

Contents

1	La cellule	3
1.1	Physiologie de la cellule	3
1.2	Structure interne des cellules	3
2	Molécules biologiques	4
3	Transcription, traduction	4
3.1	Transcription	4
3.2	Traduction	4
3.3	Réplication de l'ADN	4
4	ADN : Courbure et torsion	5
4.1	Polymères gaussiens	5
4.2	Polymères semi-rigides	6
4.2.1	Longueur de persistance	6
4.2.2	Fonction de partition	7
4.2.3	Distance entre extrémités	9
4.2.4	Force exercée sur l'ADN, cas des forces faibles	9
4.2.5	Cas des grandes forces : utilisation de la courbure	10
4.3	Torsion de l'ADN	11
4.3.1	Quantités topologiques	11
4.3.2	Modèle de la tige rigide	12
4.4	Plectomènes	14
5	Diagramme de phase de l'ADN	15
6	Mouvement Brownien Diffusion	15
6.1	Équation de Langevin - Diffusion	15
6.1.1	Équation de Langevin	15
6.2	Diffusion	17
6.3	Friction et diffusion	17
6.3.1	Protéines membranaires	17
6.4	Équation de Fokker-Planck	18
6.4.1	Diffusion libre	18
6.4.2	Diffusion dans un potentiel extérieur	18
6.5	Théorème de fluctuation dissipation	19
6.5.1	Fluides à l'équilibre thermodynamique	19
6.5.2	Relaxation d'un système vers l'équilibre	19
6.5.3	Fonction de réponse	20
7	Systèmes hors équilibre : Théorèmes de fluctuations	21
7.1	Systèmes hors équilibre	21
7.1.1	Exemples	21
7.1.2	Micro-réversibilité, Bilan détaillé	22
7.2	Théorème de fluctuation de Crooks	22

7.3	Égalité de Jarzynski	24
7.4	Voisinage de l'équilibre : Théorème de Fluctuation-dissipation . .	24
8	Application au dépliement de l'ARN	26
8.1	ARN	26
8.2	Théorème de fluctuation	26
9	Physique Statistique des Membranes	27
9.1	Énergie de courbure d'une membrane	27
9.1.1	Énergie de Courbure	27
9.1.2	Tension d'une membrane	27
9.1.3	Hamiltonien de Helfrich	28
9.2	Tubes de membrane	28
9.3	Fluctuations thermiques	28
9.4	Tension d'une membrane, l'élasticité entropique	30
9.5	Mesure du modèle de courbure	32
9.6	Membranes réelles, membranes actives	32
9.6.1	Protéines passives	32
9.6.2	Membranes actives	33
10	Cytosquelette	33
10.1	Rigidité de l'actine et des microtubules	33
10.2	Théorie de Kramers	34
10.3	Génération de force par polymérisation	35
11	Moteurs moléculaires dans les cellules	38
11.1	Thermodynamique des moteurs moléculaires	38
11.2	Systèmes à plusieurs état et transitions entre états	39
11.3	Modèle à deux niveaux	40
11.4	Équations de Fokker-Planck	41
11.5	Équilibre thermodynamique (absence de force extérieure)	42
11.6	Vitesse et dispersion	43
11.7	Choix du potentiel	43
12	Propriétés collectives de moteurs moléculaires	43
12.1	Friction, relation force-vitesse	43
12.2	Modèle à 2 états	44
13	Hydrodynamique à faible nombre de Reynolds	45
13.1	Équation de Stokes friction	45
13.1.1	Nombre de Reynolds	45
13.1.2	Friction, interactions hydrodynamiques	45

1 La cellule

On va s'intéresser à la cellule à trois échelles de tailles : l'échelle moléculaire (10^{-8}m - μm), l'échelle cellulaire (1-50 μm), l'échelle du tissu.

1.1 Physiologie de la cellule

Les cellules sont très variées, elles peuvent avoir des propriétés très différentes. Elles peuvent être séparées en différents types (de l'ordre de la centaine pour l'homme). Par exemple, les neurones, les cellules du système immunitaire ... Les types cellulaires se retrouvent d'un organisme à l'autre.

Cellules consommant de l'énergie (chimique, lumineuse) pour la transformer en énergie mécanique, ou provoquer des réactions chimiques métaboliques. La cellule est donc toujours un système thermodynamique hors-équilibre.

Source locale d'énergie hydrolyse $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}$ (qui donne environ 25kT).

Les cellules doivent produire des molécules (100 000 protéines).

Uri Alon - Introduction to system biology

Les cellules se divisent (par mitose et méiose).

Propriétés électriques (différence de potentiel avec l'extérieur. Propagation de signal : potentiel d'action. Hodefier-Huxley.

Propriétés motrices : les cellules se déplacent (en nageant, en rampant sur des surfaces) à des vitesses de l'ordre $\mu\text{m}/\text{min}$.

Matrice extra-cellulaire + lymphocytes + système immunitaire.

Métastases

Biologie du développement

Les cellules communiquent avec leur environnement. Cela régule leur croissance, leur composition. Différenciation cellulaire (à partir des cellules souches). Par exemple une cellule souche neuronale posée sur un substrat mou fera un neurone ou une cellule gliale en fonction du module d'Young du substrat.

Les cellules peuvent adapter leur comportement. Elles peuvent détecter des signaux (souvent grâce à leurs cils).

1.2 Structure interne des cellules

Procaryotes : bactéries. Petites cellules de taille typique un micron sans noyau. Leur ADN est circulaire. Elles ont une membrane rigide et se meuvent grâce à leur flagelle.

Eucaryotes : champignons, plantes, animaux. Elles sont 10 à 50 fois plus grosses que les procaryotes. Elles ont un noyau qui contient leur ADN. Membrane plasmique fluide (rigide pour les plantes et certaines levures). Entre le noyau et la membrane, on trouve le cytoplasme. Il est compartimenté. Les mitochondries produisent l'énergie de la cellule. Les appareils de Golgi fait le tri entre les protéines dans la cellule. Le réticulum endoplastique est le lieu de la synthèse des protéines. Les endosomes servent à faire entrer des protéines

dans la cellule. L'actine qui définit l'élasticité de la cellule, les microtubules qui servent de rails sont deux types de filaments notables.

