielle est invariante sous les translations d'espace, elle est donc diagonalisée en mode propre après transformation de Fourier. Nous avons

$$\mathcal{H} = -\frac{1}{2L^4}\sigma \sum_{\mathbf{q}, \mathbf{q}'} \int d^2x \mathbf{q} \cdot \mathbf{q}' \exp[i(\mathbf{q} + \mathbf{q}') \cdot \mathbf{r}] \tilde{h}_{\mathbf{q}} \tilde{h}_{\mathbf{q}'} + \frac{1}{2L^4}\kappa \sum_{\mathbf{q}, \mathbf{q}'} \int d^2x \mathbf{q}^2 \cdot \mathbf{q}'^2 \exp[i(\mathbf{q} + \mathbf{q}') \cdot \mathbf{r}] \tilde{h}_{\mathbf{q}} \tilde{h}_{\mathbf{q}'} \quad (361)$$

$$= \frac{1}{2L^2} \sum_q (\sigma + \kappa q^2) q^2 |\tilde{h}_{\mathbf{q}}|^2 \quad (362)$$

$$= \frac{1}{L^2} \sum_q' (\sigma + \kappa q^2) q^2 |\tilde{h}_{\mathbf{q}}|^2 \quad (363)$$

où la dernière somme ne porte que sur les vecteur d'onde dont la composante q_x est positive, $q_x > 0$. En effet, la côte $h(x, y)$ étant réelle

$$\tilde{h}_{\mathbf{q}} = \tilde{h}_{-\mathbf{q}}^* \quad (364)$$

et les modes $\tilde{h}_{\mathbf{q}}$ et $\tilde{h}_{-\mathbf{q}}$ ne sont pas indépendants. Les fluctuations de la membrane sont donc caractérisées par la distribution des amplitudes $\tilde{h}_{\mathbf{q}}$ avec la distribution conjointe

$$\mathcal{P}(\dots, \tilde{h}_{\mathbf{q}}, \dots) = \prod_q' \mathcal{P}(\tilde{h}_{\mathbf{q}}) \quad (365)$$

avec

$$\mathcal{P}(\tilde{h}_{\mathbf{q}}) = A_q \exp \left[-\frac{q^2 (\sigma + \kappa q^2)}{L^2 k_B T} \right] \quad (366)$$

où A_q est une constante de normalisation calculée à partir de la condition

$$\int d\tilde{h}_{\mathbf{q}} \mathcal{P}(\tilde{h}_{\mathbf{q}}) = 1 \quad (367)$$

6.3. Excès d'aire distribué dans les fluctuations.

$$\langle |\tilde{h}_{\mathbf{q}}|^2 \rangle = \langle [\text{Re } \tilde{h}_{\mathbf{q}}]^2 + [\text{Im } \tilde{h}_{\mathbf{q}}]^2 \rangle = 2 \langle [\text{Re } \tilde{h}_{\mathbf{q}}]^2 \rangle \quad (368)$$

$$= \frac{L^2 k_B T}{q^2 (\sigma + \kappa q^2)} \quad (369)$$

avec

$$\langle \tilde{h}_{\mathbf{q}} \tilde{h}_{\mathbf{q}'} \rangle = 0 \text{ si } \mathbf{q} + \mathbf{q}' \neq 0 \quad (370)$$

Les valeurs moyennes de tous les observables découlent de (368). On calcule en particulier l'excès d'aire par rapport au plan de référence

$$\langle \Delta A \rangle = \langle \int d^2x \frac{1}{2} (\nabla h)^2 \rangle \quad (371)$$

$$= \frac{1}{L^2} \sum_{\mathbf{q}} \mathbf{q}^2 |\tilde{h}_{\mathbf{q}}|^2 \quad (372)$$

$$= \frac{L^2}{2(2\pi)^2} \int d^2q \frac{k_B T}{\sigma + \kappa q^2} \quad (373)$$

soit

$$\frac{\Delta A}{A} = \frac{k_B T}{8\pi\kappa} \ln \frac{\sigma + \kappa(\pi/a)^2}{\sigma + \kappa(\pi/L)^2} \quad (374)$$

avec $A = L^2$. Dans le régime qui nous intéresse

$$\kappa \left(\frac{\pi}{L} \right)^2 \ll \sigma \ll \sigma_0 \stackrel{\text{def}}{=} \kappa \left(\frac{\pi}{a} \right)^2 \quad (375)$$

et on trouve que la quantité d'excès de l'aire absorbée dans les fluctuations thermiques décroît de façon logarithmique avec la tension σ

$$\frac{\Delta A}{A} = \frac{k_B T}{8\pi\kappa} \ln \frac{\sigma_0}{\sigma} - \frac{\sigma}{\chi} \quad (376)$$

où nous avons rajouter à la main le dernier membre pour tenir compte de la compressibilité de la membrane qui doit être mesurée lorsque les tensions sont suffisamment importantes.

CONCLUSION : on peut interpréter l'équation précédente comme une équation qui définit la tension de surface σ en fonction de l'aire ΔA . L'origine de la tension de surface est alors double. D'un part, elle présente un caractère entropique dû aux fluctuations thermiques. D'autre part, elle a un caractère enthalpique, car elle dépend de la compressibilité mécanique χ .

6.4. Qu'est-ce qu'une théorie effective? Par principe, toutes fluctuations de longueur d'onde arbitraire ne sont pas observables à l'aide d'un microscope optique (Cf. Fig. 19). Il existe toujours une longueur d'onde de coupure de l'ordre de λ qui fixe un seuil en-deçà duquel des objets ne sont plus discernables, ce qui se traduit par un effet de moyenne à cette longueur d'onde. Dans le domaine optique, λ est de l'ordre de 6000 Å et toutes les ondulations de taille inférieure à cette longueur d'onde de coupure apparaissent comme lissées lors des observations.

L'observation expérimentale ne permet donc pas d'analyser une membrane fluctuante à toutes les échelles sous l'effet de l'agitation thermique, mais une membrane « effective » où les effets des fluctuations de petites échelles sont moyennés. Si nous pouvons décrire ces observables à l'aide de coefficients élastiques effectifs, comme par exemple un module de flexion, on parlera de coefficients élastiques RENORMALISÉS par les fluctuations de petites longueurs d'onde. L'expérience permet de déterminer ces coefficients effectifs, mais, en règle générale, elle ne permet pas d'avoir accès aux coefficients nus qui, eux, seraient valables aux toutes petites échelles. On s'attend en particulier qu'une membrane fluctuante possède une tension de surface apparente différente du module d'étirement. En effet, en appliquant une tension sur une membrane fluctuante, nous pouvons facilement faire varier l'aire apparente représentée par l'aire projetée de la figure 6.4, car la tension appliquée au deux bords ne sonde que les fluctuations de petites longueurs d'onde en les « repassant ».

Décrivons les excursions de la membrane par la côte $h(x,y)$ rapportée par rapport au plan x,y . Imposons des conditions aux limites périodiques, ce qui permet de définir les modes de Fourier $\tilde{h}_{\mathbf{q}}$. Séparons maintenant les modes $\tilde{h}_{\mathbf{q}}$ en deux composantes suivant que \mathbf{q} est plus grand ou plus petit qu'une coupure arbitraire $2\pi/\Lambda$. On peut toujours écrire :

$$\tilde{h}_{\mathbf{q}} = \tilde{h}_{\mathbf{q}}^> + \tilde{h}_{\mathbf{q}}^< \quad (377)$$

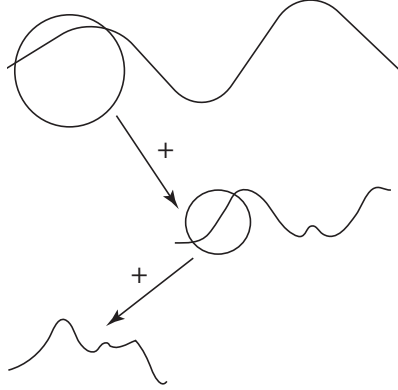


FIG. 19. On représente les fluctuations d'une membrane à différentes échelles. Un zoom optique permet de distinguer les fluctuations de longueur d'onde de plus en plus petites. Lorsque le grossissement du zoom n'est pas suffisant, les fluctuations des petites échelles ne sont pas observables et les ondulations sont lissées. Augmentant le grossissement du zoom, l'amplitude des fluctuations de longueur d'onde de plus en plus petite apparaît. On peut représenter la longueur d'onde de coupure comme le grossissement maximum imposé par les limites du microscope mais qui ne permet pas l'observation aux toutes petites échelles.

FIG. 20. Schéma illustrant l'effet des fluctuations thermiques sur les coefficients élastiques effectifs mesurés à des échelles suffisamment grandes. En appliquant une tension aux bords de la membrane, on déplie l'aire cachée dans les fluctuations de petites longueurs d'onde. Le système possède donc une tension de surface apparente qui tient compte de l'entropie associée aux modes de petites longueurs d'onde.

avec la définition :

$$\begin{aligned}\tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\leq} &= \tilde{h}_{\mathbf{q}} \text{ si } |q| < 2\pi/\Lambda \text{ et } 0 \text{ sinon} \\ \tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\geq} &= \tilde{h}_{\mathbf{q}} \text{ si } |q| > 2\pi/\Lambda \text{ et } 0 \text{ sinon}\end{aligned}\quad (378)$$

Comme l'observation optique intègre les fluctuations de petites longueurs d'onde, définissons une fonction de partition effective en intégrant sur les modes $\tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\leq}$:

$$\mathcal{Z}_e[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\geq}] = \int \mathcal{D}[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\leq}] \exp[-\mathcal{H}[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\geq}, \tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\leq}]/k_B T] \quad (379)$$

où le membre de gauche dépend nécessairement des modes $\tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\geq}$ qui n'ont pas été intégrés.

Définissons maintenant un hamiltonien effectif en prenant le logarithme

$$\mathcal{H}_e[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\geq}] = -k_B T \ln \mathcal{Z}_e[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\geq}] \quad (380)$$

Par construction, cet hamiltonien effectif dépend des fluctuations de grandes longueurs d'onde, mais il ne voit les plus petites fluctuations qu'à travers de leur valeur moyenne thermique, car ils ont été « intégrés » en prenant la trace partielle dans (379)

Pousser le calcul jusqu'au bout, c'est se poser la question de la forme fonctionnelle du Hamiltonien renormalisé. Une fois que les modes de fluctuations microscopiques sont intégrés, peut-on toujours décrire les fluctuations de grande longueur d'onde à l'aide d'une tension et d'un module de courbure effectif?

$$\mathcal{H}_e[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^{\geq}] = \int d^2 \mathbf{q} (\sigma(\Lambda) + \kappa(\Lambda) q^2) q^2 |\tilde{h}_{\mathbf{q}}|^2 + \dots ? \quad (381)$$

FIG. 21. *Analyse de contour d'une vésicule fluctuante. L'analyse vidéo permet de détecter le contour avec une cadence de 25 images par seconde. La droite tracée sur une échelle semi-logarithmique a une pente -4 .*

Dans le cas d'une théorie gaussienne, la réponse est oui, car les modes de petites longueurs d'onde fluctuent indépendamment des modes de grandes longueurs d'onde et nous avons

$$\mathcal{H}[\tilde{h}_{\mathbf{q}}] = \mathcal{H}[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^>] + \mathcal{H}[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^<] \quad (382)$$

et donc

$$\mathcal{H}_e[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^>] = \mathcal{H}[\tilde{h}_{\mathbf{q}}^>] + \mathcal{F}_\Lambda \quad (383)$$

où \mathcal{F}_Λ est la contribution à l'énergie libre contenue dans les modes de vecteurs d'onde inférieurs à $2\pi/\Lambda$.

Autrement dit, la trace partielle de (380) laisse invariante la théorie gaussienne qui apparaît comme un point fixe. Dans le cas d'une théorie non-linéaire qui est nécessaire aux ordres supérieurs dans les déformations $h(x)$, la renormalisation est un procédé analytique qui permet de calculer comment l'effet de moyenne sur les petites longueurs d'onde modifie la valeur des coefficients qui sont alors renormalisés par les fluctuations thermiques.

Mieux vaut ici se tourner vers l'analyse optique des modes de fluctuation d'une vésicule. Dans la limite des grandes longueurs d'onde, la théorie gaussienne prévoit que l'amplitude des fluctuations varie comme la puissance 4 du nombre d'onde

$$\langle |\tilde{h}_{\mathbf{q}}|^2 \rangle \propto \frac{k_B T}{\kappa(\Lambda) \mathbf{q}^4} \quad (384)$$

Ce comportement a été vérifié depuis longtemps et les dernière mesures ont permis de vérifier cette prédiction avec une grande précision[?] (Cf. Fig. (??)).

6.5. Mesure de l'aire cachée dans les fluctuations. La méthode expérimentale utilisée pour mesurer les fluctuations thermiques est très simple. Une vésicule géante est d'abord préparée en appliquant une différence de pression osmotique entre l'intérieur et l'extérieur suffisamment importante pour la dégonfler. La forme est alors aspirée dans une micro-pipette en contrôlant la pression à l'aide d'un réservoir de liquide. Tout au long de l'aspiration, le volume de la vésicule est constant. Par conséquent, la longueur de la langue aspirée dans la micro-pipette donne une mesure directe de l'aire cachée dans les fluctuations thermiques qui sont repassées au fur et à mesure que l'on aspire la vésicule. La tension de la membrane est constante le long de la vésicule et la mesure des rayons de courbure de la langue à l'intérieur de la micro-pipette R_p et à l'extérieur R_e permet de remonter à la tension σ par la loi de Laplace appliquée aux deux extrémités. En notant p_m la pression à l'intérieur de la micropipette, p_i celle à l'intérieur de la vésicule et, enfin, p_e celle dans le bain

$$\begin{aligned} p_i - p_m &= \frac{\sigma}{R_p} \\ p_i - p_e &= \frac{\sigma}{R_e} \end{aligned} \quad (385)$$

on trouve :

$$p_e - p_m = \sigma \left(\frac{1}{R_p} - \frac{1}{R_e} \right) \quad (386)$$

ce qui permet de déterminer la tension σ une fois les autres quantités mesurées.

Le diamètre de la micro-pipette étant connu, il est aussi possible d'évaluer l'aire de membrane « aspirée » par la différence de pression, car la longueur de la langue dans la micro-pipette est connue. On a donc une mesure directe de l'aire absorbée dans les fluctuations thermiques en fonction de la tension de surface contrôlée par la différence de pression.

Dans le cas réel de la géométrie sphérique, il faut reprendre le calcul de la section précédente et corriger les facteurs numériques. On montre que le comportement logarithmique de l'Eq. (376) est toujours valable dans le régime des tensions faibles. La Fig. (6.5) illustre le résultat d'une expérience

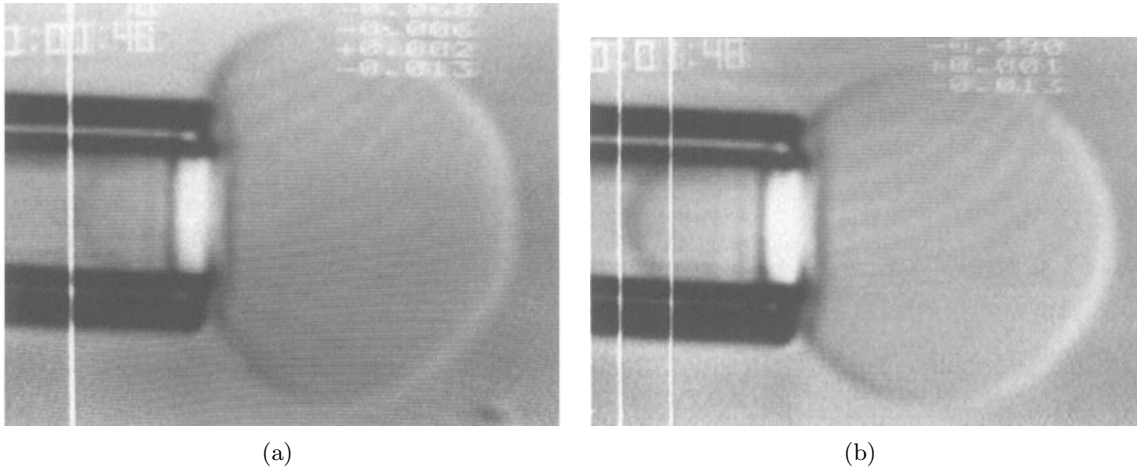


FIG. 22. Exemples d'aspiration d'une vésicule géante à l'intérieur d'une micropipette. La différence de pression entre les deux images est passée de $4 \cdot 10^{-4} \text{ dyn/cm}$ à 0.2 dyn/cm , ce qui se traduit par une longueur de langue aspirée plus grande dans le deuxième cas (D'après [8]).

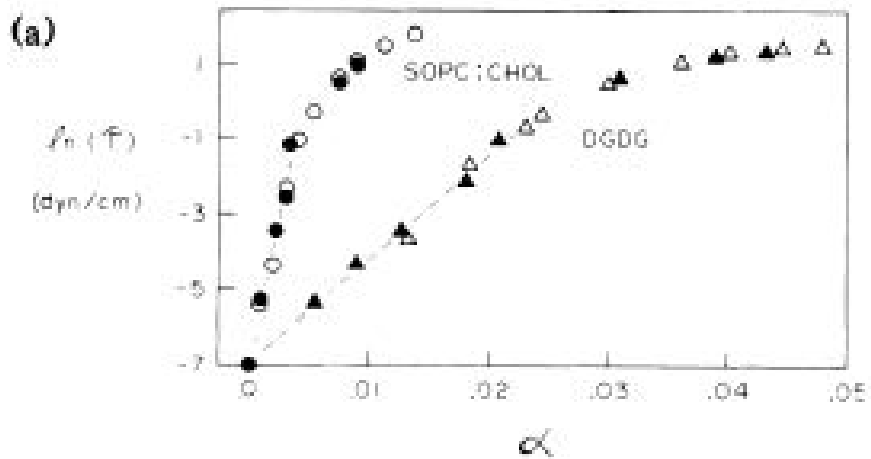


FIG. 23. Mesure de la fraction de l'aire absorbée dans les fluctuations en fonction de la tension de surface. On note que la tension est portée en échelle logarithmique. Les deux courbes correspondent à des vésicules de composition chimique différente. Les faibles tensions repassent les fluctuations thermiques et donnent un comportement linéaire. Dans le régime des tensions plus importantes, la mesure sonde les propriétés d'extension mécaniques de la membrane en faisant varier l'aire par tête polaire.

type pour deux vésicules d'espèce chimique différente. On retrouve bien le comportement logarithmique prévu par l'Eq. (376) lorsque les tensions sont suffisamment faibles pour que l'aire par tête polaire reste constante.

REMARQUE. Les mesure de micro-pipettes ont une précision suffisante pour déterminer l'activité des membranes biologiques. Celles-ci sont beaucoup plus complexes que les membranes de phospholipides utilisées dans la fabrication des liposomes. En particulier, elles contiennent des canaux ioniques et des pompes qui permettent d'assurer le transport d'ions entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule.

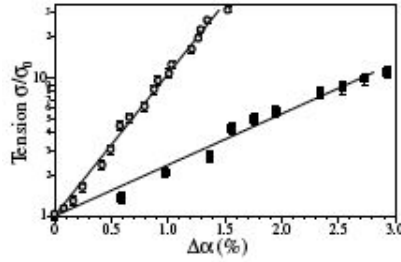


FIG. 24. *Données expérimentales en échelles semi-logarithmique pour l'excès d'aire en fonction de la tension. La courbe avec des symboles □ correspond à une membrane passive. Celle avec des symboles ■ correspond au même système en présence d'ATP (d'après ref. [11])*

Ces pompes consomment de l'énergie par hydrolyse de l'ATP et elles appliquent des forces mécaniques sur la membrane. Du point de vue de la physique statistique, les membranes biologiques sont des objets qui sont foncièrement hors-équilibre et le spectre des fluctuations des membranes actives diffère sensiblement du spectre des membranes passives naturelles [?]. Ici, le théorème fluctuation-dissipation n'est plus valable en raison de l'activité de ces pompes.

Il est maintenant possible d'inclure certaines protéines dans des membranes reconstituées artificiellement. C'est le cas étudié en référence [11] qui utilise des pompes à calcium qui peuvent être activées en présence d'ATP. Lorsque le système est hors-équilibre, il n'est plus possible d'étudier le spectre des fluctuations en utilisant le formalisme précédent et on doit avoir recours au calcul des équations du mouvement dans un fluide visqueux. C'est ce qui a été fait dans ce cas et il est habituel de représenter les données expérimentales sous la même forme que pour les membranes en équilibre, mais avec une température effective qui traduit l'effet des pompes. La Figure 6.5 tirée de la référence [11] montre que la variation d'excès d'aire en fonction de la tension de surface est bien logarithmique dans les deux cas, mais que la pente est différente. Exprimé en unité de température effective, on trouve bien un résultat conforme à l'intuition. Les membranes actives sont plus souples que les systèmes passifs, c'est-à-dire qu'elles fluctuent plus de telle sorte que l'aire absorbée dans les fluctuations thermique est plus grande quand les pompes à calcium sont actives.

6.6. Longueur de persistance. Les fluctuations de la membrane sont caractérisées par l'écart $\hat{\mathbf{n}}$ du vecteur normal par rapport à l'axe z . Nous désirons calculer la fonction de corrélation des normales prises à des points distants de r

$$\langle \hat{\mathbf{n}}(0) \cdot \hat{\mathbf{n}}(r) \rangle \quad (387)$$

qui nous renseigne sur la façon avec laquelle les normales à la surface ont une orientation indépendantes sous l'effet des fluctuations thermiques. En effet, pour une surface aléatoire, la valeur moyenne de cette fonction de corrélation n'est autre que la valeur moyenne du cosinus de l'angle θ pris entre les deux tangentes sur la sphère unité et le résultat est nul dans ce cas.

Dans la représentation $(x, y, h(x, y))$, le vecteur normal se calcule à partir du produit vectoriel des tangentes

$$\hat{\mathbf{n}} = \frac{\hat{\mathbf{t}}_x \wedge \hat{\mathbf{t}}_y}{\|\hat{\mathbf{t}}_x \wedge \hat{\mathbf{t}}_y\|} \approx \begin{pmatrix} -\partial h / \partial x \\ -\partial h / \partial y \\ 1 - \frac{1}{2} \left((\partial h / \partial x)^2 + (\partial h / \partial y)^2 \right) \end{pmatrix} \quad (388)$$

où le terme d'ordre 2 dans n_z doit être conservé pour que le calcul des produits scalaires soit consistant à l'ordre deux dans les déplacements. Le vecteur normal est ainsi convenablement normalisé avec une norme 1.

Exprimons les composantes des normales en fonction des modes propres. Après avoir pris la valeur moyenne sur les distributions de fluctuations, le produit scalaire s'exprime en fonction des amplitudes

$$|\tilde{h}_{\mathbf{q}}|^2$$

$$\langle \hat{\mathbf{n}}(0) \cdot \hat{\mathbf{n}}(r) \rangle = 1 + \frac{1}{L^4} \sum_{\mathbf{q}} q^2 [\exp[-i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}] - 1] \langle |\tilde{h}_{\mathbf{q}}|^2 \rangle \quad (389)$$

$$= 1 + \frac{1}{(2\pi)^2} \int d^2q \frac{k_B T}{\sigma + \kappa q^2} [\exp[-i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}] - 1] \quad (390)$$

La dernière intégrale est calculée en passant en coordonnées cylindriques, θ étant l'angle avec la direction \mathbf{r}

$$\int d^2q \frac{k_B T}{\sigma + \kappa q^2} \exp[-i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}] = \frac{k_B T}{\kappa} \int q dq \int_0^{2\pi} d\theta \frac{1}{\xi^{-2} + q^2} \exp[-iqr \cos \theta] \quad (391)$$

où la dimension du rapport κ/σ homogène à une longueur au carré fixe une échelle de longueur caractéristique d'échappement qui apparaîtra naturellement dans le paragraphe sur l'adhésion.

$$\xi \stackrel{\text{def}}{=} \sqrt{\frac{\kappa}{\sigma}} \quad (392)$$

Pour poursuivre la calcul, nous introduisons la fonction de Bessel $J_0(x)$ d'indice 0

$$J_0(qr) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} d\theta \exp[-iqr \cos \theta] \quad (393)$$

dont le développement limité au voisinage de l'origine est connu

$$J_0(qr) \approx 1 - \frac{1}{4} (qr)^2 \quad (394)$$

et où

$$\lim_{u \rightarrow \infty} J_0(u) = 0 \quad (395)$$

car la fonction sous l'intégrale oscille rapidement. Ces deux limites permettent de connaître le développement asymptotique de la fonction de corrélation qui s'exprime sous la forme

$$\langle n(0) \cdot n(r) \rangle = 1 + \frac{1}{2\pi\kappa} \int^{\pi/a} dq \frac{q}{\xi^{-2} + q^2} (J_0(qr) - 1) \quad (396)$$

Dans la limite qui nous intéresse, la tension de surface σ est faible. Les longueurs d'onde sont donc supposées petites devant la longueur caractéristique ξ et nous pouvons négliger ξ au dénominateur. L'intégrale étant convergente en 0, le comportement asymptotique est obtenu en prenant $J_0(qr) = 0$ pour $qr > 1$, soit

$$\langle n(0) \cdot n(r) \rangle \approx 1 - \frac{k_B T}{2\pi\kappa} \ln \frac{r}{a} + \dots \quad (397)$$

qui n'est valable que si les directions entre les tangentes ne diffèrent pas trop pour que le deuxième terme ne domine pas premier. Cette approximation cesse d'être valable au-delà une longueur caractéristique de persistance ξ_p définie par

$$\xi_p = a \exp \left[\frac{2\pi\kappa}{k_B T} \right] \quad (398)$$

Physiquement, la longueur de de Gennes-Taupin fixe une distance de cohérence où les fluctuations des normales restent suffisamment faibles pour que l'approximation d'une surface presque plane ait un sens. On remarque que cette longueur varie de façon exponentielle avec le module de flexion. Pour les vésicules, κ étant de l'ordre de 20 $k_B T$, cette longueur est donc astronomique dans ce cas. Pour les micro-émulsions, κ est de l'ordre de 0.1 $k_B T$ et $\xi_p \approx 250 \text{ \AA}$ fixe la taille de la dispersion de l'eau dans l'huile.

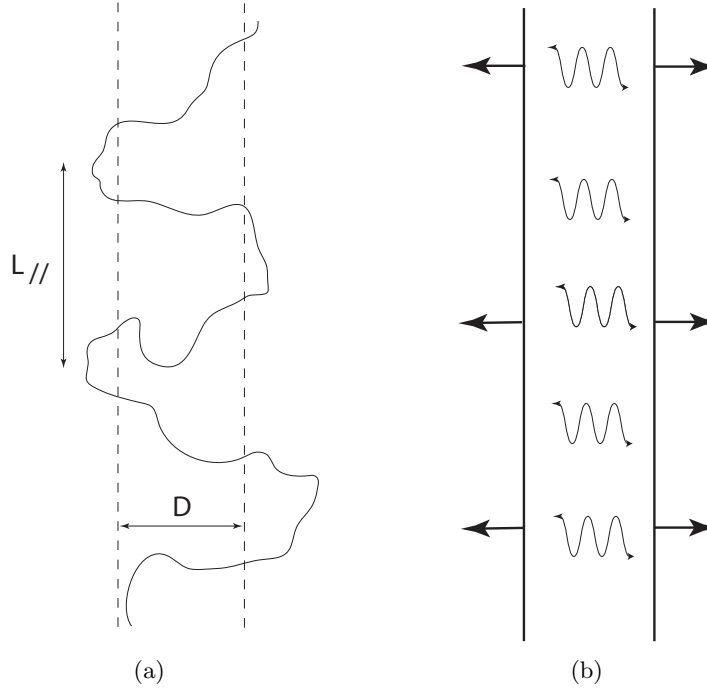


FIG. 25. Une membrane fluctuante est caractérisée par des fluctuations transverses de taille D et distantes de L_{\parallel} . Prise en sandwich entre deux parois distantes de D , chaque excursion transverse de taille D entre en collision avec les parois et peut être vue comme un degré de liberté. L'effet des parois est de diminuer l'entropie de fluctuations de la membrane, ce qui se traduit par une pression entropique effective qui tend à repousser les parois.

6.7. Forces entropiques d'Helfrich. Nous considérons une membrane de taille L prise en sandwich entre deux parois distantes de D . Sous l'effet des fluctuations thermiques, la membrane ondule et elle rentre en contact avec les parois. L'effet des parois situées à une distance D est donc de confiner les fluctuations et donc de diminuer l'entropie de fluctuation de la membrane.

Sous l'effet des fluctuations thermiques, la membrane applique une pression entropique effective qui n'est pas due à un transfert de quantité de mouvement, mais qui résulte de ce confinement entropique. Nous désirons calculer l'énergie potentielle effective du confinement et nous en déduirons les forces entropiques en fonction de la distance D .

Nous allons montrer que cet effet de répulsion entropique est un effet à longue portée en fonction de la distance entre les deux parois. Il décroît, en effet, comme une puissance de D :

$$V(D) = \frac{(k_B T)^2}{16\pi^2 \kappa D^2} \quad (399)$$

alors qu'un effet à courte portée serait exponentiellement décroissant. Par définition, $V(D)$ est défini comme un potentiel par unité de surface en regard.

Calculons la distance caractéristique L_{\parallel} qui sépare deux contacts entre la membrane et une paroi en recourant à un argument statistique que nous rendrons auto-consistent. Considérons d'abord une membrane libre de fluctuer en l'absence des parois. La taille typique des fluctuations transverses D^2 est donnée par l'écart quadratique moyen du déplacement transverse sur une taille effective L_{\parallel} .

$$D^2 = \langle h^2 \rangle - \langle h \rangle^2 = \frac{k_B T}{4\pi \kappa} \int_{\pi/L_{\parallel}}^{\pi/a} \frac{dq}{q^3} = \frac{k_B T}{8\pi^2 \kappa} L_{\parallel}^2 \quad (400)$$

soit

$$D = \left(\frac{k_B T}{8\pi^2 \kappa} \right)^{1/2} L_{\parallel} \quad (401)$$

Exigeons maintenant que D soit donné par le dispositif expérimental. Une collision entre la paroi et la membrane se traduit par une perte de cohérence le long de la membrane. En première approximation, nous pourrions considérer que deux domaines distants de plus de L_{\parallel} fluctuent de façon indépendante. Chaque domaine de taille caractéristique L_{\parallel} est en fait un système à un degré de liberté que nous pouvons assimiler à une molécule dans un gaz parfait. Comme le volume élémentaire de chaque fluctuation est $L_{\parallel}^2 D$, la pression entropique est obtenue à partir de la loi des gaz parfaits avec

$$p = N(=1) \frac{k_B T}{L_{\parallel}^2 D} = \frac{(k_B T)^2}{16\pi^2 \kappa D^2} \quad (402)$$

La pression n'est autre que la force entropique par unité de surface. Celle-ci est la dérivée du potentiel de confinement par unité de surface avec le signe $-$, et nous obtenons bien le résultat cherché (Cf. Eq. (399)).

REMARQUE. TRANSITION DE DÉCOLLEMENT : Nous considérons une membrane fluctuante près d'une paroi. La membrane est soumise à deux effets antagonistes.

- (1) D'une part, la membrane interagit avec la paroi via un potentiel de Van der Waals. Ce potentiel est attractif et si la membrane est plane, le potentiel d'interaction décroît comme $1/d^2$, où d est la distance avec la paroi

$$V_{VdW} = - \frac{A_H}{d^2} \quad (403)$$

Par définition, A_H est la constante de Hamaker.

- (2) D'autre part, la membrane fluctue. La répulsion entropique tend à éloigner la membrane de la paroi avec un potentiel effectif donné par l'Éq. (399) qui varie elle aussi comme $1/d^2$.

Les deux potentiels peuvent rentrer en compétition. En élevant la température, nous pouvons passer d'un régime où l'interaction de Van der Waals domine à un régime où les fluctuations dominent. Dans le premier cas, la membrane reste dans le voisinage immédiat de la paroi, alors qu'elle est décollée si les fluctuations thermiques sont suffisamment fortes. Cet argument prédit donc l'existence d'une transition de décollement du premier ordre, le système basculant d'un régime à un autre.

6.8. Hydrodynamique.

6.9. Membranes hors-équilibre.

7. Adhésion non-spécifique

Considérons ici une vésicule en adhésion sur un substrat solide comme en Fig. 26. Une partie de la membrane de la vésicule est au voisinage immédiat du substrat avec lequel elle interagit par un potentiel qui ne dépend que de la distance entre la membrane et le substrat. Cette adhésion est qualifiée de non-spécifique, car la liaison avec le substrat ne fait pas intervenir des ponts moléculaires connectant physiquement les phospholipides de la membrane aux atomes du substrat. L'adhésion des cellules est, quant à elle, généralement spécifique et nous l'aborderons plus tard.

La nature exacte de ce potentiel peut-être extrêmement complexe. Mettant de côté les forces entropiques dues aux ondulations de la membrane, les forces qui interviennent sont dues aux interactions de Van der Waals, aux interactions électrostatiques ainsi qu'aux effets de solvation. Aux distances inférieures au nano-mètre, il faut rajouter les forces de répulsion stérique.

Le potentiel de Van der Waals est attractif. Pour une membrane plane d'épaisseur $e \approx 2\text{ nm}$, son expression par unité de surface en fonction de la distance $h \approx 20\text{ nm}$ par rapport au substrat est décrite par

$$V_{VdW} \approx - \frac{H}{12\pi} \left(\frac{1}{h^2} - \frac{1}{(h+e)^2} \right) \quad (404)$$

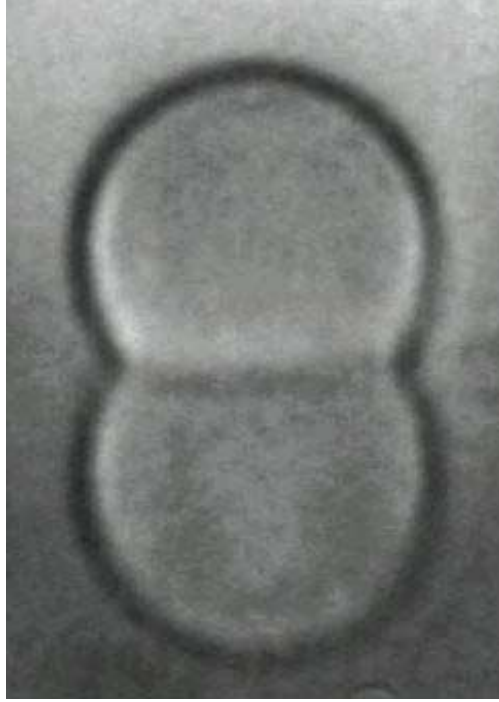


FIG. 26. *Image d'une vésicule en adhésion forte sur un substrat solide. La vésicule est tendue et adopte une forme hémisphérique.*

où H est la constante de Hamaker dont l'ordre de grandeur est approximativement $k_B T$. L'ordre de grandeur de V_{VDW} est donc de $10^{-6} Jm^{-2}$ alors qu'il vaut $10^{-5} Jm^{-2}$ pour deux membranes en regard.

Les membranes sont chargées avec une densité de charge σ . Le solvant est un électrolyte qui contient des ions comme le chlorure de sodium. Les forces électrostatiques sont donc écrantées sur une longueur de Debye qui dépend de la concentration c de sel et de la permittivité relative de l'eau avec $\epsilon \approx 80$:

$$l_D^2 = \frac{8\pi e^2 c}{\epsilon k_B T} \quad (405)$$

Pour des concentrations physiologiques où $c \approx$, la longueur de Debye correspond à quelques têtes polaires et leurs effets sont négligeables à des distances supérieures à la dizaine de nano-mètres.

Enfin, les forces stériques sont toujours répulsives. Une contribution importante à l'échelle de la dizaine de nano-mètre est due aux forces de déhydratation. Approcher deux surfaces en regard chasse le film d'eau qui les sépare. Cette force est exponentielle avec une longueur d'écrantage $\lambda \approx 0.3 nm$

$$V_{hyd} = V_0 \exp[-h/\lambda] \quad (406)$$

Sommant sur toutes les contributions, nous supposons ici qu'il n'existe qu'un seul minimum à une distance de quelques dizaines de nano-mètres. A l'échelle du micron, cette distance est petite et nous décrirons l'adhésion non spécifique par une adhésion de contact $W < 0$ proportionnelle à l'aire de contact \mathcal{A}^* entre la vésicule et le substrat. Autrement dit, nous écrirons pour l'énergie d'adhésion :

$$\Delta G_{adh} = -W \mathcal{A}^* \quad (407)$$

et le problème qui nous intéresse est connaître l'influence du potentiel de contact W sur la forme de la vésicule.

Le substrat étant transparent, la technique expérimentale la plus simple est une technique optique qui permet d'imager le contour au voisinage de la ligne de contact. Il s'agit d'une méthode utilisant le contraste interférentiel en réflexion (RICM) pour reconstruire le contour $h(x)$ de la membrane en

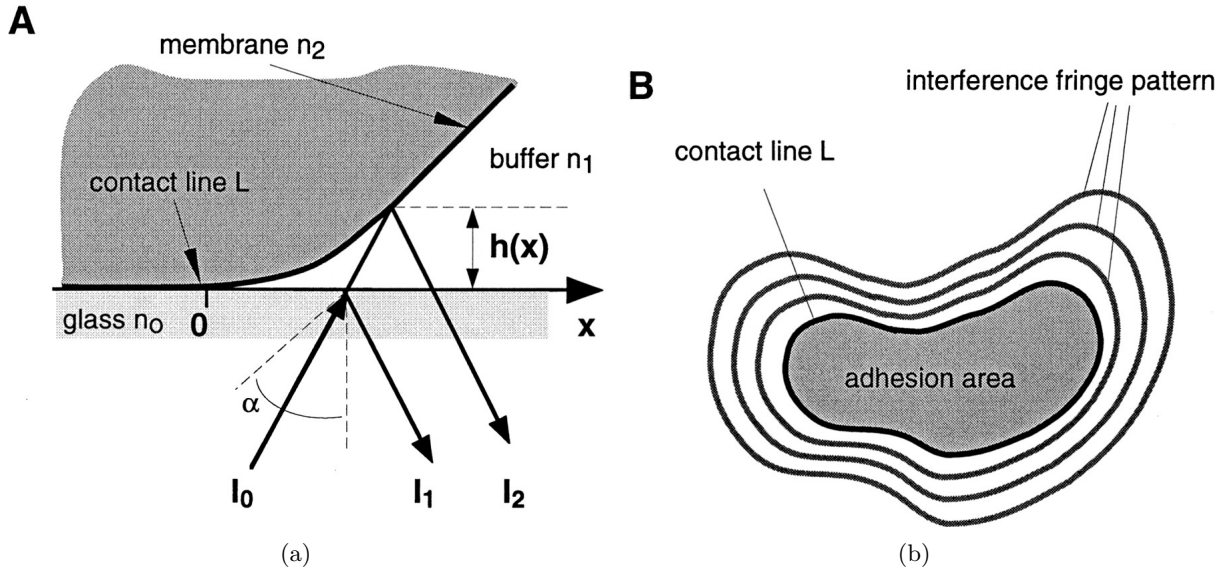


FIG. 27. Schéma de principe du RICM : le contraste résulte de l'interférence entre les rayons I_1 et I_2 qui dépend la distance de marche $2h(x)$ entre les rayons, $h(x)$ étant le contour de la vésicule. La zone de contact apparaît noire, car les rayons réfléchis à l'interface de la vésicule ont une différence de phase de π (D'après [16]).

fonction du patron des franges d'interférence de deux rayons ayant été réfléchis par des milieux d'indice optique différent (Cf. Fig. (7))

Il existe néanmoins des méthodes et des concepts qui peuvent être importés de la physique des colloïdes. Nous les rappellerons ici dans un contexte où ils sont parfaitement définis. Les bases moléculaires propres à l'adhésion cellulaire seront plus discutées dans un chapitre ultérieur.