2 Molécules biologiques

Phospholipides : comme les tensioactifs, ont une partie hydrophobe et une partie hydrophile. Ils composent des membranes. Ces molécules vont s'agréger pour former des plans d'épaisseur 3nm en moyenne, qui vont former des vésicules. Il n'y en a pas qu'un seul type dans une membrane (il y a par exemple des marqueurs).

Acides nucléiques : Squelette : groupements phosphates. Empilement de bases ATGC pour l'ADN, AUGC pour l'ARN. Hélice de pas 3.4nm. Brins complémentaires et polaires pour l'ADN, brin simple pour l'ARN.

Protéines : cf le cours de biophysique de l'année précédente sur les protéines.

3 Transcription, traduction

Réplication de l'ADN. Le code génétique est composé d'une séquence de bases. Il code pour l'expression des protéines (pour les cellules eucaryotes).

3.1 Transcription

L'ADN est transcrit en ARN messenger par l'ARN polymérase, qui se déplace sur un brin d'ADN. Pour trouver le début du code d'un gène, elle cherche le brin promoteur (on ne sait pas vraiment comment). Ensuite, elle a besoin des facteurs de transcription qui sont des protéines qui doivent se fixer à l'ADN pour que la transcription se fasse. Les facteurs de transcription sont différents dans chaque type de cellule (ce qui fait que tous les gènes ne sont pas exprimés dans toutes les cellules). L'ADN polymérase se déplace alors le long du brin d'ADN pour lire le code. Il y a ensuite un mécanisme de correction d'erreurs.

3.2 Traduction

L'épissage consiste à enlever des parties de l'ARN, en particulier les introns et les exons. Ensuite, l'ARN est transcrit en protéine. Un codon est une séquence de trois bases consécutives, et code pour un acide aminé. Un même acide aminé peut être codé par plusieurs codons différents (le code est redondant). Le ribosome est composé de 2 ARN et 42 protéines associées et transcrit l'ARN en protéine. Cela se fait dans le réticulum endoplasmique.

3.3 Réplication de l'ADN

L'ADN polymérase + hélicase.

4 ADN : Courbure et torsion

C'est une hélice de 3.4 nm de pas. Il y a 10,4 paires de base par tour.

4.1 Polymères gaussiens

Ce modèle est en général applicable aux polymères synthétiques. On appelle \vec{a}_i le vecteur qui représente un monomère. On considère que $\|\vec{a}_i\|$ est une constante. On appelle \vec{R} la distance entre les deux extrémités du polymère.

$$\vec{R} = \sum_i \vec{a}_i$$

On a donc

$$\langle \vec{R} \rangle = 0 \quad (1)$$

$$\langle \vec{R}^2 \rangle = \left\langle \sum_{ij} \vec{a}_i \vec{a}_j \right\rangle \quad (2)$$

$$= Na^2 \quad (3)$$

On cherche la loi de distribution de \vec{R}

Avec le Théorème de la Limite Centrale :

$$G_N(\vec{R}) = \frac{1}{\left(\frac{2\pi Na^2}{d}\right)^{d/2}} e^{-\frac{d}{2} \frac{\vec{R}^2}{Na^2}}$$

On vérifie bien que

$$\int G_N(\vec{R}) d\vec{R} = 1$$

$$\int G_N(\vec{R}) \vec{R} d\vec{R} = \vec{0}$$

$$\int G_N(\vec{R}) \vec{R}^2 d\vec{R} = Na^2$$

Si on fixe la distance entre les deux extrémités.

$$Z_N(\vec{R}) = Z_N G_N(\vec{R})$$

Entropie :

$$S = k \ln Z_N(\vec{R}) = S_0 + \frac{kd}{2} \frac{\vec{R}^2}{Na^2}$$

Énergie libre :

$$F = U - TS = F_0 + \frac{kTd}{2} \frac{\vec{R}^2}{Na^2}$$

Le comportement est donc celui d'un ressort. (Attention ça ne marche pas pour les trop grandes forces).

Description continue : On considère un très grand polymère. On fixe p un nombre de monomères suffisamment grand pour que le bout de polymère soit gaussien :

$$G_N(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N/p) = G_p(\vec{r}_1 - \vec{r}_0)G_p(\vec{r}_2 - \vec{r}_1) \dots G_p(\vec{r}_{N/p} - \vec{r}_{N/p-1})$$

$$G_p(\vec{r}) = cste e^{\frac{-3r^2}{3pa^2}} = cste e^{\frac{-H}{kT}} \quad (4)$$

$$H = \frac{3}{2} \frac{kT}{pa^2} \sum_i (r_{i+1} - r_i)^2 \quad (5)$$

$$= \int_0^{N/p} \frac{3kT}{2pa^2} \left(\frac{\partial \vec{r}_i}{\partial i} \right)^2 ds \quad s = ipa \text{ abscisse curviligne} \quad (6)$$

$$= \int_0^{Na} \frac{3}{2} \frac{kT}{a} \left(\frac{\partial \vec{r}}{\partial s} \right)^2 ds \quad (7)$$

$$G_N(\vec{r}(s)) = \frac{1}{2} e^{\frac{-H}{kT}} \quad (8)$$

Fonction de partition :

$$Z = \int_{\text{courbes } \vec{r}(s)} e^{-H[\vec{r}(s)]/kT} = \int_{\mathcal{R}(s)} e^{\frac{3}{2a} \int_0^{L=Na} ds \left(\frac{\partial \vec{r}}{\partial s} \right)^2} \quad (9)$$

$$= \int \mathcal{D}\vec{r} e^{\frac{-H[\vec{r}[\cdot]]}{kT}} \quad (10)$$

C'est une intégrale fonctionnelle.

4.2 Polymères semi-rigides

$$\vec{t}(s) = \left(\frac{\partial \vec{r}}{\partial s} \right) \quad |\vec{t}| = 1$$

$$\frac{\partial \vec{t}}{\partial s} = C \vec{n}$$

avec C la courbure. a est le diamètre du polymère.