7.1. L'adhésion du goutte liquide est caractérisée par un angle de contact. Considérons le problème de la forme d'une goutte liquide déposée sur un substrat solide (Cf. Fig. 30). Le volume V de la goutte définit un rayon de référence $R(0)$ par $V = 4/3\pi R(0)^3$. On trouve le rayon de courbure à partir de l'équation de Laplace. Si la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur est $\Delta p = p_{in} - p_{ex}$ et σ_{LV} la tension de surface entre le liquide et la vapeur, nous avons :

$$\Delta p = p_{in} - p_{ex} = \sigma_{LV}/R \quad (408)$$

Mais Δp et σ_{LV} sont constants le long de l'interface. Le rayon de courbure R est donc constant et nous caractérisons $R(\theta)$ en fonction de θ qui est l'angle de mouillage. La forme de la goutte est donc un hémisphère de rayon $R(\theta)$. Lorsque $\theta = 0$, la goutte ne mouille pas le substrat. C'est le cas, par exemple, de l'eau sur le teflon ou du mercure sur du verre. L'autre cas limite où $\theta = \pi$ est une situation de mouillage total (éthanol sur verre, par exemple). Tout est donc donné par l'angle macroscopique de contact θ ou angle de « mouillage ».

La conservation du volume donne le rayon $R(\theta)$ de l'hémisphère en fonction de l'angle de mouillage:

$$R(\theta) = \left(\frac{3V}{4\pi}\right)^{1/3} \frac{1}{[(1 + \cos \theta)^2 (2 - \cos \theta)]^{1/3}} \quad (409)$$

avec un rayon du disque d'adhésion qui est fonction de l'angle de contact θ :

$$r(\theta) = R(\theta) \sin \theta \quad (410)$$

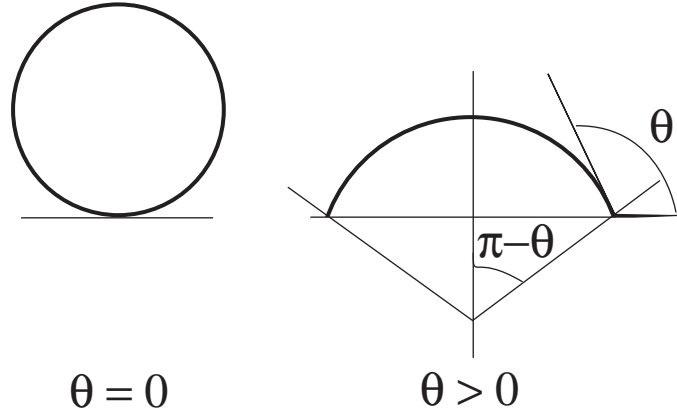


FIG. 28. Schéma du goutte déposée sur un substrat. En absence de gravité, la forme de la goutte est un hémisphère. L'angle de mouillage θ est relié au rayon de l'hémisphère dont le rayon d'adhésion est $r = R \sin \theta$. Lorsque $\theta = 0$ la goutte ne mouille pas le substrat. Lorsque $\theta = \pi$, la goutte forme un film et on est en situation de mouillage total.

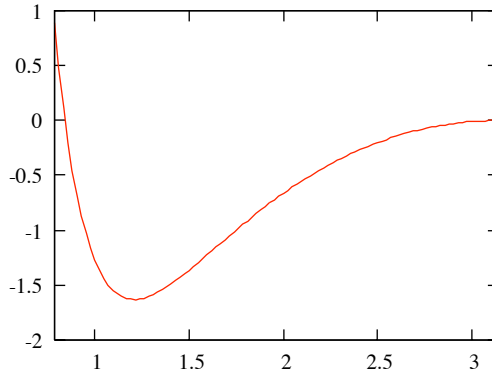


FIG. 29. Variations du potentiel effectif donné par la somme des termes de tension superficielle et d'adhésion, Cf. Eq. (411). L'existence du minimum est donné par la condition de Young-Dupré (413).

On obtient θ en minimisant un potentiel thermodynamique qui est la somme de deux termes.

- (1) Un terme proportionnel à la surface de la calotte dorsale. Notons σ_{LV} la tension de surface associée à l'interface eau liquide - vapeur. Pour l'eau pure, $\sigma_{LV} = 75 \text{ mN.m}^{-1}$.
- (2) Un terme proportionnel à l'aire de contact entre la goutte et le substrat. Notons W l'énergie de contact.

La surface dorsale étant $2\pi R^2(\theta)(1 + \cos \theta)$, l'énergie totale est la somme du terme de surface et du terme d'adhésion.

$$\Delta G = 2\pi R^2(\theta)(1 + \cos \theta)\sigma_{LV} - \pi R(\theta)^2 \sin^2(\theta)W \quad (411)$$

Ces deux termes favorisent des effets anatagonistes. Le premier croît avec θ , c'est-à-dire lorsque la goutte s'étale. En effet, le volume étant constant, la surface croît. Le second, quant à lui, diminue lors de l'étalement, car l'adhésion est favorisée et elle tend à augmenter l'aire de contact. L'équilibre est un compromis entre les deux donné par la valeur du rapport W/σ . Utilisant un logiciel de calcul formel,

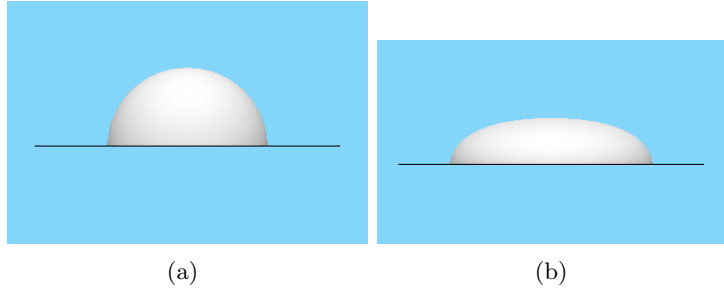


FIG. 30. Solutions numériques du problème de la goutte liquide en adhésion sur un substrat solide lorsque la gravité est négligeable, cas (a), et (b) lorsqu'elle n'est pas négligeable. Dans le premier cas, la forme de la goutte est une hémisphère, alors qu'elle prend la forme d'un galette dans le deuxième figure. Dans les deux cas, l'angle macroscopique de contact θ_e est fixé par condition d'Young (Cf. Éq. (413)) et il est égal à 90° .

la minimisation en fonction de θ

$$\frac{d\Delta G}{d\theta} = 0 \quad (412)$$

conduit à la condition d'équilibre mécanique au bord de la zone de contact. C'est l'équation d'Young-Dupré qui relie σ à W par

$$W = \sigma_{LV} \cos \theta \quad (413)$$

On retrouve bien l'intuition : l'angle de contact croît de 0 (contact ponctuel) à π (mouillage total) lorsque le potentiel d'adhésion croît en valeur négative. Il est instructif de faire l'expérience numérique avec le programme Evolver dont le manuel donne une description complète du problème numérique, ce qui permet d'étudier l'influence de la gravité.

Le produit de la densité ρ du fluide et de la constante de gravité g donne l'influence de la gravité qu'il faut comparer aux effets de la tension de surface. Pour une goutte de rayon R la gravité va comme $R^3 \rho g$ alors que les effets de tension de surface sont proportionnels à σR^2 . On ne tient pas compte des préfacteurs, car ils demandent de la géométrie sphérique. On définit ainsi le rapport $\sigma/(\rho g)$ homogène à une longueur. Pour une goutte de rayon inférieur à cette longueur caractéristique, l'effet de la gravité est négligeable. Par contre, lorsque la taille est supérieure à cette longueur capillaire, la gravité joue. Dans ce cas, l'analyse ne peut être que numérique. La forme de la goutte est alors celle d'une galette avec une courbure toujours positive (Cf Figure (7.1)).

7.2. L'adhésion d'une vésicule est caractérisée par un rayon de courbure au voisinage de la ligne de contact. Reprenons le même problème de forme d'équilibre en adhésion, mais nous considérons ici le cas d'une vésicule. Le potentiel de contact entre la membrane et le substrat est pris à $-W < 0$. Le cours d'élasticité de Landau et Lifshitz[?] donne la relation entre le rayon de courbure au bord de la zone de contact et le module de flexion κ de la membrane :

$$\frac{1}{R} = \sqrt{\frac{2W}{\kappa}} \quad (414)$$

qui n'est valable que pour les géométries où le rayon de courbure le long du parallèle dessiné par la ligne de contact est suffisamment grand pour que son effet puisse être négligeable. Dans le cas contraire, il faut remplacer $1/R$ par la somme des deux rayons de courbure. Nous nous proposons ici de retrouver ce résultat en utilisant le calcul variationnel qui nous donnera la forme du profil d'équilibre.

Au voisinage de la zone de contact où les déplacements et toutes les dérivées sont petits, nous pouvons approximer la courbure par le Laplacien $\nabla^2 h$. Nous nous limitons ici au cas d'une géométrie unidimensionnelle repérée par la coordonnée x le long du substrat. Fixons la tangente à l'infini en appliquant une tension σ qui joue le rôle d'une pré-contrainte d'étirement dans un plan parallèle

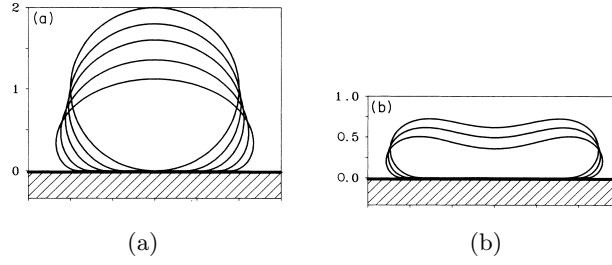


FIG. 31. *Forme de vésicules en adhésion sur un substrat solide pour différentes valeurs du potentiel de contact W . Dans le cas (a) la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur est nulle, alors que dans le cas (b) $p_{in} < p_{ext}$. L'adhésion de la vésicule est caractérisée par un rayon de courbure au voisinage de la ligne de contact tel que donné en (414). Ces deux cas correspondent à une membrane peu tendue par le potentiel de contact, alors que l'illustration de la Fig. (26) correspond à une adhésion suffisamment forte avec un angle de contact bien défini. D'après la ref.*

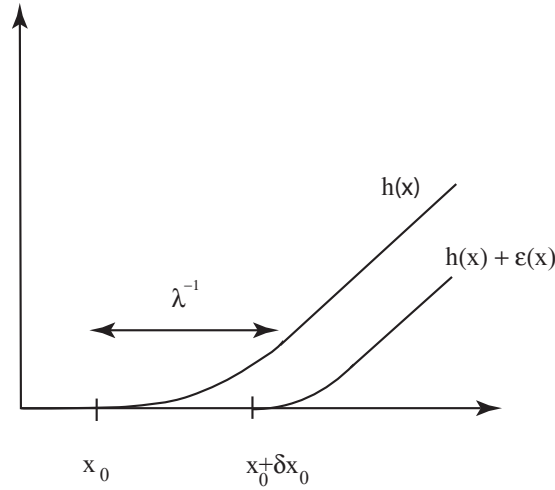


FIG. 32. *Schéma du bord cellulaire. La valeur de la tangente à l'infini est fixée par la tension. Le point de contact est x_0 . Pour déterminer le profil d'équilibre $h(x)$, on calcule la variation de l'énergie au premier ordre dans les déplacements lorsque $h(x) + \epsilon(x)$ est substitué à $h(x)$ et $x_0 + \delta x_0$ à x_0 . On trouve que le profil est exponentiel au voisinage du point de contact avec une longueur caractéristique λ^{-1} (Cf. Eq. (424)) avant d'avoir une pente constante correspondant à un angle de contact bien défini.*

au substrat. Soit θ l'angle de la tangente qui est une donnée du problème imposé par les conditions expérimentales.

Comme d'habitude, la surface totale est calculée à partir de l'élément d'arc

$$ds \approx 1 + \frac{1}{2} \left(\frac{dh}{dx} \right)^2 \quad (415)$$

et le profil $h(x)$ minimise le potentiel qui comprend l'énergie d'adhésion, l'énergie de flexion et l'énergie d'étirement :

$$\mathcal{H} = -W \int_{-\infty}^{x_0} dx + \frac{\kappa}{2} \int_{x_0}^{\infty} dx \left(\frac{d^2 h}{dx^2} \right)^2 - \frac{\sigma}{2} \int_{x_0}^{\infty} dx \left(\frac{dh}{dx} \right)^2 \quad (416)$$

où, par définition, x_0 est la coordonnée du point de contact entre la membrane et le substrat. Dans (416), le symbole ∞ désigne une coordonnée x arbitrairement grande dont la valeur exacte n'intervient pas dans le calcul variationnel. Le premier terme du développement (415) est ici omis, car la tension de surface σ est constante le long du contour et ce terme donne une constante indépendante de la forme du profil.

En x_0 , la membrane a une tangente nulle $h'(x_0) = 0$. Le profil d'équilibre $h(x)$ étant un minimum d'énergie, la variation de \mathcal{H} est nulle au premier ordre si nous varions le profil comme $h(x) \rightarrow h(x) + \epsilon(x)$ et $x_0 \rightarrow x_0 + \delta x_0$.

Quelque soit la variation, celle-ci obéit néanmoins à deux conditions aux limites imposées par l'adhésion de la membrane au substrat. La première est la condition de contact en $x_0 + \delta x_0$ avec $h(x_0 + \delta x_0) = 0$. La deuxième est la condition de tangente nulle au point de raccordement. En se limitant à un développement de Taylor valable pour $|\delta x_0| \ll 1$, nous imposons donc pour la hauteur $h(x)$ et sa dérivée les deux conditions au point de contact :

$$\begin{cases} h(x_0 + \delta x_0) + \epsilon(x_0 + \delta x_0) &= h(x_0) + \delta x_0 h'(x_0) + \epsilon(x_0) + \delta x_0 \epsilon'(x_0) = 0 \\ h'(x_0 + \delta x_0) + \epsilon'(x_0 + \delta x_0) &= h'(x_0) + \delta x_0 h''(x_0) + \epsilon'(x_0) + \delta x_0 \epsilon''(x_0) = 0 \end{cases} \quad (417)$$

Comme δx_0 et $\epsilon^{(n)}(x_0)$ sont des infiniment petits, leur produit est un infiniment petit d'ordre supérieur. En notant que $h(x_0) = 0$, les conditions de raccordement sont finalement simples pour la variation $\epsilon(x)$:

$$\epsilon(x_0) = 0 \quad (418)$$

$$\epsilon'(x_0) = -\frac{\delta x_0}{R} \quad (419)$$

La substitution $h(x) \rightarrow h(x) + \epsilon(x)$ dans (416) avec $x_0 \rightarrow x_0 + \delta x_0$ donne, après deux intégrations par parties, la condition de variation sur le potentiel :

$$-\left(W - \frac{\kappa}{2R^2}\right) \delta x_0 + \int_{x_0}^{\infty} dx \epsilon(x) \left[\kappa \frac{d^4 h}{dx^4} - \sigma \frac{d^2 h}{dx^2} \right] = 0 \quad (420)$$

Cette condition doit être vérifiée quelque soit la variation $\epsilon(x)$ satisfaisant aux conditions (418). Comme δx_0 est arbitraire, on en déduit la condition sur le rayon de courbure en x_0 :

$$2W = \frac{\kappa}{R^2} \quad (421)$$

qui est la condition cherchée. L'intégrale étant nulle quelque soit $\epsilon(x)$, le deuxième membre donne l'équation différentielle à laquelle satisfait le profil $h(x)$:

$$\kappa \frac{d^4 h}{dx^4} - \sigma \frac{d^2 h}{dx^2} = 0 \quad (422)$$

L'analyse dimensionnelle permet alors de dégager un longueur caractéristique d'échappement :

$$\lambda^{-1} = \sqrt{\frac{\kappa}{\sigma}} \quad (423)$$

dont la signification physique apparaît dans la solution (la pente de la tangente est fixée par l'angle θ donné)

$$h(x) = x \tan \theta + b + c \exp[-\lambda x] \quad (424)$$

où b et c sont des constantes d'intégration déterminées par les conditions aux limites. En raison de l'amortissement très rapide de l'exponentielle, la longueur λ est une longueur « d'échappement » qui fixe la distance caractéristique au-delà de laquelle la courbure due au substrat n'a plus d'importance.

Lorsque la tension de surface est faible devant le coefficient de flexion, cette longueur est grande et elle peut être de l'ordre de grandeur de la vésicule elle-même. C'est la limite des membrane presque libre. Par contre, dans l'autre limite, la longueur d'échappement est petite et elle est de l'ordre du nano-mètre. On est dans la limite d'une membrane tendue. La forme de la vésicule en adhésion est celle d'un hémisphère avec un angle de contact bien défini et on retrouve le cas de la goutte liquide où la tension de surface est jouée par la tension mécanique d'étirement σ .

Concluons l'analyse en notant que les conditions de raccordement ($h(0) = h'(0) = 0$) fixent les deux constantes d'intégration dans (424)

$$\begin{cases} b + c &= 0 \\ \tan \theta &= c\lambda \end{cases} \quad (425)$$

On peut alors calculer le rayon de courbure au voisinage immédiat de la ligne de contact à partir de la dérivée d^2h/dx^2 , ce qui donne relation entre W et σ pour les angles de contact θ petits

$$W = \frac{1}{2}\sigma\theta^2 \quad (426)$$

Un analyse plus complète permet de traiter les non-linearités [?]. On démontre ainsi que l'angle de raccordement θ est bien donné par le potentiel d'adhésion et par la tension résultante de l'adhésion σ comme :

$$W = \sigma(1 - \cos \theta) \quad (427)$$

qui revient bien à l'équation précédente dans la limite des θ petits.

7.3. Cinétique de l'étalement. Il est intéressant d'étudier la dynamique de l'étalement d'une goutte visqueuse sur un substrat solide. Dit autrement, nous désirons calculer la courbure caractéristique de la croissance du rayon de contact goutte-substrat en fonction du temps.

La cinétique de l'avancement de la ligne de contact est fonction de la dissipation d'énergie par unité de temps. Lorsque la goutte s'étale, elle « pousse » l'eau située au voisinage de la ligne de contact, là où le taux de dissipation de l'énergie est maximum. En coordonnées circulaires, la vitesse $v(r, z)$ du fluide est une fonction du rayon vecteur r et de l'altitude z . Les gradients de vitesse suivant z et ceux dans la direction r ont des ordres de grandeur différents, car $|\partial v/\partial r|^2 \ll \partial v/\partial z|^2$. Par la suite, nous négligerons les gradients dans la direction radiale par rapport à ceux dans la direction normale au substrat. C'est ce qu'on appelle l'approximation de lubrification.

Si η est la viscosité de l'eau, l'entropie dissipée par unité de temps et par unité de longueur dans le fluide est donc

$$T\dot{S} = \int_0^\infty dr \int_0^e dz \eta \left(\frac{\partial v}{\partial z} \right)^2 \quad (428)$$

où e est la distance entre le substrat et la goutte en un point localisé à la distance r . Le champ de vitesse $v(r, z)$ est calculé dans la limite des petits nombres de Reynolds.

Après intégration sur la coordonnée z , on trouve finalement:

$$T\dot{S} = \frac{3\eta V^2 \lambda}{\theta} \quad (429)$$

Exprimons désormais la conservation de l'énergie libre totale $\Delta F = \Delta U - T\Delta S$ de la goutte et de sa phase vapeur. La variation d'entropie par unité de temps, d'une part, n'est autre que la dissipation juste calculée. La variation d'énergie, d'autre part, provient de la variation d'énergie d'adhésion $\Delta W \times 2\pi r dr$ pendant le temps dt . Les deux se compensent. On a donc par unité de longueur de ligne :

$$\Delta W V = \frac{3\eta V^2 \lambda}{\theta} \quad (430)$$

où le potentiel d'adhésion est calculé à partir de l'état d'équilibre qui sert de référence. L'équation (430) donne bien que la vitesse est nulle lorsque l'angle de contact atteint sa valeur d'équilibre. Dans

l'approximation des petits angles, la différence d'énergie d'adhésion est quadratique en θ

$$\Delta W = \frac{1}{2}\sigma (\theta_e^2 - \theta^2) \quad (431)$$

Utilisant (431) et (430), nous obtenons l'équation différentielle pour l'angle de contact θ

$$\frac{d\theta}{\theta} = \frac{\theta_e^2 - \theta^2}{6\lambda\eta R_v} \sigma dt \quad (432)$$

Celle-ci s'intègre facilement et elle conduit à une cinétique simple pour l'angle de contact

$$\theta = \theta_e (1 - \exp -\alpha t) \quad (433)$$

où la constante $\alpha = \sigma\theta_e^2/(3\lambda\eta R_v)$ est un facteur d'échelle qui a la dimension de l'inverse d'un temps caractéristique.

CHAPITRE 4

Quelques propriétés Physico-chimiques de l'adhésion cellulaire

L'adhésion entre cellules ou entre une cellule et un substrat solide est un élément clef qui intervient dans de nombreuses fonctions biologiques. La survie des cellules, leur prolifération, leur différenciation, l'activation des fonctions cellulaires ainsi que la migration ces cellules dépendent des contacts entre une cellule et son environnement extérieur[?]. L'adhésion est tout aussi importante dans le domaine bio-médicale. La nature des interactions entre les cellules et des implants déterminent, en effet, les réactions d'inflammation des tissus. L'étude de l'adhésion cellulaire est donc par nature un champ disciplinaire extrêmement large qui intègre un ensemble complexe de données moléculaires et physico-chimiques.

Le contact entre une cellule et un substrat est-il de même nature que le contact entre une vésicule et un substrat? La réponse est non car, si il faut caricaturer, l'adhésion est SPÉCIFIQUE pour des cellules alors qu'elle est non-spécifique pour des objets comme les vésicules les plus simples[?].

On parle d'adhésion non-spécifique pour des particules colloïdales en solution ionique. Le potentiel d'interaction entre ces deux particules est la somme de deux composantes. D'une part, une interaction électrostatique qui est fortement écrantée par l'eau dont la permittivité relative avoisine le chiffre faramineux de 78 et par les ions en solution. L'autre force est d'origine électrodynamique. Les interactions de Van der Waals sont généralement attractives pour des particules colloïdales de même type. Lorsque les deux composantes sont additionnées, on obtient la théorie DLVO qui prédit un profil de potentiel présentant deux minima en fonction de la distance entre les particules.

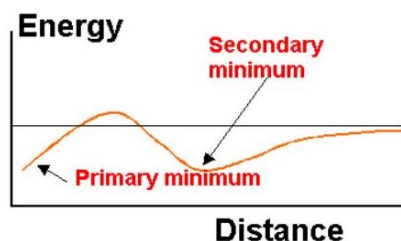


FIG. 1. Profil du potentiel d'interaction typique prédit par la théorie DLVO pour deux particules colloïdales distantes de d .

Il est évident que l'on ne peut pas remettre en doute l'importance des effets électrostatiques ou électrodynamiques. Mais cette description n'est pas adaptée aux interactions cellules-substrat et personne n'a pu déterminer expérimentalement la répartition des charges surfaciques impliquées dans l'adhésion cellulaire. Il faut donc recourir à un autre niveau de description.

L'adhésion cellulaire est en fait déterminée par des interactions SPÉCIFIQUES entre des ligands et des récepteurs. Ceux-ci forment des couples bien déterminés qui s'associent de manière très spécifique. Les protéines impliquées dépendent du contact. Les protéines de la famille des cadhérines sont impliquées dans l'adhésion cellules-cellules des cellules, alors que la famille des intégrines interviennent dans l'adhésion cellule-substrat. À l'opposé, une interaction entre deux surfaces chargées et de forme arbitraire sera dit non-spécifique. Une conséquence importante de spécificité des contacts entre une cellule et un substrat est le petit nombre de molécules impliquées dans l'aire de contact. Pour une aire d'adhésion typique de l'ordre de $1000 \mu m^2$, on estime que l'aire de contact moléculaire est d'environ $10 \mu m^2$, ce qui représente environ 1000 molécules. Cette différence est d'autant plus importante

que la membrane des cellules ne peut pas être assimilée à une surface douce lorsque la distance avec le substrat avoisine les 20 nm , ce qui correspond à la taille des intégrines impliquées dans les ponts adhésifs. La nature de l'adhésion cellulaire dépend donc de la forme des molécules ainsi que du profil sub-micronique des surfaces.

ANNEXE A

Le tapis roulant de l'actine

- (1) Abundant ($c \simeq 100 \mu M$)
- (2) 42 kDa
- (3) Can bind or lock to an other monomer. Leads to self-assembly into helical bundles.
- (4) Bind to ATP and to myosine II (and many other things!))
- (5) G Actin = globular actin. Filamentous actin : F actin
- (6) Actin filaments are POLAR with two ends with different chemical properties (barbed end and plus end)
- (7) Large number of proteins species associated with actin :
 - (a) Regulate the polymerisation.
 - (b) Cross-link the network.
 - (c) Cut, depolymerise and disassemble the network.

Actin polymerisation To polymerise : G actin + ATP (bound) : spontaneous association polymerisation takes place for $c > 0.2 \mu M$.

This happens in two stages :

- (1) form a trimer : slowest step
- (2) Oligomer association at the two ends with different kinetics :
 - (a) Slow at the minus end
 - (b) Fast at the barbed end

Assume first order kinetics :

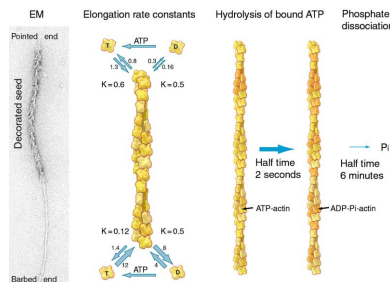
$$v = k_{on} C_{\text{actin G}} - k_{off} \quad (434)$$

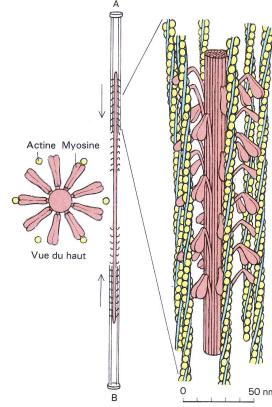
Numerical values

- (1) G-Actin bound to l'ATP , $C_{critique} = 0.2 \mu M$
- (2) $k_{on} = 5 \mu M s^{-1}$, $k_{off} = 1 s^{-1}$
- (1) G-actin bound ATP , $C_{critique} = 2 \mu M$
- (2) $k_{on} = 0.1 \mu M s^{-1}$, $k_{off} = 0.2 s^{-1}$

Conclusion ATP-bound G actin (« barbed » end) polymerises faster than ADP G-actin

Because F-actin hydrolyses ATP, there is an effective growth at the barbed end. This association at the + end and diassociation at the minus is called « treadmilling ».





Actin cytoskeleton regulation Actin assembly depends on proteins which can increase the tread-milling by a 200 factor.

Function	Protein	Remarque
Limit the G- concentration	Thymosin- β -4	large concentration
Nucleation factor	Arp2/Arp3 +WASP, Formins	dentritic nucleation (1) or p
ADP-ATP exchange on actin G	Profilin	
Fragment	Cofilin	
Capping at the barbed end and fragmentation	Gelsolin	
Crosslinking of filaments	α -actinine	
Membrane anchor	Taline	

Bilan de polymérisation de l'actine On définit :

$$n_F = \text{nb. de monomeres F} \quad (435)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} n_F &= k_{on} C_G - k_{off} \\ &= k_{on} (C_G - C_c) \end{aligned} \quad (436)$$

où C_c = concentration critique = k_{off}/k_{on} .

Pour la vitesse à laquelle le filament s'allonge

$$V = a k_{on} (C_G - C_c) \quad (437)$$

où $a = 2.7 \text{ nM} \approx$ taille d'un monomère.

Si $\Delta G = G_F - G_G$ est le même aux deux bouts, le rapport k_{on}/k_{off} est identique aux bouts creux et pointus. Ce n'est pas le cas.

Échange d'énergie : la profiline et la cofiline

- (1) L'actine fraîchement dépolymérisée est sous la forme du complexe actine - cofiline (cofiline ADP)
- (2) La cofiline est échangée pour de la profiline. Ensuite l'ADP est échangé pour de l'ATP et l'actine « ré-armée » peut à nouveau se polymériser.

L'actine F du côté pointu a une énergie plus faible que l'actine F du côté barbé (car elle est liée à de l'ADP et non à de l'ATP). D'où :

$$C_c(P) > C_c(B) \quad (438)$$

Si la concentration en solution C est comprise entre $C_c(P)$ et $C_c(B)$, on assistera à un phénomène de recyclage constant (tapis roulant)

$$k_{on} (C - C_c(B)) = k_{off} (C_c(P) - C) \quad (439)$$

où la quantité totale d'actine est conservée. Mais le système est ouvert à un flux d'énergie : en ré-armant le système au niveau de la profiline, on injecte de l'énergie qui est ensuite convertie en travail mécanique.

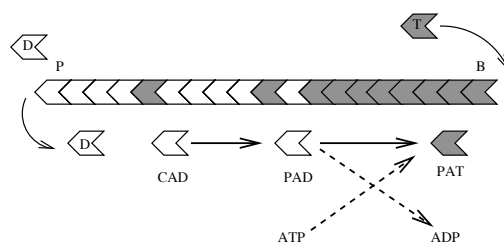


FIG. 1. *Recyclage de l'actine : le « treadmilling ».*

ANNEXE B

Mouvement Brownien

Nous reprenons ici l'argument original de Langevin. Considérons une particule de masse m en suspension dans un bain thermique dont la température est T . Si \mathcal{N} est le nombre d'Avogadro

$$\frac{1}{2}m \langle v^2 \rangle = \frac{1}{2} \frac{RT}{\mathcal{N}} \quad (440)$$

$$k_B = \frac{R}{\mathcal{N}} = 1,381 \times 10^{-23} \text{JK}^{-1} \quad (441)$$

est la constante de Boltzmann (due à Planck, 1900) Soit bille de rayon a dans fluide de viscosité cinématique η (bain de chaleur). On suppose

$$m \gg m_{\text{bain}} \quad (442)$$

Force visqueuse $6\pi\eta v$. On postule en 1d:

$$m \frac{dv}{dt} + m \frac{d^2x}{dt^2} = -6\pi\eta a v + X(t) \quad (443)$$

où X est une force dont on ne sait rien sinon qu'elle est aléatoire.

Du point de vue du temps propre de la particule lourde, les fluctuations de $X(t)$ ne sont pas corrélées :

$$\langle X(t)X(t-\tau) \rangle = G \times \delta(\tau) \quad (444)$$

soit

$$6\pi\eta a/m \times \tau_c \ll 1 \quad (445)$$

On pose $\mu = 6\pi\eta a$

$$\begin{aligned} mx \frac{dv}{dt} + \frac{1}{2}m \frac{d^2x}{dt^2} - mv^2 \\ = \mu xv + xX = -\mu \frac{1}{2} \frac{dx^2}{dt} + xX \end{aligned} \quad (446)$$

Moyenne sur un grand nombre de particules $\rightarrow \langle \dots \rangle$. On a évidemment (?? - hum)

$$\langle xX \rangle = 0 \quad (447)$$

D'où

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}m \frac{d^2 \langle x^2 \rangle}{dt^2} - m \langle v^2 \rangle &= -\mu \frac{1}{2} \frac{d \langle x^2 \rangle}{dt} \\ \frac{1}{2}m \frac{d^2 \langle x^2 \rangle}{dt^2} - k_B T &= -\mu \frac{1}{2} \frac{d \langle x^2 \rangle}{dt} \end{aligned} \quad (448)$$

qui n'est qu'une équation différentielle du premier ordre. D'où

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d \langle x^2 \rangle}{dt} &= \frac{k_B T}{\mu} + C \exp \left[-\frac{\mu}{m} t \right] \\ &= \frac{k_B T}{\mu} \text{ en régime permanent} \end{aligned} \quad (449)$$

car

$$\frac{m}{\mu} = 10^{-8} s \quad (450)$$

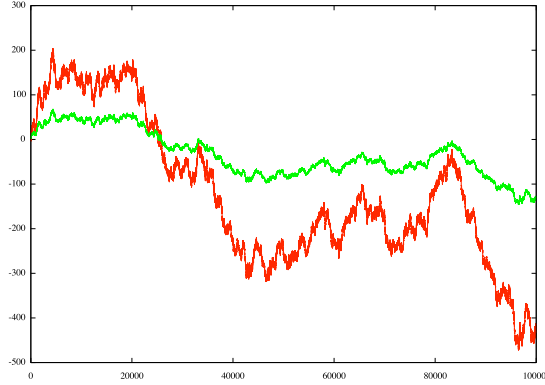


FIG. 1. *Simulation numérique d'une particule brownienne dans un bain à 300K (eau). Le temps est mesuré en ps et les distances en Nm. La courbe rouge est obtenue pour une particule de 10 nm et celle en verte correspond à une particule de 100nm.*

En particulier, pour la distance caractéristique inspectée au bout d'un temps t

$$\langle x^2 \rangle = \frac{k_B T}{3\pi\eta a} t = Dt \quad (451)$$

où D est le coefficient de diffusion. Il est facile d'intégrer numériquement l'équation de Langevin. On se place dans le régime des petits nombres de Reynolds. L'inertie ne jouant aucun rôle, l'algorithme permet de déterminer $x(t + dt)$ une fois $x(t)$ connu.

$$x(t + \delta t) = x(t) + \beta D \delta t \left[-\frac{dU}{dx} + F(x, t) \right] + (2D\Delta t)^{1/2} X(t) \quad (452)$$

où $U(x, t)$ est un potentiel, $F(x, t)$ une force extérieure (Schéma d'Euler).

REMARQUE. HYPOTHÈSES SOUS-JACENTES :

- « – Une force aléatoire $X(t)$ FORTE avec une mémoire courte;
- « – Une force FAIBLE $-6\pi\eta av$ avec une mémoire longue;
- « – Ne s'applique pas aux particules du bain;
- « – Néglige les corrélations dans le fluide (on sait maintenant que c'est faux)

CONSÉQUENCE. CONSÉQUENCE Temps de perte de mémoire de la vitesse $\tau_v = m/(6\pi\eta a) =$ temps au bout duquel la vitesse va changer de signe. Ce temps correspond à une distance $\tau_v (\langle v^2 \rangle)^{1/2}$. Mais

$$\frac{1}{2}m \langle v^2 \rangle = \frac{1}{2}k_B T$$

donc

$$\lambda = \frac{(mk_B T)^{1/2}}{6\pi\eta a}$$

libre parcours moyen entre deux chocs.

0.4. théorème fluctuation-dissipation. Considérons l'équation de Langevin

$$m\dot{v} + m\gamma v = X(t) \quad (453)$$

avec

$$G = \langle X(t)X(t) \rangle \quad (454)$$

et on ne fait aucune référence à un quelconque équilibre thermique.

$$v(t) = v(t_0)e^{-\gamma(t-t_0)} + \frac{1}{m} \int_{t_0}^t X(t')e^{-\gamma(t-t')} dt' \quad (455)$$

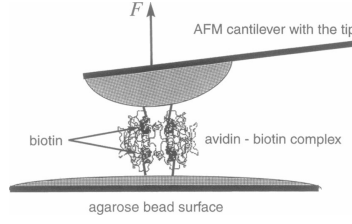


FIG. 2. Schéma de principe d'une expérience avec une pointe AFM

D'où les corrélations

$$\begin{aligned} \langle X(0)v(t) \rangle &= \frac{G}{m} \theta(t) e^{-\gamma t} \\ \langle v(0)v(t) \rangle &= \frac{G}{2m^2\gamma} e^{-\gamma t} \end{aligned} \quad (456)$$

On suppose maintenant l'équilibre thermique

$$\frac{1}{2}m \langle v^2 \rangle = \frac{1}{2}k_B T \quad (457)$$

D'où

$$G = 2mk_B T \gamma \quad (458)$$

Cette équation relie l'amplitude caractéristique de la force ($G^{1/2}$) qui donne de l'énergie à la particule à la dissipation γ . La dissipation est NÉCESSAIRE pour que la particule rende de l'énergie au bain, sans quoi son énergie divergerait. Le théorème de fluctuation-dissipation établit la règle de cette aller-retour incessant d'énergie entre le bain et la particule.

0.5. Application à une pointe d'AFM. La déflexion de la pointe mesure une force que l'on suppose harmonique

$$|f| = kd$$

où k est la rigidité et d la distance mesurée (dans ce type d'expérience, on mesure la distance et on en déduit la force qu'applique la pointe sur le complexe moléculaire).

Du théorème de fluctuation-dissipation :

$$(\langle (\delta d)^2 \rangle)^{1/2} = \left(\frac{k_B T}{k} \right)^{1/2} \quad (459)$$

d'où

$$(\langle (\delta F)^2 \rangle)^{1/2} = (kk_B T)^{1/2} \quad (460)$$

Pour une pointe RIGIDE, les fluctuations de position sont faibles, mais les fluctuations de forces sont importantes. Inversement, si k est petit, pour une pointe SOUPLE. Typiquement, on arrive maintenant à sonder une liaison pont-hydrogène (2 Å).

1. Cinétique d'une réaction chimique

1.1. Introduction. Nous considérons une situation uni-dimensionnelle avec une coordonnée de réaction x représentant, par exemple, la distance entre deux molécules. On suppose un système à deux états, l'un - c'est-à-dire l'état A - où les deux molécules sont associées et forment un complexe et l'autre où le complexe est dissocié. Cet état est noté B. Soit $V(x)$ le potentiel auquel est soumise la molécule de coordonnée x décrivant le problème. Si F est la force extérieure à laquelle est soumise cette particule, le potentiel total devient :

$$U(x) = V(x) - Fx \text{ où la force n'est pas stochastique } \Phi = -\frac{\partial U}{\partial x} \quad (461)$$

Question : lorsque le profil de $V(x)$ possède un minimum local pour une coordonnée x finie (état A), nous pouvons supposer le système est piégé dans cet état métastable. Quel est alors le temps MOYEN

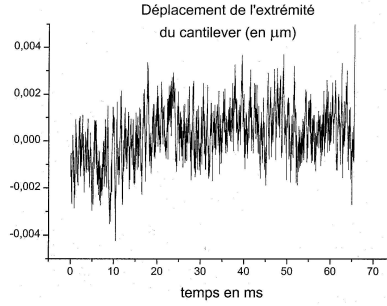


Figure 5: Enregistrement du mouvement brownien, dans un liquide, de la pointe d'un microscope à force atomique. (Enregistrement fourni gracieusement par Pascal Silberzan, Institut Curie.)

FIG. 3. *Mesure des fluctuations de position d'une point d'AFM.*

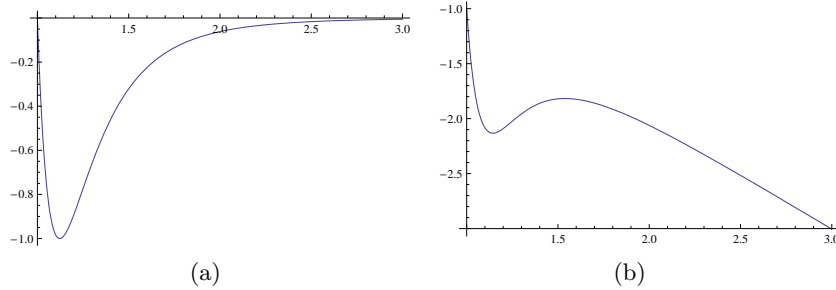


FIG. 4. En (a), $U(x) = V(x) = 4\epsilon (1/x^{12} - 1/x^6)$. En (b), $U(x) = V(x) - F(=1)x$.

d'échappement? Ce temps, τ permettra de calculer le coefficient cinétique de la réaction chimique de dissociation entre les deux molécules. En effet, nous avons $k = 1/\tau$ où k est ce coefficient cinétique .

Pour établir l'équation du mouvement d'une particule initialement piégée en A , nous introduisons la densité $\rho(x)$ et l'équation de conservation :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x} \quad (462)$$

Le problème est de définir le courant de probabilité J . Nous utilisons ici :

$$J = \frac{1}{m\gamma} \left[\rho \Phi - k_B T \frac{\partial \rho}{\partial x} \right] \quad (463)$$

et le courant est la somme d'une mobilité et d'un courant de diffusion

$$J = \text{Mobility } \mu = \frac{\rho}{m\gamma} + \text{Diffusion} (D = \frac{k_B T}{m\gamma}) \quad (464)$$

CONSÉQUENCE. À l'équilibre, on retrouve bien la distribution de Boltzmann. Puisque l'équilibre est un état stationnaire :

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x} = 0 \quad (465)$$

On a

$$\frac{1}{\rho} \frac{\partial \rho}{\partial x} = -\frac{1}{k_B T} \frac{dU}{dx} \quad (466)$$

avec :

$$\rho(x) = \rho_0 e^{\left[-\frac{U}{k_B T} \right]} \quad (467)$$

Cette conséquence de l'hypothèse stationnaire ne définit pas ce qu'est la température T qui apparaît dans cette équation. Celle-ci n'est qu'un paramètre commode permettant d'étalonner les échanges d'énergie avec le bain.