4.2.1 Longueur de persistance

$$\mathcal{H} = \frac{kTl_p}{2} \int_0^L ds C^2$$

l_p est la longueur de persistance :

$$l_p \approx \frac{E}{kT} a^4$$

4.2.2 Fonction de partition

$$Z = \int \mathcal{D}\vec{r}[\cdot] e^{\frac{-l_p}{2} \int_0^L ds \frac{\partial^2 \vec{r}}{\partial s^2}} \quad (11)$$

$$= \int \mathcal{D}\vec{t}[\cdot] e^{\frac{-l_p}{2} \int_0^L ds \left(\frac{\partial \vec{r}}{\partial s}\right)^2} \quad (12)$$

$$\mathcal{H} = kT \frac{l_p}{2} \sum_i a \left[\frac{\vec{t}_{i+1} - \vec{t}_i}{a} \right]^2 \quad (13)$$

$$= \frac{kT l_p}{2a} \sum_i (2 - 2\vec{t}_{i+1} \vec{t}_i) = \text{cste} - \frac{kT l_p}{a} \sum_i \vec{t}_{i+1} \vec{t}_i \quad (14)$$

C'est le modèle de Heisenberg (comme le modèle d'Ising mais avec une orientation quelconque) à une dimension.

$$Z = \sum_{conf} e^{\sum \frac{l_p}{a} (\vec{t}_{i+1} \vec{t}_i)} = \mathcal{S}^N \quad (15)$$

$$\mathcal{S} = \sum_{\substack{\text{orientations} \\ \text{de } t_i}} e^{\frac{l_p}{a} \vec{t}_{i+1} \vec{t}_i} \quad (16)$$

$$= \int_0^1 \frac{2\pi \sin \theta d\theta}{4\pi} e^{\frac{l_p}{a} \cos \theta} \quad (17)$$

$$= \frac{1}{2} \int_{-1}^1 du e^{\frac{l_p}{a} u} \quad u = \cos \theta \quad (18)$$

$$= \frac{sh(\Xi)}{\xi} \quad \xi = \frac{l_p}{a} \quad (19)$$

$$Z = \left(\frac{sh\xi}{\xi} \right)^N \quad (20)$$

$$\langle \vec{t}_{i+1} \vec{t}_i \rangle = \langle \cos \theta \rangle = \frac{\partial \ln \xi}{\partial \xi} \quad (21)$$

$$\langle \cos \theta \rangle = \frac{1}{\mathcal{S}} \int_0^\pi \frac{2\pi \sin \theta d\theta}{4\pi} e^{\xi \cos \theta} \cos \theta \quad (22)$$

$$\langle \vec{t}_{i+1} \vec{t}_i \rangle = \frac{\partial}{\partial \xi} (\ln sh\xi) - \frac{\partial}{\partial \xi} \ln \xi \quad (23)$$

$$= \coth \xi - \frac{1}{\xi} \quad (24)$$

$$\langle \vec{t}_{N+1} \rangle = t_N \langle \vec{t}_{N+1} \vec{t}_N \rangle \quad (25)$$

$$= \vec{t}_N \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (26)$$

$$\langle \vec{t}_0 \vec{t}_N \rangle = \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right)^N \quad (27)$$

$$\langle \vec{t}_0 \vec{t}_s \rangle = \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right)^{Na/a} \quad (28)$$

$$= e^{\frac{s}{a} \ln [\coth \xi - \frac{1}{\xi}]} \quad s = Na \quad (29)$$

$$\ln \left[\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right] \approx \ln \left(1 - \frac{a}{l_p} \right) = \frac{-a}{l_p} \quad (30)$$

$$\langle \vec{t}_0 \vec{t}_s \rangle = e^{\frac{-s}{l_p}} \quad (31)$$

$$s < l_p \quad \langle \vec{t}_0 \vec{t}_s \rangle = 1 \text{ comportement de bâton} \quad (32)$$

$$s \gg l_p \quad \langle \vec{t}_0 \vec{t}_s \rangle = 0 \text{ orientation aléatoire} \quad (33)$$

$$(34)$$

4.2.3 Distance entre extrémités

$$\vec{R} = \int_0^L ds \left(\frac{d\vec{r}}{ds} \right) = \int_0^L \vec{t}(s) ds \quad (35)$$

$$\langle \vec{R}(s) \rangle = 0 \quad (36)$$

$$\langle \vec{R}^2(s) \rangle = \left\langle \int_0^L ds \vec{t}(s) \int_0^L ds' \vec{t}(s') \right\rangle \quad (37)$$

$$(38)$$

On va intégrer deux fois sur le triangle :

$$\langle \vec{R}^2(s) \rangle = 2 \int_0^L ds \int_0^s ds' e^{-\frac{s-s'}{l_p}} \quad (39)$$

$$= 2Ll_p \left[1 + \frac{l_p}{L} (1 - e^{-\frac{L}{l_p}}) \right] \quad (40)$$

Si $L \ll l_p$ c'est un bâton $\langle R^2(L) \rangle = L^2$ (la longueur d'un bâton). Si $L \gg l_p$, on a $\langle R^2 \rangle = 2Ll_p$: au bout de l_p , on a perdu la mémoire de l'orientation et on oriente aléatoirement. Il s'agit en gros d'un polymère gaussien de maille l_p (mais si on fait cette approximation on perd un facteur 2).

4.2.4 Force exercée sur l'ADN, cas des forces faibles

Réponse linéaire à une force :

$$\langle R \rangle = \lambda f \quad (41)$$

$$\lambda = \frac{\langle R_z^2 \rangle_0}{kT} \quad (42)$$

$$(43)$$

R_z composante de \vec{R} suivant \vec{f} . $\langle \rangle_0$ valeur moyenne pour une force nulle. H_0 en l'absence de force. Avec une force :

$$H = H_0 - \vec{f} \cdot \vec{R} \quad \langle \vec{R} \rangle = \frac{\sum_{tats} e^{-H\beta} \vec{R}}{\sum_{tats} e^{-H\beta}}$$

$$\langle R_z^2 \rangle = \frac{1}{3} \langle R^2 \rangle_0 = \frac{2Ll_p}{3}$$

Fonction de réponse :

$$\xi = \frac{2}{3} \frac{Ll_p}{kT}$$

On peut tester cette prédiction expérimentalement pour des forces de l'ordre de 10^{-13} N.