REMARQUE. En utilisant la définition du courant (463), nous supposons que nous nous plaçons dans la limite des fortes dissipations, $\gamma \rightarrow \infty$. Cette expression est déjà une approximation. Nous avons en effet supposé que la vitesse de la particule v relaxe beaucoup plus vite que la position x . Au voisinage de A , nous pouvons assimiler le potentiel à un potentiel harmonique avec :

$$V(x) = 1/2 m \omega_A^2 x^2 \quad (468)$$

et cette approximation revient à supposer que la fréquence caractéristique d'oscillation est bien inférieure à la fréquence de relaxation $1/\gamma$:

$$\frac{1}{\gamma} \ll \frac{\gamma}{\omega_A^2} \quad (469)$$

Dans ce cas, la distribution conjointe des positions et des vitesses $f(x, v, t)$ est effectivement une distribution de type Maxwell :

$$f(x, v, t) = \rho(x, t) e^{-mv^2/2T} \quad (470)$$

où la vitesse est en équilibre local. On peut alors travailler avec une distribution effective de probabilité sur les positions x en intégrant sur les vitesses

$$\rho(x, t) = \int dv f(x, v, t) \quad (471)$$

CONSÉQUENCE. La définition de la probabilité nous permet de calculer la probabilité conditionnelle de trouver la particule en x à l'instant t sachant qu'elle était en $x = 0$ à $t = 0$. Utilisant en effet la définition du courant (463) :

$$\frac{\partial \rho(x, t)}{\partial t} = D \nabla \rho \quad (472)$$

on en tire la probabilité d'être au voisinage de A

$$Pr[x(t) \in A | x(0) = 0] = \int_A dx \rho(x, t) \quad (473)$$

où l'intégration porte sur un voisinage de A où l'énergie est celle de A à $k_B T$ près.

1.2. Solution stationnaire 1-d. L'hypothèse d'un courant stationnaire implique que le courant est indépendant de t . Dans une expérience typique, la particule est injectée au voisinage de A et elle est retirée du système en B . Soit J le courant de particule qui passe au-dessus de la barrière caractérisée par son maximum en M . Nous nous placerons dans la limite des puits profonds où la barrière de potentiel est grande par rapport à l'énergie thermique :

$$V_M - V_A \gg k_B T \quad (474)$$

et la probabilité d'échappement est par conséquent faible. Soit n_A le nombre de particules au voisinage de A . Nous désirons établir une expression pour ce taux d'échappement.

Dans la limite des puits profonds, si une particule s'échappe, elle ne revient pas ! Le taux de réaction est alors défini en fonction du courant par le rapport :

$$k = \frac{J}{n_A} \quad (475)$$

Cette définition respecte le calcul dimensionnel. On obtient bien $[k] = 1/sec$. Mais il faut que n_A soit bien défini : n_A doit être constant et cela ne peut être vrai que dans la limite d'un puits profond.

REMARQUE. L'équation de diffusion est une équation elliptique dont la solution est déterminée par les conditions aux frontières. Les plus utilisées sont les suivantes :

« - Absorption sur la frontière $\rho(x, t) = 0, x \in \partial\Omega$.

- « – Réflexion $\frac{\partial \rho}{\partial n} = 0, x \in \partial\Omega$.
- « – Évaporation $\frac{\partial \rho}{\partial n} = \rho(x, t), x \in \partial\Omega$.
- « – Réaction chimique à la frontière : $\frac{\partial \rho}{\partial n} = j(\rho(x, t))$, $x \in \partial\Omega$ où le courant j est fixé par le taux de réaction supposé connu.

Dans tous les cas, n est la normale orientée vers l'intérieure du domaine Ω .

En régime stationnaire, l'équation d'évolution est simple. Nous faisons $J = \text{constant}$ dans (463) et nous obtenons :

$$\rho \frac{\partial V}{\partial x} + k_B T \frac{\partial \rho}{\partial x} = -m\gamma J \text{ avec } \Phi = -\frac{\partial V}{\partial x} \quad (476)$$

dont la solution est :

$$\begin{aligned} \rho(x) &= a(x) e^{-V(x)/k_B T} \\ a(x) &= \int_x^{x_0} dx' \frac{J m \gamma}{k_B T} e^{+V(x')/k_B T} \end{aligned} \quad (477)$$

La constante x_0 est donnée par les conditions aux limites:

- (1) n_A est donné car le nombre de particules injectées en A est connu.
- (2) $\rho(x = x_B) = 0$ car toutes les particules sont retirée en B . D'où $x_0 = x_B$, de telle sorte que $\rho(x = x_B) = 0$

On en tire le courant total de A vers B (le courant de B vers A est nul car $\rho(B) = 0$!) par simple inversion de la formule donnant $a(x)$ en fonction de J (Cf. (477))

$$J = \frac{a(x)}{\int_x^{+x_B} \frac{m\gamma}{k_B T} e^{V(y)/k_B T} dy} \quad (478)$$

Cette expression va nous permettre de tirer le rapport donnant la constante cinétique $k = J/n_A$. Si le taux d'échappement est faible :

$$n_A = \int_{x_A}^{x_B} dx \rho(x) = \int_{x_A}^{x_B} dx a(x) e^{-\beta V(x)} \quad (479)$$

car il n'existe que peu de particules au voisinage de B . Utilisant (478)

$$\begin{aligned} \frac{1}{k} = \tau = \frac{n_A}{J} &= \frac{\int_{x_A}^{x_B} dx a(x) e^{-\beta V(x)}}{\int_{x_A}^{x_B} dx e^{-\beta V(x)} \left[\int_x^{+x_B} \frac{m\gamma}{k_B T} e^{V(y)/k_B T} dy \right]} \\ &= \int_{x_A}^{x_B} dx e^{-\beta V(x)} \left[\int_x^{+x_B} \frac{m\gamma}{k_B T} e^{V(y)/k_B T} dy \right] \end{aligned} \quad (480)$$

Ce résultat sera simplifié dans la section suivante afin de retrouver le facteur d'Ahrénus. Nous l'utiliserons sous cette forme lorsque nous calculerons la force de rupture d'une liaison chimique.

1.3. Approximation du col. Lorsque $\beta = 1/k_B T \rightarrow \infty$ et si $V(x)$ possède un maximum en $x_{max} \in [x_A, x_B]$, nous pouvons approcher l'intégrant par son développement limité au voisinage du col :

$$\int_{x_A}^{x_B} dx e^{\beta V(x)} \approx \int_{-x_A}^{+x_B} dx e^{\beta(V(x_M) + \frac{1}{2} V''(x_M)(x-x_M)^2)} \quad (481)$$

avec $V''(x_M) < 0$ car M est un maximum. L'intégrale étant bornée, nous pouvons envoyer $x_{B,A}$ vers $\pm\infty$ et nous utilisons

$$\int_{-\infty}^{+\infty} dx e^{\frac{1}{2} \beta V''(x_M)(x-x_M)^2} = \frac{\sqrt{2\pi}}{\sqrt{-\beta V''(x_M)}} \quad (482)$$

Au voisinage de A , le puits de potentiel est aussi approché par son développement harmonique for $x \approx x_A$

$$V(x) \approx V_A + \frac{1}{2} m \omega_A^2 (x - x_A)^2 \quad (483)$$

Comme :

$$n_A = \int_{\text{near } A} dx \rho(x) = a_\infty \int dx e^{-V(x)/T} \quad (484)$$

nous avons en utilisant la définition de la constante cinétique k :

$$k = \frac{J}{n_A} = \omega_A \sqrt{\frac{T}{2\pi m}} \frac{e^{V_A/T}}{\int_{-\infty}^{+\infty} \gamma(x) e^{V(x)/T} dx} \quad (485)$$

qui est le résultat de Krämers, 1940. On constate que ce résultat est général. La dissipation $\gamma(x)$ peut varier sur le chemin de réaction.

REMARQUE. (i) La contribution dominante au taux d'échappement provient du voisinage du maximum $|V_M - V| \approx k_B T$.

(ii) Le facteur d'Arrhenius $e^{-(V_M - V_A)/T}$ apparaît de façon naturelle, et nous avons donc défini ce que l'on entend par énergie d'activation $V_M - V_A$.

(iii) En règle générale, $k \propto 1/\gamma$. Si la dissipation est infinie, le taux de réaction aussi !

(iv) Ce résultat n'est valable que si et seulement si :

(a) $\gamma \gg \omega_A, \omega_M$ régime diffusif

(b) $V_M - V_A \gg k_B T$ pour que le résultat soit indépendant de la façon avec laquelle les particules sont injectées en A et collectées en B .

Si la dissipation γ est indépendante de la coordonnée de réaction x , l'expression du taux de réaction se simplifie.

$$k = \frac{\omega_A \omega_M}{2\pi\gamma} e^{(V_A - V_M)/T} \quad (486)$$

Comme $V(x) = U(x) - Fx$, V_A et V_M dépendent tous deux de la force extérieure F . Par conséquent, le taux de réaction et par voie de conséquence la constante cinétique dépend de la force agissant sur la liaison entre les deux molécules formant le complexe.

NOTE. Rappelons que l'équation de Focker-Planck ne peut contenir plus d'informations que l'équation de Langevin

$$m\dot{v} + m\gamma v = \xi(t) \quad (487)$$

où $\xi(t)$ est une force aléatoire dont le temps de corrélation τ_c est beaucoup plus court que le temps caractéristique $1/\gamma$.

$$\gamma\tau_c \ll 1 \quad (488)$$

En pratique, la force qui fixe l'échange d'énergie entre la particule et le bain est fixée par la fonction de corrélation à deux points

$$\langle \xi(0)\xi(t) \rangle = \Gamma\delta(t) \quad (489)$$

Si nous définissons la température T par

$$\frac{1}{2}m \langle v^2 \rangle = \frac{1}{2}k_B T \quad (490)$$

alors le taux auquel le bain thermique donne de l'énergie à la particule est proportionnel au taux avec lequel la particule lui rend de l'énergie lorsqu'elle dissipe par le frottement γ

$$\gamma = \frac{\Gamma}{2T} \quad (491)$$

Ce résultat a priori simple car l'énergie de la particule ne peut devenir infinie est le premier théorème de fluctuation-dissipation .

En résumé, pour échapper au puits de potentiel, la particule doit :

- (1) Tout d'abord « monter » la barrière. L'énergie nécessaire est donnée par les chocs aléatoires avec une force caractéristique $\simeq \Gamma^{1/2}$.

- (2) Puis, descendre le profil de potentiel. La particule doit alors dissiper de l'énergie et ceci n'est possible que via le frottement γ .

CONSÉQUENCE. On distingue en fait deux régimes en fonction du taux de dissipation

- (1) Si $\gamma \rightarrow \infty$, La particule descend très rapidement le profil de potentiel. L'approximation des vitesses à l'équilibre local est vérifiée.
- (2) Si $\gamma \rightarrow 0$, notre approche est fautive. Pour comprendre ce que l'on devrait avoir, il suffit de rappeler le théorème de fluctuation-dissipation qui donne $\gamma \propto \Gamma$. Lorsque Γ augmente, la force qui pousse la particule au-dessus de la barrière de potentiel croît elle aussi. Dans ce cas, le taux de réaction est proportionnel à Γ et il doit donc être aussi proportionnel à γ (et non à $1/\gamma$).

Chaque régime est en fait déterminé par le rapport des longueurs caractéristiques du problème:

- (1) Nous savons que le temps caractéristique au bout duquel la particule perd la corrélation des vitesses est $\tau_c = m/\gamma$. Ce temps correspond au temps typique au bout duquel la vitesse particule change de signe. Nous pouvons donc définir une distance caractéristique $\lambda = m/\gamma \bar{v}$ qui n'est rien d'autre que le libre parcours moyen :

$$\lambda = \frac{(2mT)^{1/2}}{\gamma} \quad (492)$$

- (2) Nous pouvons aussi définir une région de transition à partir d'un intervalle de largeur $k_B T$ autour du maximum de potentiel en M . Comme

$$V(x) = V_M - 1/2 \omega_M^2 (x - x_M)^2 \quad (493)$$

nous avons :

$$\delta = \left(\frac{T}{\omega_M^2} \right)^{1/2} \quad (494)$$

D'où le critère de validité sur le résultat de Krämer :

- « - $\lambda \ll \delta$, soit $\gamma \rightarrow \infty$, le régime DIFFUSIF est correct, car la particule subit beaucoup de chocs au voisinage du maximum .
- « - $\lambda \gg \delta$, soit $\gamma \rightarrow 0$, le régime est alors BALLISTIQUE. Notre approche est fautive.

Les deux régimes ont été calculés dans la publication originale de Krämer et le résultat de la figure 5 montre qu'il est possible d'observer le changement de comportement en fonction de la dissipation γ .

Évidemment, cette conclusion n'a de sens que si

- « - La force extérieure en varie pas avec la position.
- « - Il n'existe qu'une seule coordonnée de réaction, ce qui est faux dans la pratique.

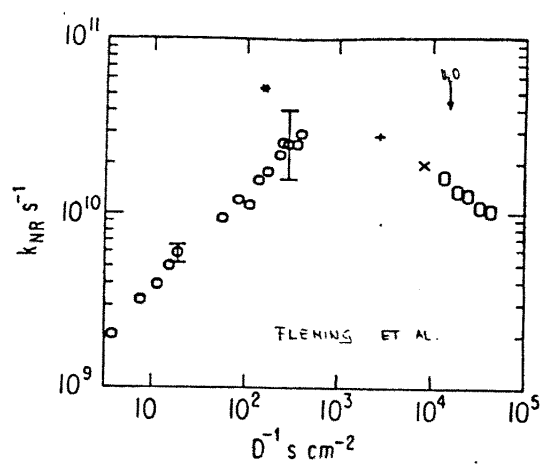


FIG. 5. After Fleming and al, *J. Stat. Phys*, 1986

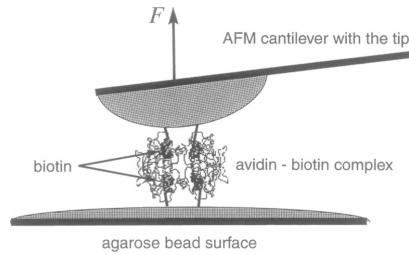
ANNEXE C

Distribution des forces de rupture : spectroscopie de force

Les mesures de force sur les molécules isolées, en anglais « *single molecules* », permettent de caractériser « *in vitro* » la réponse mécanique d'un lien biochimique à une échelle de l'ordre du nm. Elle sont par contre impuissantes à donner les mécanismes moléculaires à la base des propriétés mécaniques des macromolécules biologiques. C'est pour cette raison qu'elles ont aujourd'hui associées à des approches de dynamique moléculaire simulant la position des atomes en fonction d'un champ de forces bien choisi. Ces expériences numériques, ou « *in silico* », permettent en effet de sonder l'élasticité interne de grandes macromolécules comme la titine ou la fibonectine[?]. Nous nous contentons ici de calculer la force de rupture d'une liaison faible.

Nous considérons un couple ligand-récepteur formant un complexe dans son état lié. Les expériences sur les complexes isolés (i.e. étudiées à l'échelle d'une seule liaison), permettent de sonder la cinétique de la liaison en fonction de la force extérieure appliquée au complexe. En particulier, il nous faudra définir la force de rupture du lien. Si cette notion est évidente dans le cas d'une liaison covalente, elle doit être précisée dans le cas d'une liaison faible. Ces liaisons sont statistiques, elles se font et se défont en raison des fluctuations thermiques. La force de rupture n'a de sens ici que dans une perspective statistique où la mesure en série sur un grand nombre de liaison isolée permet de définir une force de rupture la plus probable. Actuellement, l'AFM permet de mesurer des forces de rupture allant jusqu'à 10-20 pN. La BFP, pour « *biomembrane force probe* », permet de gagner au moins un ordre de grandeur et elle permet d'atteindre le pN.

Nous appliquons une force $F(t)$ avec une rampe $\dot{F}(t)$ constante et donnée. Dans une mesure d'AFM, la pointe est donc déplacée à vitesse constante. Cette rampe est ce qu'on appelle le taux de chargement ou « *loading rate* ».



Nous envisageons plusieurs complexes en parallèle. Soit n_0 le nombre total de liens attachés ou détachés. L'équation de conservation :

$$n_0 = n_b + n_u = \text{constant} \quad (495)$$

implique que la somme du nombre de liens liés, n_b , et détachés, n_u est constant.

Lorsque la pointe de l'AFM est soulevée, nous supposons une cinétique du premier ordre. Le nombre de liens attachés diminue au cours du temps et nous supposons qu'ils ne se rattachent pas :

$$\frac{dn_b}{dt} = -k[F(t)] n_b(t) \quad (496)$$

D'où

$$\frac{dn_u}{dt} = +k[F(t)] n_b(t) \quad (497)$$

On choisit un taux de chargement constant. La force $F(t)$ est donc proportionnelle à t et nous pouvons utiliser \dot{F} au lieu de t

$$\frac{dn_u}{dF} = \frac{k[F]}{\dot{F}} n_b(F) \quad (498)$$

Calculons maintenant la probabilité qu'un lien soit cassé entre F et $F + dF$. Cette probabilité est la différence entre le nombre de liens détachés lorsque la force vaut $F + dF$ et le nombre de liens détachés à F .

$$n_u(F + \Delta F) - n_u(F) = \frac{dn_u}{dF} \Delta F \quad (499)$$

Donc

$$\frac{k[F]}{\dot{F}} n_b(F)$$

est la densité de probabilité que le lien soit brisé pour une force F .

Comme la cinétique est du premier ordre, son intégration est immédiate :

$$\begin{aligned} \frac{dn_b}{dt} &= -k[F(t)] n_b(t) \\ \Rightarrow p(F) &= \frac{n_b(F)}{n_0} = e^{-\frac{1}{\dot{F}} \int_0^F k(y) dy} \end{aligned} \quad (500)$$

Donc, pour déterminer la force de rupture déterminée dans les expériences, il suffit de calculer $k[F]$.

Appelons $U(x)$ le potentiel du lien chimique entre le ligand et son récepteur lorsque la force est nulle. Comme d'habitude, x est la coordonnée de réaction et nous supposons que le profil de potentiel possède un maximum en $x_M(0)$. La position du maximum du potentiel total $V(x) = U(x) - Fx$ change en fonction de F et il devient $x_M(F)$. Nous pouvons toujours développer au voisinage du maximum à force nulle :

$$V(x) = U(x) - Fx = V_M - \frac{1}{2} \omega_M^2 [x - x_M(0)]^2 - Fx \quad (501)$$

où $x_M(0)$ est la position de la barrière à force zéro. Pour calculer $x_M(F)$:

$$\begin{aligned} \omega_M^2 [x_M(F) - x_M(0)] + F &= 0 \\ \Rightarrow x_M(F) &= x_M(0) - \frac{F}{\omega_M^2} \end{aligned} \quad (502)$$

D'où la valeur au maximum

$$V_M(F) = V_M(F = 0) - Fx_M(0) + \frac{F^2}{\omega_M^2} \quad (503)$$

Comme le potentiel est connu en fonction de F , nous pouvons déterminer le taux d'échappement en utilisant la formule (??) de l'appendice précédent. L'intégrale ne peut être que numérique et le résultat de la Fig. ?? donne $p(F)$ en utilisant (500).

Pour poursuivre, il est utile de faire l'approximation :

$$k(F) = k_0 e^{-\beta(\Delta U - F(x_M(0) - x_m(0)))} \quad (504)$$

où $x(0)$ est le point où le potentiel $U(x)$ à force zéro est minimal. Cette approximation permet de déterminer dans le facteur d'Arrhénius comment la valeur de la barrière de potentiel varie en fonction de la force F . Pour calculer

$$p(F) = k(F) e^{-\frac{1}{\dot{F}} \int_0^F dy k(y)} \quad (505)$$

nous noterons :

$$\Delta x = x_M(0) - x_m(0) \quad (506)$$

CONSÉQUENCE. Le maximum de la probabilité donne la force de rupture la plus probable (notée F^*). F^* est une fonction croissante du taux de chargement \dot{F} mais sa dépendance est logarithmique.

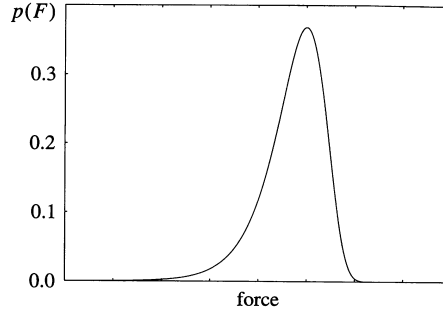


FIG. 1. *Distribution des forces de rupture : on note la présence d'un maximum.*

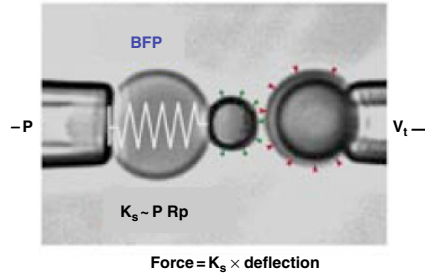


FIG. 2. *Une hémaphysse est aspirée dans une micropipette et sert de mechano-transducteur (symbolisé par un ressort) en transformant la pression ΔP de suction en tension. La constante élastique est bien approximée par $k \approx \Delta P R_p$, où R_p est le rayon de la membrane dans la micropipette. En déplaçant la micropipette de droite à vitesse constante v_t , on applique une force $F \approx kx$ sur le lien moléculaire que l'on désire sonder, où x est le déplacement de la bille de gauche. On obtient ainsi la caractéristique force-extension de la figure (b) avec une rampe de chargement clairement visible et une force de rupture déterminée par le maximum de distance.*

DÉMONSTRATION : 1. En effet, pour trouver le maximum de $p(F)$, nous annulons la dérivée :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dF} k(F) e^{-\frac{1}{F} \int_0^F dy k(y)} &= 0 \\ \Rightarrow \frac{dk}{dF} \Big|_{F=F^*} &= \frac{1}{F^*} k(F)^2 \Big|_{F=F^*} \\ &\Rightarrow \frac{d}{dF} [\ln k[F]] \Big|_{F=F^*} = \frac{1}{F^*} k(F) \Big|_{F=F^*} \end{aligned} \quad (507)$$

Mais

$$\begin{aligned} k(F) &= k_0 e^{-\beta(\Delta U - F(x_M(0) - x_m(0)))} \\ \Rightarrow \underbrace{\beta(x_M(0) - x_m(0))}_{\Delta x} &= \frac{k_0}{F^*} e^{-\beta[\Delta U - F^* \Delta x]} \end{aligned} \quad (508)$$

D'où une variation logarithmique de la force de rupture en fonction du taux de chargement

$$F^* = \frac{k_B T}{\Delta x} \ln \left[e^{\beta \Delta U} \dot{F} \frac{\Delta x}{k_0 k T} \right] \quad (509)$$

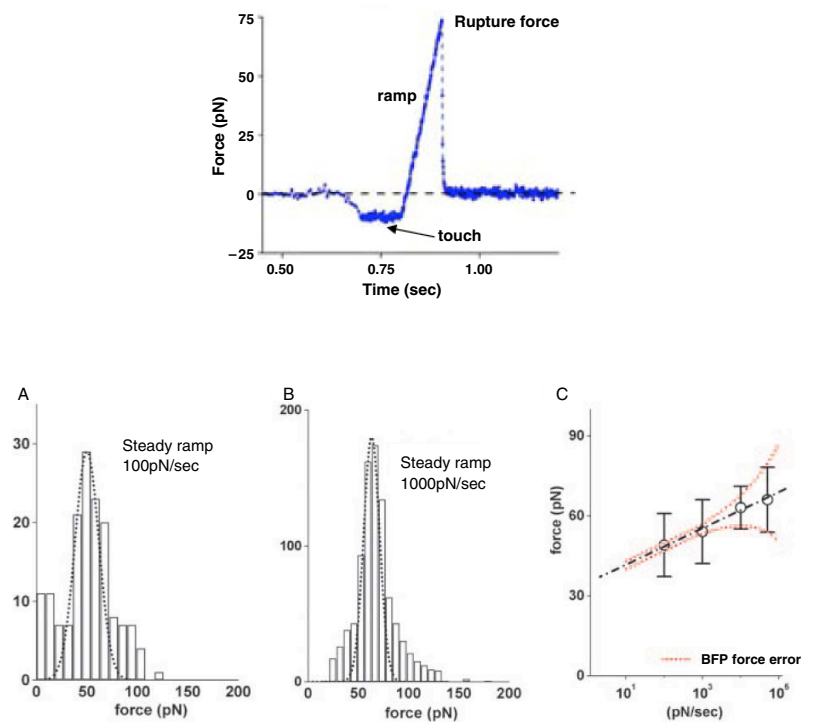


FIG. 3.

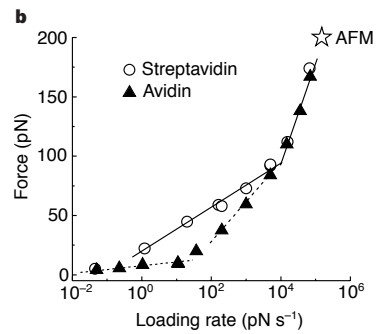


FIG. 4. *Avitine-Biotine et Strtavidine-Biotine (Merkel 1999).*

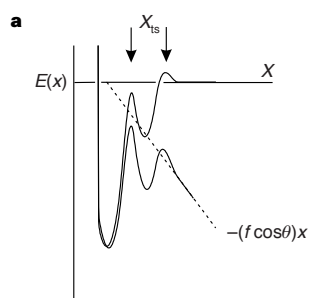


FIG. 5. *Les deux pentes sont différentes. permet de remonter à une structure du potentiel d'interaction en double puits.*

ANNEXE D

Mouvement Brownien dans un puits de potentiel périodique

Bibliographie

- [1] J Adler. Chemotaxis in bacteria. *Annu Rev Biochem*, 44(0066-4154 (Print)):341–56, 1975.
- [2] Orkun Akin and R Dyche Mullins. Capping protein increases the rate of actin-based motility by promoting filament nucleation by the arp2/3 complex. *Cell*, 133(5):841–851, 2008.
- [3] David Angeli, James E Jr Ferrell, and Eduardo D Sontag. Detection of multistability, bifurcations, and hysteresis in a large class of biological positive-feedback systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(7):1822–1827, 2004.
- [4] Charles L Asbury. Kinesin: world’s tiniest biped. *Curr Opin Cell Biol*, 17(1):89–97, Feb 2005.
- [5] T. Baumgart, ST. Hess, and WW. Webb. Imaging coexisting fluid domains in biomembrane models coupling curvature and line tension. *Nature*, 425(6960):821–824, Oct 2003.
- [6] James E Bear. Follow the monomer. *Cell*, 133(5):765–767, 2008.
- [7] AS. Belmont. Mitotic chromosome scaffold structure: new approaches to an old controversy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(25):15855–15857, Dec 2002.
- [8] Stephen J Benkovic and Sharon Hammes-Schiffer. A perspective on enzyme catalysis. *Science*, 301(5637):1196–1202, 2003.
- [9] H C Berg. Chemotaxis in bacteria. *Annu Rev Biophys Bioeng*, 4(00):119–36, 1975.
- [10] H C Berg. The helical filaments of the thin flagella that propel bacteria do not wave or beat but instead rotate rigidly like propellers! and they are driven by a reversible rotary motor at their base. *Sci Am*, 233(2):36–44, 1975.
- [11] Steven M Block. Kinesin motor mechanics: binding, stepping, tracking, gating, and limping. *Biophys J*, 92(9):2986–2995, May 2007.
- [12] C. Bouchiat, MD. Wang, J. Allemand, T. Strick, SM. Block, and V. Croquette. Estimating the persistence length of a worm-like chain molecule from force-extension measurements. *Biophys J*, 76(1 Pt 1):409–413, Jan 1999.
- [13] K. Brakke. The surface evolver. *Experimental Mathematics*, 1:141–165, 1992.
- [14] F. Brochard and J.F. Lennon. *J. Phys.*, 11:1035, 1975.
- [15] C. Bustamante, JF. Marko, ED. Siggia, and S. Smith. Entropic elasticity of lambda-phage DNA. *Science*, 265(5178):1599–1600, Sep 1994.
- [16] W Cai and TC Lubensky. Hydrodynamics and dynamic fluctuations of fluid membranes. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 52(1063-651X):4251–4266, 1995.
- [17] P B Canham. The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell. *J Theor Biol*, 26(0022-5193):61–81, 1970.
- [18] M Carrion-Vazquez, A F Oberhauser, S B Fowler, P E Marszalek, S E Broedel, J Clarke, and J M Fernandez. Mechanical and chemical unfolding of a single protein: a comparison. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(7):3694–3699, Mar 1999.
- [19] S. Chaïeb and S. Rica. Spontaneous curvature-induced pearling instability. *Phys. Rev. E*, 58(6):7733–7737, 1998.
- [20] C. Chamberlain and KM. Hahn. Watching proteins in the wild: fluorescence methods to study protein dynamics in living cells. *Traffic*, 1(10):755–762, Oct 2000.
- [21] M. Dahan, S. Lévi, C. Luccardini, P. Rostaing, B. Riveau, and A. Triller. Diffusion dynamics of glycine receptors revealed by single-quantum dot tracking. *Science*, 302(5644):442–445, Oct 2003.
- [22] C. de Duve. *A guided tour of the Living Cell*. W.H. Freeman and Company, New York and Oxford, 1984.
- [23] P-G de Gennes. Chemotaxis: the role of internal delays. *Eur Biophys J*, 33(8):691–693, 2004.
- [24] B. Dorigo, T. Schalch, A. Kulangara, S. Duda, RR. Schroeder, and TJ. Richmond. Nucleosome arrays reveal the two-start organization of the chromatin fiber. *Science*, 306(5701):1571–1573, Nov 2004.
- [25] B. Duplantier. Le mouvement brownien, ”divers et ondoyant ”. *Séminaire Poincaré*, 1:155–212, 2005.
- [26] Evans E and Rawicz W. Entropy-driven tension and bending elasticity in condensed-fluid membranes., 1990.
- [27] V M Eguiluz, M Ospeck, Y Choe, A J Hudspeth, and M O Magnasco. Essential nonlinearities in hearing. *Phys Rev Lett*, 84(22):5232–5235, 2000 May 29.
- [28] B. Essevaz-Roulet, U. Bockelmann, and F. Heslot. Mechanical separation of the complementary strands of DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(22):11935–11940, Oct 1997.
- [29] B. Fain, J. Rudnick, and S. Östlund. Conformations of linear dna. *Phys. Rev. E*, 55(6):7364–7369, 1997.

- [30] J T Finer, R M Simmons, and J A Spudich. Single myosin molecule mechanics: piconewton forces and nanometre steps. *Nature*, 368(6467):113–9, 1994.
- [31] F. B. Fuller. Decomposition of the linking number of a closed ribbon : A problem from molecular biology. *P.N.A.S.*, 75(8):3557–3561, 1978.
- [32] T S Gardner, C R Cantor, and J J Collins. Construction of a genetic toggle switch in escherichia coli. *Nature*, 403(6767):339–342, 2000.
- [33] Arne Gennerich and Ronald D Vale. Walking the walk: how kinesin and dynein coordinate their steps. *Curr Opin Cell Biol*, 21(1):59–67, Feb 2009.
- [34] P Girard, J Prost, and P Bassereau. Passive or active fluctuations in membranes containing proteins. *Phys Rev Lett*, 94(0031-9007):088102, 2005.
- [35] L. Glass, A. Beuter, and D. Larocque. Time delays, oscillations and chaos in physiological control systems. *Mathematical Biosciences*, 90(11-125), 1988.
- [36] P. Gray and S.K. Scott. Autocatalytic reactions in the isothermal continuous stirred tank reactor: oscillations and instabilities in the system $a + 2b \rightarrow 3b$; $b \rightarrow c$. *Chem. Eng. Sci.*, 39(6):1087–1097, 1984.
- [37] P. Gray and S.K. Scott. Sustained oscillations and other exotic patterns in isothermal reactions. *J. Phys. Chemistry*, 89:1087–1097, 1985.
- [38] O.P. Hamill and B. Martinac. Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiological Review*, 81(2):686–728, 2001.
- [39] W Helfrich. Elastic properties of lipid bilayers: theory and possible experiments. *Z Naturforsch [C]*, 28(0341-0471):693–703, 1973.
- [40] T L Hill. Theoretical formalism for the sliding filament model of contraction of striated muscle. part i. *Prog Biophys Mol Biol*, 28(0079-6107 (Print)):267–340, 1974.
- [41] C Y Huang and J E Jr Ferrell. Ultrasensitivity in the mitogen-activated protein kinase cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(19):10078–10083, 1996.
- [42] A Ishijima, T Doi, K Sakurada, and T Yanagida. Sub-piconewton force fluctuations of actomyosin in vitro. *Nature*, 352(6333):301–6, 1991.
- [43] S Izrailev, S Stepaniants, M Balsera, Y Oono, and K Schulten. Molecular dynamics study of unbinding of the avidin-biotin complex. *Biophys J*, 72(4):1568–81, 1997.
- [44] Neuman KC and Block SM. Optical trapping. *Rev Sci Instrum*, 75(9):2787–2809, 2004.
- [45] N. Kireeva, M. Lakonishok, I. Kireev, T. Hirano, and AS. Belmont. Visualization of early chromosome condensation: a hierarchical folding, axial glue model of chromosome structure. *J Cell Biol*, 166(6):775–785, Sep 2004.
- [46] Miao L, Fourcade B, Rao M, Wortis M, and Zia RK. Equilibrium budding and vesiculation in the curvature model of fluid lipid vesicles., 1991.
- [47] L.D. Landau and E.M. Lifshitz. *Theory of elasticity*. Pergamon, 1970.
- [48] G Lenormand, S Henon, A Richert, J Simeon, and F Gallet. Direct measurement of the area expansion and shear moduli of the human red blood cell membrane skeleton. *Biophys J*, 81(0006-3495 (Print)):43–56, 2001.
- [49] Gerald Lim H W, Michael Wortis, and Ranjan Mukhopadhyay. Stomatocyte-discocyte-echinocyte sequence of the human red blood cell: evidence for the bilayer- couple hypothesis from membrane mechanics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(0027-8424):16766–9, 2002.
- [50] I J MacRae, E Hanna, J D Ho, A J Fisher, and I H Segel. Induction of positive cooperativity by amino acid replacements within the c-terminal domain of penicillium chrysogenum atp sulfurylase. *J Biol Chem*, 275(46):36303–36310, 2000.
- [51] J.-B. Manneville, P. Bassereau, S. Ramaswamy, and J. Prost. Active membrane fluctuations studied by micropipet aspiration. *Phys. Rev. E*, 64(64):021908(10), 2001.
- [52] JF. Marko and ED. Siggia. Fluctuations and supercoiling of DNA. *Science*, 265(5171):506–508, Jul 1994.
- [53] P Martin. *Active processes and otoacoustic emissions*, chapter Active hair-bundle motility, pages 93–144. Springer: New York, 2008.
- [54] Ranjan Mukhopadhyay, Gerald Lim H W, and Michael Wortis. Echinocyte shapes: bending, stretching, and shear determine spicule shape and spacing. *Biophys J*, 82(0006-3495):1756–72, 2002.
- [55] C.M. Niemeyer and A.A. Mirkin, editors. *Nanobiotechnology, Concepts, Applications and Perspectives*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim, 2004.
- [56] M Ospeck, V M Eguiluz, and M O Magnasco. Evidence of a hopf bifurcation in frog hair cells. *Biophys J*, 80(6):2597–2607, 2001 Jun.
- [57] A.B. Parekh and J. W Putney Jr. Store-operated calcium channels. *Physiol Rev*, 85:757–810, 2005.
- [58] JE Pearson. Complex patterns in a simple system. *Science*, 261(5118):189–192, 1993.
- [59] J Pecreaux, H-G Dobereiner, J Prost, J-F Joanny, and P Bassereau. Refined contour analysis of giant unilamellar vesicles. *Eur Phys J E Soft Matter*, 13(1292-8941 (Print)):277–90, 2004.

- [60] TD Pollard and J Berro. Mathematical models and simulations of cellular processes based on actin filaments. *J Biol Chem*, Oct 2008.
- [61] E.M. Purcell. Life at low reynolds number. *Am. J. Physics*, 45:3–11, 1977.
- [62] Kwok R and Evans E. Thermoelasticity of large lecithin bilayer vesicles. *Biophys. J*, 35:637–652, 1981.
- [63] Andrew R Reynolds, Christian Tischer, Peter J Verveer, Oliver Rocks, and Philippe I H Bastiaens. Egfr activation coupled to inhibition of tyrosine phosphatases causes lateral signal propagation. *Nat Cell Biol*, 5(5):447–453, 2003.
- [64] F Ritort. Single-molecule experiments in biological physics: methods and applications. *J. Phys.: Cond. Matter*, 18:R531–R583, 2006.
- [65] D Riveline, A Ott, F Julicher, D A Winkelmann, O Cardoso, J J Lacapere, S Magnusdottir, J L Viovy, L Gorre-Talini, and J Prost. Acting on actin: the electric motility assay. *Eur Biophys J*, 27(4):403–8, 1998.
- [66] J E Segall, S M Block, and H C Berg. Temporal comparisons in bacterial chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(23):8987–8991, 1986.
- [67] M. Serres and N. Farouki. *Le trésor : dictionnaire des sciences*. Paris, 1997.
- [68] M P Sheetz and S J Singer. Biological membranes as bilayer couples. a molecular mechanism of drug-erythrocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 71(0027-8424):4457–61, 1974.
- [69] R. Simson, E. Wallraff, J. Faix, J. Niewöhner, G. Gerisch, and E. Sackmann. Membrane bending modulus and adhesion energy of wild-type and mutant cells of dictyostellium lacking talin and cortexillins. *Biophys. J.*, 74:514–522, 1998.
- [70] Marcos Sotomayor and Klaus Schulten. Single-molecule experiments in vitro and in silico. *Science*, 316(5828):1144–1148, May 2007.
- [71] C. Soulé. Mathematical approaches to differentiation and gene regulation. *C.R. Biologies*, 329:13–20, 206.
- [72] T. Strick, J.F. Allemand, V. Croquette, and D. Bensimon. Twisting and stretching single dna molecules. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 74:115–140, 2000.
- [73] K Svoboda, C F Schmidt, B J Schnapp, and S M Block. Direct observation of kinesin stepping by optical trapping interferometry. *Nature*, 365(6448):721–7, 1993.
- [74] Y. Takai, T. Sasaki, and T. Matozaki. Small gtp-binding proteins. *Physiological Review*, 81(1):154–188, 2001.
- [75] Manuel Thery, Victor Racine, Anne Pepin, Matthieu Piel, Yong Chen, Jean-Baptiste Sibarita, and Michel Bornens. The extracellular matrix guides the orientation of the cell division axis. *Nat Cell Biol*, 7(1465-7392 (Print)):947–53, 2005.
- [76] D. Toomre and DJ. Manstein. Lighting up the cell surface with evanescent wave microscopy. *Trends Cell Biol*, 11(7):298–303, Jul 2001.
- [77] C. Tordeux, J.-B. Fournier, and P. Galatola. Analytical characterization of adhering vesicles. *Phys. Rev. E.*, 65:041912(1–9), 2002.
- [78] J.J. Tyson and J.C. Light. Properties of two-component bimolecular and trimolecular chemical reaction systems. *J. Chem Phys.*, 59(8):4164–4173, 1973.
- [79] R D Vale and R A Milligan. The way things move: looking under the hood of molecular motor proteins. *Science*, 288(5463):88–95, 2000.
- [80] Gerrit van Meer. Cellular lipidomics. *EMBO J*, 24(0261-4189):3159–65, 2005.
- [81] P J Verveer, F S Wouters, A R Reynolds, and P I Bastiaens. Quantitative imaging of lateral erbb1 receptor signal propagation in the plasma membrane. *Science*, 290(5496):1567–1570, 2000.
- [82] J. Vitte, A.M. Beboliel, A. Pierres, and P. Bongrand. Is there a predictable relationship between surface physical-chemical properties and cell behaviour at the interface? *Eur. Cell Mater.*, 7:52–63, 2004.
- [83] Jingsong Xu, Fei Wang, Alexandra Van Keymeulen, Paul Herzmark, Aaron Straight, Kathleen Kelly, Yoh Takuwa, Naotoshi Sugimoto, Timothy Mitchison, and Henry R Bourne. Divergent signals and cytoskeletal assemblies regulate self-organizing polarity in neutrophils. *Cell*, 114(0092-8674 (Print)):201–14, 2003.