4.2.5 Cas des grandes forces : utilisation de la courbure

Polymère semi-rigide. On va considérer la courbure du polymère. On appelle \vec{t} la tangente au polymère et z la direction de la force.

$$\vec{t}^2 = t_z^2 + t_\perp^2 \quad t_z = \sqrt{1 - t_\perp^2} \approx 1 - \frac{t_\perp^2}{2}$$

Hamiltonien de courbure :

$$H = \frac{kTl}{2} \int_0^L ds \left(\frac{\partial \vec{t}}{\partial s} \right)^2 - \vec{f}(\vec{r}(L) - \vec{r}(0)) \quad (44)$$

$$= \frac{kTl}{2} \int_0^L ds \left(\frac{\partial \vec{t}}{\partial s} \right)^2 - \int_0^L \vec{f} \vec{t} ds \quad (45)$$

$$= \frac{kTl}{2} \int_0^L ds \left(\frac{\partial t_\perp}{\partial s} \right)^2 - fL + \int_0^L \frac{f t_\perp}{2} ds \quad (46)$$

$$= cste + \frac{kTl}{2} \int_0^L \left[\left(\frac{\partial t_\perp}{\partial s} \right)^2 + \left(\frac{f}{kTl} \right) t_\perp^2 \right] ds \quad (47)$$

$$\langle R \rangle = \langle \vec{r}(L) - \vec{r}(0) \rangle = \int_0^L t_z ds \vec{e}_z \quad (48)$$

$$(49)$$

Distance entre extrémités :

$$R = L - \int_0^L \frac{\langle t_\perp^2 \rangle}{2} ds = L(1 - \frac{\langle t_\perp^2 \rangle}{2}) \quad (50)$$

$$\text{On passe en Fourier} \quad (51)$$

$$\vec{t}_\perp(s) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{dq}{2\pi} e^{iqs} \tilde{t}_\perp(q) \quad (52)$$

$$\tilde{t}_\perp(q) = \int_{-\infty}^{\infty} ds \vec{t}_\perp(s) e^{-iqs} \quad (53)$$

$$(54)$$

On utilise le théorème de Parseval-Plancherl :

$$\int f g^* ds = \int \tilde{f} \tilde{g}^* \frac{dq}{2\pi}$$

L'Hamiltonien final donne :

$$H = \int \frac{dq}{2\pi} \left[q^2 |\tilde{t}_\perp(q)|^2 + \frac{f}{kTl} |\tilde{t}_\perp(q)|^2 \right] \quad (55)$$

$$= \int \frac{dq}{2\pi} |\tilde{t}_\perp(q)|^2 (q^2 + \frac{f}{kTl}) \quad (56)$$

$$(57)$$

Équipartition de l'énergie : on va passer l'intégrale en somme discrète, calculer et repasser en continu (ça sent l'arnaque ...)

$$H = \frac{kTl}{2L} \sum_q |\tilde{t}_\perp(q)|^2 (q^2 + \frac{f}{kTl})$$

l'équipartition de l'énergie nous donne :

$$(58)$$

$$\frac{kTl}{2} \langle |\tilde{t}_\perp|^2(q) \rangle (q^2 + \frac{f}{kTl}) = kT$$

$$(59)$$

$$\langle |\tilde{t}_\perp|^2 \rangle = \frac{1}{l} \frac{2L}{q^2 + \frac{f}{kTl}}$$

$$(60)$$

$$\langle \tilde{t}_\perp(q) \tilde{t}_\perp(q') \rangle = \frac{1}{l} \delta(q - q') \frac{2L}{q^2 + \frac{f}{kTl}}$$

$$(61)$$

$$2\pi\delta(q - q') = L\delta(q - q')$$

$$(62)$$

$$\langle \tilde{t}_\perp(q) \tilde{t}_\perp^*(q') \rangle = 2\pi\delta(q - q') \frac{1}{l} \frac{2}{q^2 + \frac{f}{kTl}}$$

$$(63)$$

$$\vec{t}_\perp(s) = \int \frac{dq}{2\pi} \tilde{t}_\perp(q) e^{iqs}$$

$$(64)$$

$$\langle |t_\perp^2| \rangle = \int \frac{dq}{2\pi} \int \frac{dq'}{2\pi} \langle \tilde{t}_\perp(q) \tilde{t}_\perp(q') \rangle e^{iqs - iq's}$$

$$(65)$$

$$= \int \frac{dq}{2\pi} \int \frac{dq'}{2\pi} e^{is(q-q')} 2\pi\delta(q - q') \frac{2}{q^2 + \frac{f}{kTl}}$$

$$(66)$$

$$= \int \frac{dq}{\pi} \frac{1}{q^2 + \frac{f}{kTl}} \frac{1}{l} = \sqrt{\frac{kT}{fl}}$$

$$(67)$$

Taille de l'ADN :

$$R = L[1 - \frac{1}{2} \sqrt{\frac{kT}{fl}}]$$

4.3 Torsion de l'ADN

4.3.1 Quantités topologiques

Torsion et Vrille (Twist and Wrist)

Diagramme de liage - Enlacement entre deux courbes Courbe projetée dans une direction \vec{u} donnée.

les croisements proches donnent l'entortilement (Writhe) et les croisements lointains la torsade (Twist).

$$Tw = \frac{1}{2} \langle x_p(\vec{u}) \rangle \quad Wr = \frac{1}{2} \langle x_L(\vec{u}) \rangle \quad Lk = Tw + Wr$$

On peut transformer la torsion en vrille à enlacement constant.

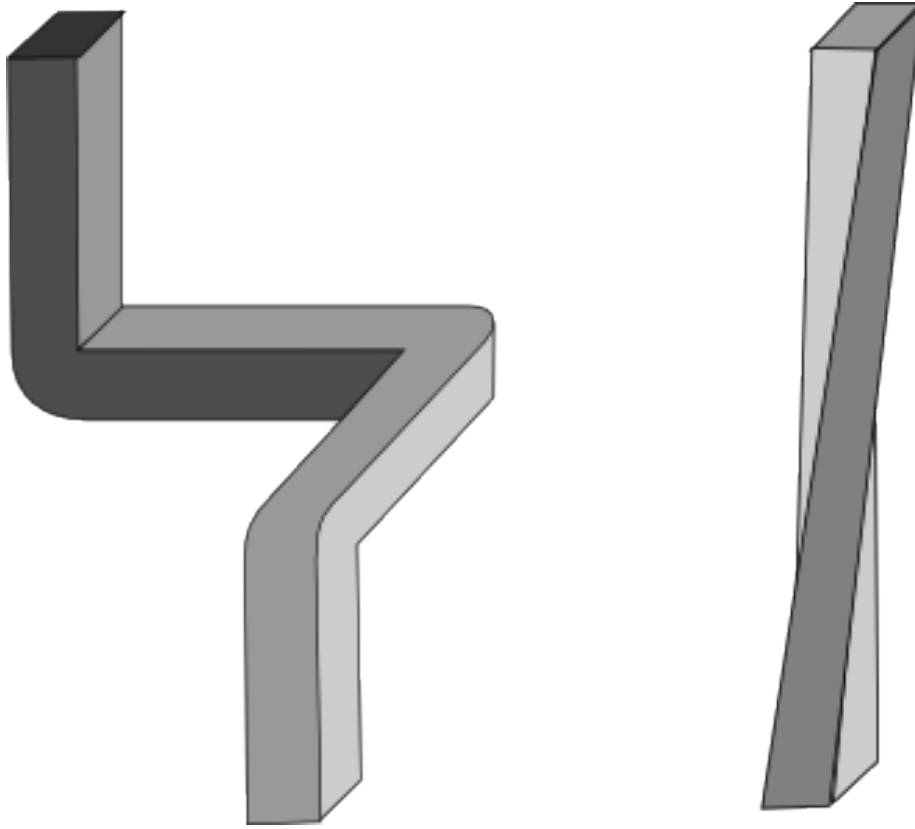


Figure 1:



Figure 2: Croisements : Si on regarde le croisement par le dessus , si le filament du dessous va vers la droite du filament du dessus on l'appelera -1, dans le cas contraire on l'appellera +1

4.3.2 Modèle de la tige rigide

Propriétés mécaniques en prenant en compte la torsion et la courbure. On prend un trièdre orthogonal $(\vec{a}, \vec{b}, \vec{t})$,

$$\frac{d\vec{a}_i}{ds} = \vec{\Omega} \wedge \vec{a}_i$$

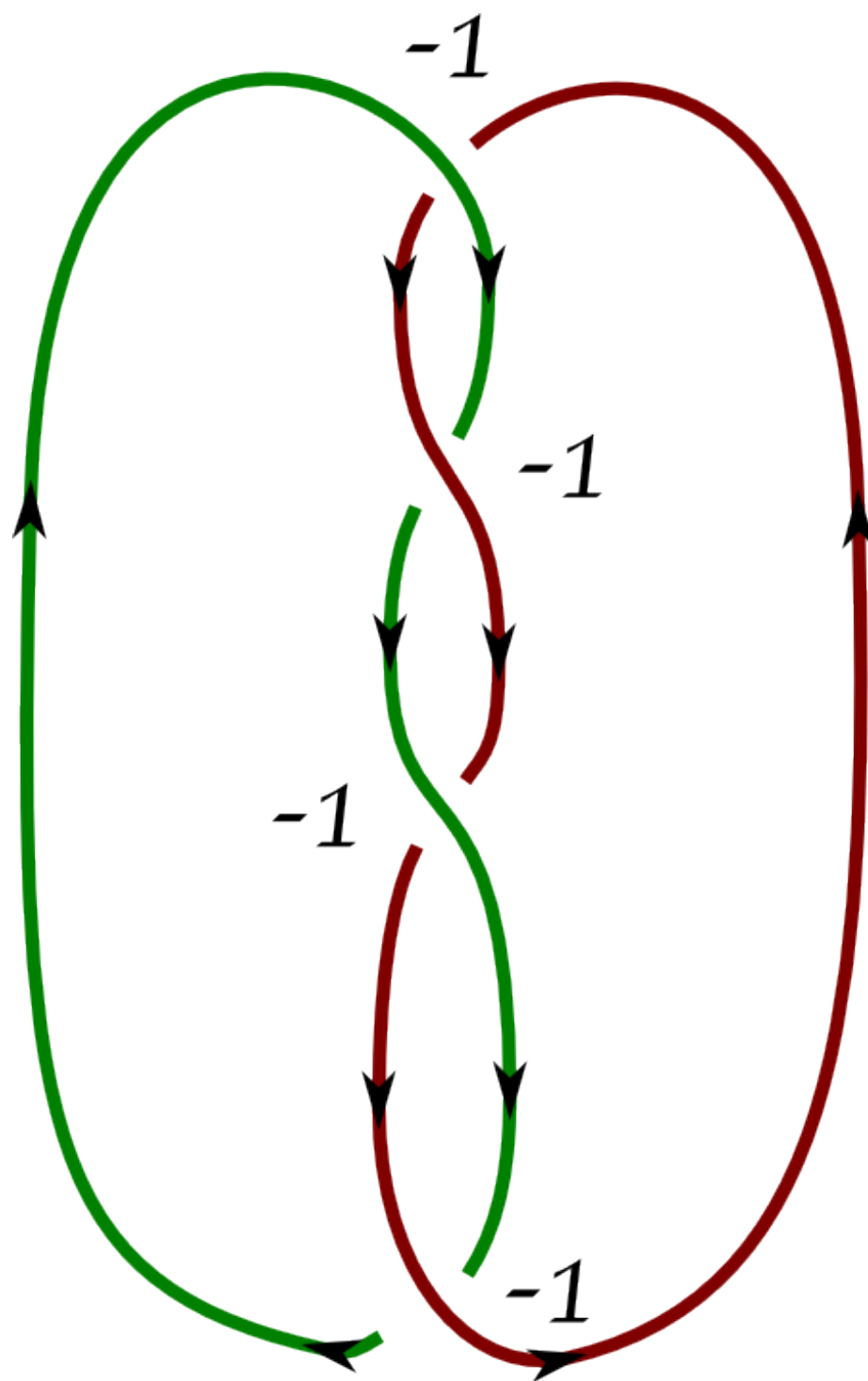


Figure 3:
13

Filament circulaire :

$$C^2 = \frac{1}{R^2} = \Omega_a^2 + \Omega_b^2$$

$$H = \frac{kT}{2} \int ds [l_p(\Omega_a^2 + \Omega_b^2) + l_t(\Omega_t - \omega_0)^2 + \dots] \quad (68)$$

$$= \frac{kT}{2} \int_0^L ds [\frac{l_p}{R^2} + l_t(\omega - \omega_0)] \quad (69)$$

Le premier membre est le membre de courbure, le second le membre de torsion. Il peut y avoir un terme de couplage courbure torsion que l'on néglige souvent dans le cas de l'ADN.