Table des matières

Chapitre 1. Physique à l'échelle de la cellule	1
1. Introduction	1
2. Mouvement et forces à l'échelle de la cellule	3
2.1.	3
2.2. Introduction	3
2.3. Processus cellulaires impliquant les filaments d'actine	3
2.3.1. Nucléation et élongation des filaments d'actine	3
2.3.2. Polymérisation et génération de force mécanique	3
2.4. Processus cellulaires impliquant les microtubules	6
2.5. Pour les moteurs voir[?][?][?]	6
2.6. La contraction musculaire : le couple actine-myosine	6
2.7. Modèle mécano-chimique	8
2.8. Cliquet thermique 1	9
3. La division cellulaire : le couple microtubule - kinésine	10
4. Life at low Reynolds number : le rêve des nanotechnologies	10
4.1. Mouvement des bactéries	13
4.2. Changement de conformation des protéines	15
5. Réactions biochimiques	16
5.1. Énergie	16
5.2. GTPase : les petites protéines de la famille Rho-Rac-Cdc42 (et les grosses et hétérodimériques : $G_{\alpha,\beta,\gamma}$!)	19
5.3. Réactions chimiques et systèmes dynamiques	20
5.3.1. Rappels	20
5.3.2. Équations chimiques et non-linéarités	21
5.4. Réactions enzymatiques	22
5.4.1. L'approximation quasi-stationnaire	23
5.4.2. Perturbation singulière	23
5.4.3. Temps courts	24
5.4.4. Temps longs : échelles de temps rapide	25
5.5. Réponse et non-linéarités	26
5.6. La cascade MAPK	27
5.7. Application : le modèle de Goodwin	28
5.8. Introduction d'un délai	29
5.9. Réseaux de réactions enzymatiques	29
5.10. Multistabilité	30
5.11. Exemple d'une réseau d'inhibition croisé	31
5.11.1. Un exemple simple de bifurcation	33
5.12. Bifurcation de Andronov-Hopf-Poincaré	34
5.13. Application de la résonance de Hopf aux cellules ciliées du système auditif	35
5.14. Diffusion et réaction	37
6. Diffusion et marche aléatoire	39
7. Forces et réactions chimiques : introduction à la mécanotransduction	41
8. Bascules biochimiques : petites protéines G	42

9. Nouvelles approches de la biologie cellulaire	43
9.1. Microscopies de fluorescence	43
9.2. Micromanipulation mécanique	47
9.2.1. Piège optique	47
9.3. Spectroscopie de force	48
9.3.1. La fermeture éclair de l'ADN	49
9.3.2. Transcription contre force	50
10. Comment mesurer la force de rupture d'une liaison non-covalente	51
10.1. Introduction	51
10.2. La technique de la B.F.P. (pour « Biomembrane Force Probe »).	52
10.3. Dépliement des protéines des protéines sous l'action d'une force mécanique	53
Chapitre 2. Élasticité des polymères et des biopolymères	55
1. Introduction	55
2. Introduction à l'ADN	56
2.1. Physico-chimie	57
2.2. Flexibilité	58
2.3. Chaîne flexible idéale : le modèle de la marche aléatoire	59
2.4. Probabilité d'étirement spontané	60
2.5. Énergie libre d'une chaîne	61
2.6. Effet de l'auto-évitement : l'approche de Flory	63
3. Micromanipulation d'une molécule d'ADN. isolée	63
4. Polymères aux interfaces	65
5. Le modèle du ver	68
5.1. Élasticité: flexion et torsion	68
5.2. Formes d'équilibre : comment faire des noeuds?	75
6. Fluctuations thermiques	80
6.1. Ensemble statistique des fluctuations	80
6.2. Courbe caractéristique extension-force du modèle du ver	83
6.3. Fonction de corrélation	84
6.4. De l'élasticité à l'enzymologie	86
Chapitre 3. Physique des Membranes	89
1. Introduction	89
2. Un exemple de membrane composite : les globules rouges	90
3. Comment l'élasticité d'un film mince se réduit-elle à une élasticité de flexion dans la limite des petites épaisseurs?	92
4. Introduction géométrique	94
4.1. Surfaces de révolution	95
4.2. Surfaces de Delauney	96
5. Élasticité de flexion	101
5.1. Élasticité d'une monocouche	101
5.2. Élasticité d'une bicouche	102
5.3. Bourgeonnement - Osculation	104
5.4. Transitions de phase et forme des vésicules	107
5.5. Le problème de la forme des globules rouges	107
5.6. Couplage courbure - impuretés	109
5.7. Point de vue thermodynamique	111
6. Membranes fluctuantes	112
6.1. Modes de fluctuation d'une membrane presque plane	112
6.2. Distribution de probabilité des modes de fluctuation	114
6.3. Excès d'aire distribué dans les fluctuations	114

6.4. Qu'est-ce qu'une théorie effective?	115
6.5. Mesure de l'aire cachée dans les fluctuations	117
6.6. Longueur de persistance	119
6.7. Forces entropiques d'Helfrich	121
6.8. Hydrodynamique	122
6.9. Membranes hors-équilibre	122
7. Adhésion non-spécifique	122
7.1. L'adhésion du goutte liquide est caractérisée par un angle de contact	124
7.2. L'adhésion d'une vésicule est caractérisée par un rayon de courbure au voisinage de la ligne de contact	126
7.3. Cinétique de l'étalement	129
Chapitre 4. Quelques propriétés Physico-chimiques de l'adhésion cellulaire	131
Annexe A. Le tapis roulant de l'actine	133
Annexe B. Mouvement Brownien	137
0.4. théorème fluctuation-dissipation	138
0.5. Application à une pointe d'AFM	139
1. Cinétique d'une réaction chimique	139
1.1. Introduction	139
1.2. Solution stationnaire 1-d	141
1.3. Approximation du col	142
Annexe C. Distribution des forces de rupture : spectroscopie de force	147
Annexe D. Mouvement Brownien dans un puits de potentiel périodique	153
Annexe. Bibliographie	155
Bibliographie	155
Liste des tableaux	159
Table des figures	161

Liste des tableaux

1	Longueur de persistance	86
1	Unités naturelles à l'échelle de la cellule	90
2	Valeur des constantes élastiques pour une cellule rouge dans des condition physiologiques.	107
3	Valeurs des constantes élastiques caractéristiques de compressibilité (χ), de cisaillement (μ) et de flexion (κ).	112

Table des figures

- 1 Exemple d'endocytose à deux instants successifs. La cellule (une amibe) apparaît en vert, car des moteurs moléculaires de type Myosine ont été colorés en vert en les marquant à la G.F.P (Green Fluorescent Protein). La figure (c) montre le cytosquelette d'une cellule animale (kératocyte). (Sources G. Gerisch and G. Borisy) 1
- 2 Image d'une cellule organisant la symétrie de la mytose en fonction des symétries du patron sur lequel elle est en adhésion. La cellule, colorée en rouge, sur la première image est déposée sur un patron qui a la forme d'un L. Dans la deuxième figure, le fuseau mitotique constitué principalement de microtubules organise son plan de symétries pour que les deux pôles coïncident avec le grand axe du patron adhésif. La dernière figure représente la dernière phase où tous les chromosomes ont été séparés (D'après [?]). Cette expérience suggère que la cellule est capable d'intégrer les symétries du patron adhésif afin d'organiser la division cellulaire. Pour le faire, elle utilise des force mécaniques dont les symétries sont données par celles du patron adhésif. 2
- 3 Cellule dont les cytokelettes sont fluorescents grâce à l'ingénierie moléculaire. Les microtubules entourant le noyau en bleu sont colorés en vert, alors que l'actine apparaît en rouge. 3
- 4 En A, vue par microscopie électronique d'un réseau d'actine branché au niveau d'un lamellipode d'une cellule épithéliale de poisson (keratocyte). En B, schéma de la même cellule montrant la direction du mouvement. En C, schéma du modèle de nucléation dentitrique au niveau du bord cellulaire. Un facteur de nucléation associe un monomère d'actine chargé en ATP avec un complexe Arp2/3. L'association de ce complexe sur le côté d'un filament d'actine déjà existant entraîne la croissance d'une nouveau filament avec un angle de 78° par rapport au filament déjà existant. Des protéines coiffantes limitent l'élongation des filaments. Cette structure est dynamique en raison de l'association de monomères d'actine au voisinage de la membrane et de leur dissociation à une certaine profondeur. L'ensemble donne l'image d'un tapis roulant, en anglais treadmilling, où les monomères d'actine constituant les filaments sont progressivement hydrolysés avant d'être dissociés. L'association avec la cofiline et la profiline permet de recharger le système en ATP au cours du cycle. D'après [?]. 4
- 5 L'actine globulaire, ou actine G, s'assemble en actine fibreuse ou filamenteuse (actine F) par un système de clef-serrure. La polymérisation est directionnelle et réversible. La structure du filament formé est hélical avec un pas de 77 nm contenant 14 paires de dimères. Le diamètre des filaments varie entre 6 et 7 nm . Un filament est une structure relativement rigide qui possède une élasticité de flexion. Chaque monomère d'actine contient une molécule d'ATP fixée au moment de la polymérisation. Au fur et à mesure que le filament se polymérise, l'ATP fixé au coeur d'une molécule se transforme en A.D.P., ou adenosine di-phosphate, avec l'un des phosphates libéré en solution. L'hydrolyse de l'ATP le long des filaments conduit à une asymétrie chimique entre les deux bouts, qui peuvent alors se polymériser et dépolymériser avec des taux différents. 7
- 6 (a) : Structure schématique d'une myosine conventionnelle. Aux extrémités N-terminales des chaînes lourdes sont fixées deux chaînes légères de 88 nm . On a représenté en (b) la structure de la myosine interprétée à partir des données cristallographiques. La partie distale de la myosine contient une hélice α exceptionnelement longue. Cette partie de la molécule agit

- comme un bras de levier amplifiant les changements de conformation se produisant au site de fixation du nucléotide. Celui-ci a lieu à chaque changement de ligand. 7
- 7 Structure d'une unité élémentaire d'un muscle. Un filament épais formés par les tresses des queues de myosines est entourés de 6 filaments d'actine. L'entraînement forcé des filaments d'actine vers le milieu de la tige des myosines tire les points d'ancrage A et B l'un vers l'autre. (D'après [?]). 8
- 8 Schéma représentant les quatre temps du moteur à myosine. Au temps 1, la tête est liée au filament d'actine. La molécule d'ATP vient se fixer sur elle. Cette liaison implique un stress que la molécule évacue en se détachant du filament. l'hydrolyse de l'ATP a alors lieu. La molécule est alors dans un état transitoire où elle peut chercher le site suivant le long du filament d'actine sur lequel elle va se fixer. Une fois fixée, elle relargue l'ADP. Ce relarguage introduit de nouveau un stress que la molécule évacue en tirant le filament d'actine vers l'arrière. 9
- 9 La figure (a) représente comment les deux sous-unités α et β s'assemblent pour former des dimères. A leur tour, ceux-ci s'auto-assemblent de façon latérale pour former des protofilaments. Une microtubule est constituée de treize protofilaments qui s'assemblent dans une structure cylindrique creuse de 28 nm de diamètre avec un canal de 14 nm . L'assemblage est tel que la structure possède une périodicité hélicoïdale de 40 nm . Les protéines associées aux microtubules s'appellent les MAP, pour « microtubules associated proteins » et elles occupent les sillons. 11
- 10 11
- 11 Importance de la viscosité 12
- 12 Cycle asymétrique pour le mouvement permettant la nage dans la limite des petits nombre de Reynolds. 13
- 13 (a): Schéma « d'artiste » de la bactérie *Escherichia Coli*. En règle générale, une bactérie a 6 flagelles. Cette bactérie a la forme d'un cylindre rigide de $2\mu\text{m}$ dont la paroi est multi-lamellaire. La composition de la membrane interne ressemble à celle des cellules humaines, alors que la membrane externe est faite de polysaccharides et de lipides. L'intérieur des bactéries contient des fragments d'ADN circulaires, ou PLASMIDES qui constituent une ébauche de reproduction sexuée. Ces plasmides sont utilisés en génie génétique, pour cloner les fragments d'ADN. Les deux membranes sont séparées par une couche polymère qui assure la rigidité de l'ensemble. Son épaisseur est d'environ 30 nm . Elle est traversée de part en part par des protéines qui assurent le transport de matières et la transduction des signaux entre l'extérieur et l'intérieur (D'après H. Berg, Physics Today, <http://www.physicstoday.org/pt/jan00/berg.htm>). La figure (b) représente le crochet faisant la liaison entre la partie basale et le filament de la flagelle. Il s'agit d'une reconstitution faite à partir de clichés microscopie électronique. On a représenté en (c) la base de la flagelle avec son crochet et le corps basal enchâssé dans les membranes externes et internes (D'après [?]). Sous l'action des protons, le crochet tourne autour de la partie basale en entraînant les filaments en rotation. 13
- 14 à faire refs [?] et [?] 14
- 15 Schéma des niveaux hiérarchiques impliquant différentes structures pour une protéine typique. La structure tertiaire protège un ion du milieu extérieur. Un changement de conformation de cette structure expose cet ion au solvant, ce qui peut rendre la protéine active du point de vue de la réaction chimique. 15
- 16 Phosphorilation et de-phosphorilation 18
- 17 Réaction chimique caractéristique où une espèce chimique se fixe sur un substrat C pour former le complexe Cc . Celui-ci peut se dissocier pour donner $C + c$ ou o . Nous supposons ici que la probabilité de donner o est négligeable. Si l'enzyme ne fournit pas de l'énergie

	au système, c'est-à-dire si elle se comporte comme un simple catalyseur qui ne modifie pas l'énergie libre totale de la réaction, celle-ci est équivalente à celle du cycle de la figure (b). Comme les énergies des états initiaux et finaux sont les mêmes, la réaction peut parcourir le cycle dans le sens horaire ou anti-horaire avec la même probabilité. Par contre, si le complexe Cc^* est formé par une enzyme α le sens anti-horaire est impossible, car ce complexe correspond à un micro-environnement créé par l'enzyme où le système atteint un état de transition Cc^*	18
18	Schéma d'un récepteur possédant un domaine extracellulaire, un domaine plasmique et, enfin, un domaine intracellulaire.	20
19	Solutions du système(43) lorsque $k_{-1} = k_{+1} = k_2 = e_0 = 1$ avec $s_0 = 10$ (d'où $\epsilon = 0.1$). En (a) est représentée en bleu la concentration $c(t)$ aux temps courts (Cf. Eq. (58)) avec la solution exacte de (43) représentée en rouge. En (b), cette solution est représentée aux temps longs (solution du système (65) en bleu comparé avec celle du système original (43) en rouge. En (c), la solution $p(t)$.	23
20	D'après[?].	26
21	La cascade MAPK, d'après [?]. On remarque que l'activation de MAPKK et MAPK faire intervenir une DOUBLE phosphorylation. Le symbole P'-ase réfère à une phosphatase.	27
22	Courbe de réponse des différentes protéines intervenant dans la cascade MAPK	27
23	À gauche, schéma réactionnel du modèle de Goodwin. À droite, variation des concentrations en fonction du temps pour des conditions initiales arbitraires. On remarque que l'on atteint un état stationnaire.	28
24	D'après [?]	29
25	Réseau d'interaction entre deux gènes A et B . La première figure correspond à une inhibition mutuelle, la deuxième à une activation mutuelle alors que la dernière est un réseau d'activation et d'inhibition croisée.	30
26		30
27	Les deux cas de figures de réfèrent à l'Eq. (27). En (a), cas hyperbolique avec $n = 1$, il n'y a qu'un point fixe de fonctionnement. En (b), pour $n = 20$, la droite $k_{off}p$ a trois points d'intersection et le point de fonctionnement du milieu est instable.	31
28	Exemple de réseaux pouvant conduire à des systèmes bistables.	31
29	En (a), portrait de phase correspondant au système (78). Le système possède deux points fixes stables séparés par un point fixe instable. La partie (b) illustre le phénomène d'hystérésis.	32
30	Schéma d'une bascule génétique. Le répresseur 1 limite a transcription due au promoteur 1 et son activité est liée à l'inducteur 1. Les variables x_a, x_b représente les concentrations de répresseurs 1 et 2.	32
31	La courbe du haut avec trois zéros est obtenu pour $k < 1/4$ dans l'Éq. (86). Celle du bas, où le seul zéro coïncide avec l'origine correspond à $k > 1/4$.	34
32	Deux types de bifurcations de Hopf pour un système à deux degrés de liberté. En (a) la bifurcation est dite sous-critique et le cycle disparaît pour $\beta > 0$. En (b), la bifurcation est sur-critique avec un cycle limite stable pour $\beta > 0$.	35
33	Résonance de Hopf: la réponse R est tracée en fonction de la force excitatrice F (cf. Eq. (93). L'incrément de la force entre chaque courbe est de 10dB. La réponse est linéaire en fonction de la force sauf au voisinage de la résonance $\omega = \omega_0$. D'après [?].	37
34	Graphe de la fonction $f(c)$. La partie grisée représente l'aire sous la courbe et quand cette aire algébrique est nulle, la vitesse V dans l'Eq. (109) donne zéro.	39
35		41
36	[?]	41

37	[?]	42
38		42
39	[?]	43
40	Structure de la GFP. Le chromophore est au centre.	43
41	Les différentes stratégies d'utilisation du FRET [?]. En (a), les protéines étiquetées par la G.F.P. peuvent être introduites dans la cellule, ce qui permet de les suivre en temps réel. En (b) on utilise le transfert d'énergie entre les deux molécules pour savoir si elles interagissent. En (c) un ligand et un récepteur se lient en présence de calcium. Le FRET est alors utilisé pour connaître la concentration de ligands et récepteurs qui sont liés.	44
42	Dynamique des récepteurs dans la membrane neuronale. Les récepteurs sont marqués en rouge et le nanocrystal est couplé au récepteur par l'intermédiaire d'un anticorps (d'après [?]).	45
43	Schéma des deux types de montage en ondes évanescentes. Les rayons incidents (en vert) sont couplés au milieu par l'intermédiaire d'un prisme. Dans le premier montage, l'intensité de fluorescence est imagée en vue de dessus et l'accès à l'échantillon est limité par l'objectif. Le deuxième montage permet de s'affranchir de cette difficulté en observant l'intensité de fluorescence du même côté que le rayon incident. Dans ce dernier cas, les lumières excitatrices et émises doivent être séparées par des filtres appropriés (d'après [?]).	46
44	(a)[?] (b)[?] (c)[?] (d)[?]	47
45	Schéma de principe du piège optiques dans l'approximation de Mie : le rayon de la sphère est beaucoup plus grand que la longueur d'onde et l'optique géométrique s'applique[?].	48
46	Échelle des forces et de distances en fonction des différentes macromolécules biologiques[?]. Pour de raisons entropiques, la configuration adoptée par un polymère s'apparente à celle d'une pelote et on parle d'élasticité entropique (voir chapitre sur les polymères). L'ADN est un double brin où les paires de base A = T et G ≡ C peuvent être dégrafées en cassant les liaisons pont hydrogène. Un couple ligand-récepteur est un système clef-serrure entre deux macromolécules dont les formes géométriques sont parfaitement complémentaires, l'interaction étant très localisée. La structure quaternaire ou ternaire d'une protéine est due à des forces faibles, ce qui permet aux protéines de changer de forme et d'agir comme des interrupteurs sur des chaînes de réactions chimiques. Les liaisons COVALENTE résulte du partage d'électrons par deux atomes et elle est la liaison chimique la plus forte.	49
47	Composition et structure de l'ADN (S = sucre désoxyribose et P = groupement phosphate. Les flèches indiquent l'orientation des deux brins qui s'enroulent pour former la double hélice. Les paires de bases sont représentées par des barreaux, les groupement phosphates et désoxyriboses par des rubans (D'après [?]).	50
48	Principe de l'expérience de dégraffage de la double hélice. [?].	50
49	Voir Ritort	51
50	Micromanipulation mécanique à l'échelle de la cellule [17].	51
51	D'après [?].	52
52		52
53	En (a) schéma du dispositif de la « Biomembrane force probe ». Une hémaphysse est aspirée dans une micropipette et sert de mechano-transducteur (symbolisé par un ressort) en transformant la pression ΔP de suction en tension. La constante élastique est bien approximée par $k \approx \Delta P R_p$, où R_p est le rayon de la membrane dans la micropipette. En déplaçant la micropipette de droite à vitesse constante v_t , on applique une force $F \approx kx$ sur le lien moléculaire que l'on désire sonder, où x est le déplacement de la bille de gauche. On obtient ainsi la caractéristique force-extension de la figure (b) avec une rampe de chargement clairement visible et une force de rupture déterminée par le maximum de distance. D'après[?].	53