4.4 Plectomènes

Molécule droite sans courbure que l'on va tourner d'un angle χ .

$$H = \frac{kTl_t}{2} \int_0^L (\omega - \omega_0)^2 ds \quad (70)$$

$$\text{Angle de rotation } \psi(s) \quad (71)$$

$$\omega = \frac{d\psi}{ds} \quad (72)$$

$$\text{Sans surenroulement} \quad (73)$$

$$\psi = \omega_0 s \quad \psi(L) = \omega_0 L + \chi \quad (74)$$

$$\chi = \text{Angle de supertours} \quad (75)$$

$$H = \frac{kTl_t}{2} \int_0^L (\frac{d\psi}{ds} - \omega_0)^2 ds \quad (76)$$

$$(77)$$

Équation d'Euler-Lagrange :

$$-\frac{d}{ds} [\frac{\partial f}{\partial \frac{d\psi}{ds}}] + \frac{\partial f}{\partial \psi} = 0 \quad (78)$$

$$\psi \rightarrow \psi + \delta\psi \quad (79)$$

$$H \rightarrow H + dH \quad (80)$$

$$dH = kTl_t \int_0^L (\frac{d\psi}{ds} - \omega_0) \frac{d\delta\psi}{ds} ds \quad (81)$$

$$= -kTl_t \int_0^L \frac{d^2}{ds^2} s^2 = 0 \quad \frac{d\psi}{ds} = cste \quad (82)$$

Condition aux limites :

$$\psi(s) = \omega_0 s + \frac{\chi s}{L}$$

Énergie associée :

$$H = \frac{kTl_t\chi^2}{2L}$$

Couple :

$$\Gamma = \frac{\partial H}{\partial \chi} = \frac{kTl_t\chi}{L}$$

Formation de plectonèmes.

Plectonème : cercle de rayon R , de longueur $2\pi R$. Énergie

$$E_p = f2\pi R + \frac{kTl_p}{2} \frac{2\pi R}{R^2} = f2\pi R + \frac{kTl_p}{2} \frac{2\pi}{R}$$

Rayon du plectonème :

$$\frac{\partial E_p}{\partial R} = 0 \quad R^2 = \frac{kTl_p}{2f}$$

Énergie

$$2\pi\sqrt{2kTl_p f} = E_p$$

Les plectonèmes apparaissent si $\Gamma 2\pi > E_p$

Couple d'apparition des plectonèmes : $\Gamma_p = \sqrt{2kTl_t f}$

Le couple augmente linéairement en fonction de χ jusqu'à cette valeur limite, et après apparaissent des vrilles.

5 Diagramme de phase de l'ADN

Quand on tire l'ADN, on arrive à une transition de phase, l'ADN change de structure pour donner de l'ADN-S, il est surétiré, et donc sous enroulé.

6 Mouvement Brownien Diffusion

6.1 Équation de Langevin - Diffusion

6.1.1 Équation de Langevin

$$m \frac{d\vec{v}}{dt} = \vec{f}_{ext} + \vec{f}_{fr} + \vec{f}_L(t)$$

La force de friction $\vec{f}_{fr} = -\zeta\vec{v}$. Pour la force de Langevin :

$$\langle \vec{f}_L \rangle = 0 \quad \langle f_L^i(t) f_L^j(t') \rangle = \delta_{ij} \delta(t - t') A$$

où i, j se rapportent aux coordonnées d'espace de la force de Langevin.

Si on ne considère pas de force extérieure, on obtient donc :

$$\frac{d\vec{v}}{dt} = -\zeta\vec{v} + \vec{f}_L(t)$$

On obtient une solution :

$$\vec{v} = \vec{v}_0(t) e^{-\frac{t}{\tau}} \quad \tau = \frac{m}{\zeta}$$

$$m \frac{d\vec{v}_0}{dt} = e^{\frac{t}{\tau}} \vec{f}_L(t) \quad (83)$$

$$\vec{v}_0(t) = \vec{v}_1 + \int_0^t e^{\frac{t'}{\tau}} \vec{f}_L(t') \frac{1}{m} dt' \quad (84)$$

$$\vec{v}(t) = \vec{v}_1 e^{-\frac{t}{\tau}} + \int_0^t \vec{f}_L(t') \frac{1}{m} e^{-\frac{t-t'}{\tau}} dt' \quad (85)$$

$$\langle \vec{v} \rangle(t) = 0 \quad t \ll \tau \quad (86)$$

Fonction de corrélation de la vitesse :

$$\langle \vec{v}(t) \vec{v}(t') \rangle = \left\langle \int_0^t \frac{dt_1 e^{-(t-t_1)}}{n^2} \vec{f}_L(t_1) \int_0^{t'} dt_2 e^{-\frac{(t-t')}{\tau}} \vec{f}_L(t_2) \right\rangle \quad (87)$$

$$\langle \vec{f}_L(t_2) \vec{f}_L(t_1) \rangle = 3A \delta(t_1 - t_2) \quad (88)$$

$$\langle \vec{v}(t) \vec{v}(t') \rangle = \frac{3A}{m^2} \int_0^t dt_1 e^{-\frac{(t-t_1)}{\tau}} e^{-\frac{(t'-t_1)}{\tau}} \quad (89)$$

$$= \frac{3A}{m^2} e^{-\frac{(t+t')}{\tau}} \int_0^t dt_1 e^{\frac{2t_1}{\tau}} \quad (90)$$

$$= \frac{3A}{2m^2} \tau e^{-\frac{(t+t')}{\tau}} (e^{2\frac{t}{\tau}} - 1) \quad (91)$$

$$= \frac{3A}{2m\zeta} e^{-\frac{|t'-t|}{\tau}} \quad (92)$$

On a besoin des valeurs absolues pour la réversibilité. Aux temps longs, on doit retrouver la thermodynamique à l'équilibre :

$$\langle v^2 \rangle = \frac{3A}{2m\zeta} \quad (93)$$

$$\frac{1}{2} m \langle v^2 \rangle = \frac{3}{2} kT \quad (94)$$

6.2 Diffusion

Position

$$\langle [\vec{r}(t) - \vec{r}_0]^2 \rangle = \langle [\int_0^t \vec{v}(t_1) dt_1]^2 \rangle \quad (95)$$

$$= \int_0^t dt_1 \int_0^t dt_2 \langle \vec{v}(t_1) \vec{v}(t_2) \rangle \quad (96)$$

$$= \int_0^t dt_1 \int_0^t dt_2 \frac{3kT}{m} e^{-\frac{|t-t'|}{\tau}} \quad (97)$$

$$= 2 \frac{3kT}{m} \int_0^t \int_0^{t_1} e^{-\frac{|t-t'|}{\tau}} dt_1 dt_2 \quad (98)$$

$$t \ll \tau \quad u = t_1 - t_2 \quad (99)$$

$$\langle [\vec{r}(t) - \vec{r}_0]^2 \rangle = \frac{6kT}{m} \int_0^t dt_1 \int_0^\infty e^{-\frac{u}{\tau}} du \quad (100)$$

$$= 6Dt \quad D = \frac{kT}{m} \int_0^\infty e^{-\frac{u}{\tau}} du = \frac{kT\tau}{m} = \frac{kT}{\zeta} \quad (101)$$

Formule d'Einstein. Ici on a supposé qu'on était aux temps longs.

Si on se place aux temps courts, on sera dans le régime balistique.

$$\langle [\vec{r}(t) - \vec{r}_0]^2 \rangle = \langle v^2 \rangle t^2 = \frac{3kT}{m} t^2$$

6.3 Friction et diffusion

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

formule de Stokes.

Diffusion d'une molécule d'eau dans l'eau : 1cm par jour (s'il n'y a que de la diffusion). Pour une protéine 4 micron par seconde. Pour une cellule temps de diffusion de l'ordre de la minute pour 1cm.

La diffusion est donc trop lente pour assurer le déplacement dans la cellule. C'est pour cela qu'il existe des moteurs moléculaires dans les cellules.

6.3.1 Protéines membranaires

Friction avec la membrane. Hydrodynamique à 2D.

Contrainte :

$$\tau_{ij} = \eta_m \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right)$$

η_m est une viscosité X longueur. En général $\eta_m \approx 3.10^{-12} Pa.s.m$
Saffman-Delbrück

$$\zeta = 4\pi\eta_m \ln \frac{a}{R}$$

Dans une membrane, ce coefficient est à peu près le même pour toutes les protéines.

6.4 Équation de Fokker-Planck

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot \vec{j} = 0$$

6.4.1 Diffusion libre

$$\vec{j} = -D\vec{\nabla}p \quad \frac{\partial p}{\partial t} = D\nabla^2 p$$

$$\langle r^2 \rangle = \int \mu(\vec{r}) r^2 d\vec{r} = 6Dt \quad (102)$$

$$\mu(\vec{r}, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{3/2}} e^{-\frac{r^2}{4Dt}} \quad (103)$$

$$\tilde{p}(\vec{q}, t) = \int e^{-i\vec{q}\vec{r}} p(\vec{r}, t) d\vec{r} \quad (104)$$

$$\frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} = -Dq^2 \tilde{p}(\vec{q}) \quad (105)$$

$$\tilde{p}(\vec{q}, t) = A(\vec{q}) e^{-Dq^2 t} = e^{-Dq^2 t} \quad (106)$$

$$\tilde{p}(\vec{q}, t) = 1 \quad (107)$$

6.4.2 Diffusion dans un potentiel extérieur

Conservation de la probabilité :

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot \vec{j} = 0$$

Équilibre des faces en moyenne

$$\vec{j} = \vec{j}_d + \vec{j}_c \quad (108)$$

$$\vec{j}_d = -D\vec{\nabla}p \quad (109)$$

$$\vec{j}_c = \vec{v}p \quad (110)$$

$$-\zeta \vec{v} - \vec{\nabla}u = 0 \quad (111)$$

$$\vec{v} = \frac{-\vec{\nabla}u}{\zeta} \quad (112)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -\vec{\nabla} \cdot \left[-D\vec{\nabla}p - \frac{\vec{\nabla}u}{\zeta} p \right] \quad (113)$$

$$= \vec{\nabla} \cdot \left[D\vec{\nabla}p + \frac{\vec{\nabla}u}{\zeta} p \right] \quad (114)$$

Équilibre thermodynamique :

$$\vec{j} = \vec{0} \quad p(\vec{r}, t) = \frac{1}{2} e^{-\frac{u(\vec{r})}{kT}} \quad D = \frac{kT}{\zeta}$$

cf VanKampen

6.5 Théorème de fluctuation dissipation

6.5.1 Fluides à l'équilibre thermodynamique

N molécules, avec chacune une position et une impulsion dans l'espace, et donc un Hamiltonien.

Fonction de partition

$$Z = \int d\vec{r}_n d\vec{p}_n e^{-\beta H}$$

Énergie libre :

$$F = -kT \ln Z$$

Calcul de valeurs moyennes

$$\langle A \rangle(\vec{r}_n \vec{p}_n) = \frac{1}{2} \int d\vec{r}_n d\vec{p}_n e^{-H\beta} A$$

A un instant t , $\vec{r}_n(t)$ et $\vec{p}_n(t)$.

Moyenner sur le temps est équivalent à moyenner sur l'espace, car le système est déterministe.

$$\langle A \rangle(t) = \langle A(\vec{r}_n^0, \vec{p}_n^0, t) \rangle \quad (115)$$

$$= \frac{1}{2} \int d\vec{r}_n^0 d\vec{p}_n^0 e^{-H\beta} A = \langle A \rangle \quad (116)$$

$$\langle A(t)A(t') \rangle = \frac{1}{2} \int d\vec{r}_n^0 d\vec{p}_n^0 e^{H(\vec{r}_n^0, \vec{p}_n^0)\beta} A(\vec{r}_n^0, \vec{p}_n^0, t) A(\vec{r}_n^0, \vec{p}_n^0, t')$$

On peut par exemple prendre pour A la densité. En fait, comme cela ne doit pas dépendre de l'origine des temps, cela ne dépend que de la différence entre t et t'

6.5.2 Relaxation d'un système vers l'équilibre

Théorème de récession d'Onsager. On prend un Hamiltonien H avec une petite perturbation. Le système est préparé avec le Hamiltonien $H + \Delta H$ mais évolue avec H .