1	Représentation schématique d'une molécule d'ADN représentant les grands et petits sillons. Les barreaux symbolisent les liaisons $A - T$, double liaison pont-hydrogène, ou $G - C$ qui, quant à elle, est une triple liaison pont hydrogène.	55
2	Différentes échelles du compactage dans la chromatine. Les cercles symbolisent des histones autour duquel l'ADN. s'enroule. Le rapport des échelles va de 1 à 10^3 .	57
3	Illustration de ce que les biologistes moléculaires appellent le dogme de la biologie.	57
4	Modèle de la marche aléatoire sur un réseau carré.	59
5	Modèle de la chaîne d'arpenteur pour un polymère. Les variables fluctuantes sont les angles relatifs entre les segments de droite.	62
6	Schéma d'une pince magnétique pour manipuler une molécule fixée, d'une part, de façon covalente au substrat et, d'autre part, à une bille magnétique. Les aimants alimentés par un courant permettent de contrôler le surenroulement par un champ magnétique tournant. On mesure la distance l de la bille par rapport à son point d'attache. Sous l'effet des fluctuations thermiques la position de la bille fluctue mais ces fluctuations browniennes sont d'autant plus restreintes que la force de rappel est grande (voir Fig. 7).	64
7	Enregistrement de la position instantanée de la bille dans le plan perpendiculaire à l'axe de l'objectif. Plus la molécule est étirée, plus l'amplitude du mouvement brownien perpendiculaire à l'axe est restreint et plus la tache est centrée. Cet enregistrement permet à l'aide de la formule (179) de déterminer les constantes élastiques de rappel et, ainsi, de déterminer la force à laquelle la molécule est soumise.	65
8	La couronne polymère permet d'avoir des solution dispersées de nano-particules et empêche l'agrégation.	66
9	Champignons	66
10	Brosse de polymère	66
11	Représentation des angles d'Euler dans le cas de la toupie	69
12	Représentation d'un pas d'hélice. La figure de droite représente les variations des transversales sur l'arc de cercle dessiné par le vecteur tangent lorsqu'on monte d'un pas d'hélice.	69
13	Indicatrice sphérique	70
14	On définit le rayon de courbure comme celui du cercle tangent à la courbe. On vérifie facilement que pour un cercle l'angle θ varie de façon linéaire en fonction de l'abscisse curviligne. Le cercle étant tangent à la courbe, la courbure est bien calculée par l'équation (195) en géométrie plane.	71
15	Le clous plantés dans ce joint torique permettent de visualiser la rotation de la matière autour de la ligne neutre. Ce joint peut être rendu plan sans que cet état métastable disparaisse. Une courbe plane n'ayant pas de torsion géométrique, la notion de torsion géométrique est donc différente de celle de la torsion physique (bien que la torsion géométrique définisse un cadre mathématique permettant de faire les calculs.	72
16	Illustration d'une machine permettant d'enrouler une corde autour du cylindre C. Les axes A et I correspondent aux axes de rotations entraînés respectivement par S et s . Lorsque la bobine B est dévidée de son fil, B tourne autour de I et de A. Dans les notations des angles d'Euler, l'angle s correspond à une rotation de ψ , alors que l'angle S donne ϕ . Lorsque S et s tournent en sens opposé, on peut annuler la torsion.	73
17	L'hélice est fermée par une courbe plane. Les tangentes aux deux extrémités sont fixes.	74
18	Formes de la corde pour différentes valeurs décroissantes de k ou , de façon équivalente, pour des valeur croissantes de la force F . Lorsque $k = 1^+$, la corde ne fait qu'une seule boucle et la corde est asymptotiquement parallèle à l'axe des x lorsque x est grand.	78

19	Un complexe ADN+ protéine lorsqu'une tension est appliquée par l'intermédiaire de la force F .	79
20	Simulation numérique du minimum d'énergie pour un plectonème obtenu par enroulement de la bille.	80
21	Caractéristique extension-force par micromanipulation mécanique de l'ADN. La divergence apparente au voisinage de l'extension maximale est ajustée au résultat de l'équation (245) [17].	81
22	La densité de probabilité d'une fluctuation de coefficient de Fourier $\delta \theta_q$ est une loi gaussienne. La largeur de la distribution dépend du vecteur d'onde q et elle croît au fur et à mesure que l'on rapproche de la limite des grandes longueurs d'onde $q \rightarrow 0$.	83
23	La longueur de persistance étalonne la longueur d'influence d'une fluctuation. Lorsque deux tangentes sont distantes d'une longueur inférieure à cette longueur de persistance, leurs fluctuations ne sont pas indépendantes.	85
24	Les différentes échelles de la structure d'un chromosome. La première figure est un cliché obtenu par microscopie électronique[12]. La deuxième figure schématise les différents niveaux d'organisation de la chromatine.	86
25	Voir [12] et [6]	87
1	Schéma d'une membrane plasmique. Celle-ci utilise le mode d'auto-assemblage de phospholipides en bicouches lipidiques. En présence d'eau, les queues des phospholipides cherchent à diminuer leur contact avec les molécules d'eau et elles s'organisent en bicouches d'où sont exclues les molécules d'eau. Comme les deux bords sont toujours exposés pour une surface libre, la bicouche se referme sur elle-même pour former un sac flexible. L'ordre de grandeur de l'épaisseur de la bicouche est de 5 nm . D'après Greig Geibel, http://sun.menloschool.org/ .	89
2	Schéma montrant la structure des phospholipides usuels. La structure est plus ou moins cylindrique et la taille des têtes polaires varie en passant de PC (phosphatidylcholine), PE (phosphatidylethanolamine) dont la forme est plutôt conique, et SM (sphingolipid sphingomyelin) qui a une grande affinité pour le cholestérol (d'après Ref. [18]).	91
3	Image de globules rouges humains par microscopie électronique.	91
4	Visualisation du réseau hexagonal de spectrine visualisé par microscopie électronique. Les molécules de spectrines connectent les vertex d'actine. Le cytosquelette est ainsi riveté à la membrane par des protéines spécialisées. L'image de droite est une vue de l'artiste du réseau dont le pas fait environ 200 nm . Bien que motif le plus courant soit constitué d'hexagones, on remarque la présence de pentagones.[?]	92
5	Géométrie des deux modes de déformation élémentaires d'un solide bi-dimensionnel. Dans le premier cas, la déformation est une compression où un étirement suivant des axes orthogonaux dans le plan de la figure. Dans une déformation de cisaillement, la figure initialement carrée est transformée en parallélogramme avec une variation de l'angle élémentaire.	92
6	Schéma d'un film mince soumis à des efforts de flexion. Les sections droites tournent d'un angle $-zdh/dx$, où z est la distance par rapport à la ligne neutre.	93
7	Exemple de surface de révolution engendrée par une courbe en rotation autour de l'axe z . La distance par rapport à l'axe est notée r . Le rayon de courbure suivant la direction des parallèles est le rayon du cercle tangent et contenant la normale \hat{n} . Le cercle de courbure est donc incliné d'un angle θ par rapport à l'axe z . Les deux cercles en pointillés illustrent les deux cas possibles de position du centre de courbure pour le calcul dans la direction des parallèles. Le centre est soit à l'intérieur de la surface, soit à l'extérieur. Le rayon de courbure peut donc avoir un signe arbitraire.	96
8		97

- 9 Figure d'équilibre d'une onduloïde. La barre représente $10\ \mu m$. D'après la référence [5]. 97
- 10 On a tracé en (a) la fonction $a/x + x/R$ lorsque $a = 0.1$ et $R = 1$. Cette fonction donne le sinus de l'angle entre la normale et l'axe de symétrie (Cf. eq. (282)). Elle atteint la valeur 1 lorsque $\theta = \pi/2$, c'est-à-dire au col et au ventre de la forme qui est tracée en (b). 99
- 11 Exemple de figure d'équilibre à surface et volume constant. En (a), la forme est une ellipsoïde oblate, alors que les cas (b) et (c) représentent les vues de dessus et de côté d'une ellipsoïde prolata. La forme (a) minimise l'énergie de courbure. Pour obtenir la forme (b), on a rajouté un terme d'énergie magnétique qui couple la normale bn à un champ suivant l'axe z (Cf. Eq. (296)). 100
- 12 En (a), évolution des formes dans le modèle le plus simple de courbure spontanée. En augmentant l'aire de la sphère tout maintenant son volume constant, on obtient une forme en ellipsoïde. Lorsque l'excès d'aire est suffisant, le système minimise son énergie de courbure en créant un bourgeon de taille R_0 fixée par la courbure spontanée. En (b), forme d'équilibre au voisinage de la bifurcation. Les deux sphères ne sont pas parfaitement en osculation. Cette forme a été obtenue avec Evolver. La courbure spontanée c_0 est ajustée de telle sorte que les rayons des deux sphères diffèrent peu de la condition d'osculation (Cf. condition (324)). 104
- 13 Forme de la courbe d'énergie $E(a)$ donnée par l'équation (322) dans le cas (a) où le coefficient du terme linéaire est positif et (b) négatif. Dans le cas (b), le minimum est atteint pour une valeur finie de a . 105
- 14 Schéma de la forme en haltère utilisée pour démontrer la condition d'osculation (324). Les parties 1 et 4 sont des hémisphères de rayon $R(a)$. Les parties 2 et 3 sont des surfaces à courbure constante. Le rayon du col est fixé à a . Les condition de surface et de volume déterminent la $R(a)$ en fonction de a . 106
- 15 Imagerie bi-photonique d'une coexistence de phase entre un phase liquide ordonnée et une phase liquide désordonnée dans la membrane d'une vésicule. Il s'agit en fait d'un mélange ternaire de deux types de phospholipides dont les chaînes ont des longueurs différentes avec du cholestérol. Les domaines des deux phases sont imagés à l'aide de chromophores qui ont des affinités très différentes pour les deux phases. Les 3 vésicules correspondent à des fractions d'aire occupées par les deux phases différentes. Les colonnes 2 et 3 sont des expériences où seul l'un des deux domaines est imagé. D'après[1] . 108
- 16 La figure (a) présente un globule rouge dont la forme est un stomatocyte. Cette forme est un minimum de l'énergie de courbure lorsque $\Delta A_0 < 0$. La forme (b) est une forme en echinocyte. Cette forme n'est pas un minimum de l'énergie de courbure seule, car la forme des spicules est déterminée par les efforts élastiques du réseau de spectrine. D'après la référence [13]. 109
- 17 Formes de minimum d'énergie lorsque la courbure spontanée effective est positive. La figure (a) correspond à l'énergie de courbure. La sphère est décorée par des bourgeons de forme sphérique. En (b), les auteurs de la référence [15] ont tenu compte de l'énergie élastique du cytosquelette de spectrine qui résiste à la fermeture du col de bourgeons. La forme calculée donne alors des spicules. 110
- 18 Schéma de protéines asymétriques enchâssées dans la bicouche lipidique. Celles-ci sont représentées sous une forme conique afin de souligner qu'elle préfèrent des courbures positives ou négatives suivant le sens de la flèche. 110
- 19 On représente les fluctuations d'une membrane à différentes échelles. Un zoom optique permet de distinguer les fluctuations de longueur d'onde de plus en plus petites. Lorsque le grossissement du zoom n'est pas suffisant, les fluctuations des petites échelles ne sont pas observables et les ondulations sont lissées. Augmentant le grossissement du zoom, l'amplitude des fluctuations de longueur d'onde de plus en plus petite apparaît. On peut représenter la longueur d'onde de coupure comme le grossissement maximum imposé par les limites du microscope mais qui ne permet pas l'observation aux toutes petites échelles. 116

- 20 Schéma illustrant l'effet des fluctuations thermiques sur les coefficients élastiques effectifs mesurés à des échelles suffisamment grandes. En appliquant une tension aux bords de la membrane, on déplie l'aire cachée dans les fluctuations de petites longueurs d'onde. Le système possède donc une tension de surface apparente qui tient compte de l'entropie associée aux modes de petites longueurs d'onde. 116
- 21 Analyse de contour d'une vésicule fluctuante. L'analyse vidéo permet de détecter le contour avec une cadence de 25 images par seconde. La droite tracée sur une échelle semi-logarithmique a une pente -4 . 117
- 22 Exemples d'aspiration d'une vésicule géante à l'intérieur d'une micropipette. La différence de pression entre les deux images est passée de $4 \cdot 10^{-4} \text{ dyn/cm}$ à 0.2 dyn/cm , ce qui se traduit par une longueur de langue aspirée plus grande dans le deuxième cas (D'après [8]). 118
- 23 Mesure de la fraction de l'aire absorbée dans les fluctuations en fonction de la tension de surface. On note que la tension est portée en échelle logarithmique. Les deux courbes correspondent à des vésicules de composition chimique différente. Les faibles tensions repassent les fluctuations thermiques et donnent un comportement linéaire. Dans le régime des tensions plus importantes, la mesure sonde les propriétés d'extension mécaniques de la membrane en faisant varier l'aire par tête polaire. 118
- 24 Données expérimentales en échelles semi-logarithmique pour l'excès d'aire en fonction de la tension. La courbe avec des symboles \square correspond à une membrane passive. Celle avec des symboles coorespond au même système en présence d'ATP (d'après ref. [11]) 119
- 25 Une membrane fluctuante est caractérisée par des fluctuations transverses de taille D et distantes de L_{\parallel} . Prise en sandwich entre deux parois distantes de D , chaque excursion transverse de taille D entre en collision avec les parois et peut être vu comme un degré de liberté. L'effet des parois est de diminuer l'entropie de fluctuations de la membrane, ce qui se traduit par une pression entropique effective qui tend à repousser les parois. 121
- 26 Image d'une vésicule en adhésion forte sur un substrat solide. La vésicule est tendue et adopte une forme hémisphérique. 123
- 27 Schéma de principe du RICM : le contraste résulte de l'interférence entre les rayons I_1 et I_2 qui dépend la distance de marche $2h(x)$ entre les rayons, $h(x)$ étant le contour de la vésicule. La zone de contact apparaît noire, car les rayons réfléchis à l'interface de la vésicule ont une différence de phase de π (D'après [16]). 124
- 28 Schéma du goutte déposée sur un substrat. En absence de gravité, la forme de la goutte est un hémisphère. L'angle de mouillage θ est relié au rayon de l'hémisphère dont le rayon d'adhésion est $r = R \sin \theta$. Lorsque $\theta = 0$ la goutte ne mouille pas le substrat. Lorsque $\theta = \pi$, la goutte forme un film et on est en situation de mouillage total. 125
- 29 Variations du potentiel effectif donné par la somme des termes de tension superficielle et d'adhésion, Cf. Eq. (411). L'existence du minimum est donné par la condition de Young-Dupré (413). 125
- 30 Solutions numériques du problème de la la goutte liquide en adhésion sur un substrat solide lorsque la gravité est négligeable, cas (a), et (b) lorsqu'elle n'est pas négligeable. Dans le premier cas, le forme de la goutte est une hémisphère, alors qu'elle prend la forme d'un galette dans le deuxième figure. Dans les deux cas, l'angle macroscopique de contact θ_e est fixé par condition d'Young (Cf. Éq. (413)) et il est égal à 90° . 126
- 31 Forme de vésicules en adhésion sur un substrat solide pour différentes valeurs du potentiel de contact W . Dans le cas (a) la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur est nulle, alors que dans le cas (b) $p_{in} < p_{ext}$. L'adhésion de la vésicule est caractérisée par un rayon de courbure au voisinage de la ligne de contact tel que donné en (414). Ces deux cas correspondent à une membrane peu tendue par le potentiel de contact, alors que l'illustration

	de la Fig. (26) correspond à une adhésion suffisamment forte avec un angle de contact bien défini. D'après la ref.	127
32	Schéma du bord cellulaire. La valeur de la tangente à l'infini est fixée par la tension. Le point de contact est x_0 . Pour déterminer le profil d'équilibre $h(x)$, on calcule la variation de l'énergie au premier ordre dans les déplacements lorsque $h(x) + \epsilon(x)$ est substitué à $h(x)$ et $x_0 + \delta x_0$ à x_0 . On trouve que le profil est exponentiel au voisinage du point de contact avec une longueur caractéristique λ^{-1} (Cf. Eq. (424)) avant d'avoir une pente constante correspondant à un angle de contact bien défini.	127
1	Profil du potentiel d'interaction typique prédit par la théorie DLVO pour deux particules colloïdales distantes de d .	131
1	Recyclage de l'actine : le « treadmilling ».	135
1	Simulation numérique d'une particule brownienne dans un bain à 300K (eau). Le temps est mesuré en ps et les distances en Nm. La courbe rouge est obtenue pour une particule de 10 nm et celle en verte correspond à une particule de 100nm.	138
2	Schéma de principe d'une expérience avec une point d'AFM	139
3	Mesure des fluctuations de position d'une point d'AFM.	140
4	En (a), $U(x) = V(x) = 4\epsilon (1/x^{12} - 1/x^6)$. En (b), $U(x) = V(x) - F(=1)x$.	140
5	After Fleming and al, J. Stat. Phys, 1986	145
1	Distribution des forces de rupture : on note la présence d'un maximum.	149
2	Une hémaphie est aspirée dans une micropipette et sert de mechano-transducteur (symbolisé par un ressort) en transformant la pression ΔP de suction en tension. La constante élastique est bien approximée par $k \approx \Delta P R_p$, où R_p est le rayon de la membrane dans la micropipette. En déplaçant la micropipette de droite à vitesse constante v_t , on applique une force $F \approx kx$ sur le lien moléculaire que l'on désire sonder, où x est le déplacement de la bille de gauche. On obtient ainsi la caractéristique force-extension de la figure (b) avec une rampe de chargement clairement visible et une force de rupture déterminée par le maximum de distance.	149
3		150
4	Avitine-Biotine et Strtavidine-Biotine (Merkel 1999).	150
5	Les deux pentes sont différentes. permet de remonter à une structure du potentiel d'interaction en double puits.	151

Index

- échappement d'un puits de potentiel, 140
- équation de Fisher, 37
- équation de Langevin, 143
- équation de Nagumo, 37
- équation de Zeldovitch, 37
- Escherichia Coli*, 13
- approximation du col, 142
- approximation quasi-stationnaire, 23
- ARN messenger, 57
- auto-catalytique, 21
- bifurcation de Hopf, 34
- brosses de polymères, 66
- Brownian ratchet, 4
- Brusselator, 33
- champignons de polymères, 66
- cliquet thermique, 9
- coefficient de Hill, 26
- courant de probabilité, 140
- cytosquelette, 3
- délai, 29
- force d'arrêt - stall force, 5
- force de rupture, 149
- Glycolysis, 33
- Goodwin, 28
- graphe d'interaction, 29
- Gray-Scott, 33
- GTPases, 20
- hydrolyse de l'ATP, 6
- inhibition, 29
- introns, 57
- kinésine, 10
- Krämer, 143
- ligand, 19
- longueur de persistance, 58
- MAPK, 27
- marche aléatoire, 59
- Michaelis-Menten, 22
- modèle du ver, 68
- myosine, 6
- niveaux hiérarchiques d'une protéine, 15
- Nombre de Reynolds, 10
- non-linéarités et équations biochimiques, 21
- onde propagative, 38
- perturbations singulières, 23
- protéines coiffantes, 4
- protéines G, 19
- protéines G hétérodimériques, 20
- réaction-diffusion, 37
- récepteur, 19
- régime ballistique, 144
- régime diffusif, 144
- règle de Thomas, 31
- règles de conversion des unités d'énergie, 17
- Rac-Ro, 30
- Rayon de gyration, 58
- spectroscopie de force, 147
- système excitable, 32
- tapis roulant - treadmilling, 4
- taux de chargement - loading rate, 147
- théorème de fluctuation-dissipation, 143
- transcription, 56
- tubuline, 10
- tumbles, 14
- volume exclus (polymère), 63