$$\langle A(t) \rangle = \frac{\int d\vec{r}_n^0 d\vec{p}_n^0 e^{-\frac{H+\Delta H}{kT}} A(\vec{r}_n^0, \vec{p}_n^0, t)}{\int d\vec{r}_n^0 d\vec{p}_n^0 e^{-\frac{H+\Delta H}{kT}}} \quad (117)$$

$$= \langle A \rangle_0 - \frac{1}{2} \int d\vec{r}_n^0 d\vec{p}_n^0 e^{-\frac{H}{kT}} \frac{\Delta H}{kT} A \quad (118)$$

$$+ \frac{1}{2} \left(\int d\vec{r}_n^0 d\vec{p}_n^0 e^{-\frac{H}{kT}} A \right) \frac{1}{2} \int d\vec{r}_n^0 d\vec{p}_n^0 e^{-\frac{H}{kT}} \frac{\Delta H}{kT} \quad (119)$$

$$= \langle A \rangle_0 - \frac{\langle \Delta H A \rangle}{kT} + \langle A \rangle_0 \frac{\Delta H}{kT} \quad (120)$$

$$= \langle A \rangle + \frac{f}{kT} \langle A_0 A(t) \rangle - \frac{f}{kT} \langle A \rangle \langle A \rangle \quad (121)$$

$$\Delta A = \langle A(t) \rangle - \langle A \rangle = \frac{f}{kT} [\langle A_0 A(t) \rangle - \langle A \rangle^2] \quad (122)$$

$$\delta A = A(t) - \langle A \rangle \quad (123)$$

$$\Delta A = \frac{f}{kT} \langle \delta A_0 \delta A(t) \rangle \quad (124)$$

Fonction de corrélation :

$$C(t) = \langle \delta A_0 \delta A(t) \rangle$$

donc la façon dont on relaxe vers l'équilibre est donc :

$$\Delta A(t) = \frac{f}{kT} C(t)$$

6.5.3 Fonction de réponse

$H - f(t)A$ avec f petit.

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

Causalité : $\langle A(t) \rangle$ dépend de $f(t')$ $t' < t$ $\chi(t)$ définie si t positif, et nul sinon.
 $\chi(t)$ fonction de réponse.

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

$$kT\chi(t) = -\frac{\partial C}{\partial t} t \geq 0 \quad \text{Fluctuation-dissipation}$$

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

Ce résultat est très général, il ne suppose que l'équilibre thermodynamique.

Pourquoi "Fluctuation-dissipation" ?

$$\tilde{C}(\omega) = \int C(t) e^{i\omega t} dt \quad (125)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} \rightarrow (-i\omega) \tilde{C}(\omega) \quad (126)$$

Fonction de réponse :

$$\tilde{\eta}(\omega) = \int_0^\infty \chi(t) e^{i\omega t} dt = \chi'(\omega) + i\chi''(\omega)$$

$$\chi''(\omega) = \int_0^\infty \sin \omega t \chi(t) dt$$

$\frac{\partial C}{\partial t}$ est impaire car $C(t)$ est paire.

$$-i\omega \tilde{C}(\omega) = 2i \int_0^\infty \frac{\partial C}{\partial t} \sin \omega t dt$$

Théorème de fluctuation-dissipation :

$$i\omega \tilde{C}(\omega) = 2ikT \int_0^\infty \chi(t) \sin \omega t dt \quad (127)$$

$$\omega \tilde{C}(\omega) = 2kT \chi''(\omega) \quad (128)$$

$$\tilde{C}(\omega) = \frac{2kT}{\omega} \chi''(\omega) \quad (129)$$

7 Systèmes hors équilibre : Théorèmes de fluctuations

7.1 Systèmes hors équilibre

7.1.1 Exemples

On perturbe un système à l'équilibre, et on observe son retour à l'équilibre. Par exemple, une bille attrapée par une pince optique, si on déplace la pince, la bille suit avec un certain retard. On peut aussi tirer sur les extrémités d'un polymère.

On peut aussi maintenir un système hors équilibre.

Le processus est décrit par un Hamiltonien $H(c, \lambda)$. On prend $\lambda = 0$ à $t = 0$, le système est hors équilibre.

Travail de la force λ : $\dot{\lambda} = \frac{\partial \lambda}{\partial t}$

$$W = \int_0^{t_f} dt \frac{\partial H}{\partial \lambda} \frac{\partial \lambda}{\partial t}$$

Travail moyen :

$$\langle W \rangle \geq \Delta F = F_f - F_i$$

7.1.2 Micro-réversibilité, Bilan détaillé

Discrétisation du temps en intervalles δt . $t_k = k\delta t$. On suppose alors qu'on a un système markovien.

Équation maîtresse :

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

W_k dépend de l'Hamiltonien $H(c, \lambda_k)$.

Si on se place à k donné, donc à t_k donné, relaxation vers l'équilibre thermodynamique

$$p_{eq}(c, \lambda_k) \frac{1}{Z_k} e^{-H(c, \lambda_k)/kT}$$

Z_k fonction de partition pour λ_k

$$Z_k = \int_{\text{états}} e^{-H(c, \lambda_k)/kT}$$

p_{eq} satisfait à l'équation maîtresse :

$$(p_{eq}(d, \lambda_k)W_k(d \rightarrow c) - p_{eq}(c, \lambda_k)W_k(c \rightarrow d)) = 0$$

Condition de bilan détaillé :

$$p_{eq}(d, \lambda_k)W_k(d \rightarrow c) = p_{eq}(c, \lambda_k)W_k(c \rightarrow d)$$

Taux de transition relatif :

$$\frac{W_k(c \rightarrow d)}{W_k(d \rightarrow c)} = \frac{p_{eq}(d, \lambda_k)}{p_{eq}(c, \lambda_k)} = \frac{e^{H(c, \lambda_k)/kT}}{e^{H(d, \lambda_k)/kT}}$$

Si le système satisfait à une équation de Langevin, alors cette condition de bilan détaillé est satisfaite.

7.2 Théorème de fluctuation de Crooks

Trajectoire $\Gamma = (c_0, c_1 \dots c_N)$

Probabilité d'avoir une trajectoire Γ :

$$p_{eq}(\lambda_0, c_0)W_0(c_0 \rightarrow c_1)W_1(c_1 \rightarrow c_2) \dots W_k(c_k \rightarrow c_{k+1}) \dots$$

Remarque : Variation d'énergie

$$\Delta U(\Gamma) = H(\lambda_N, c_N) - H(\lambda_0, c_0) \quad (130)$$

$$= \sum_k H(\lambda_{k+1}, c_{k+1}) - H(\lambda_k, c_k) \quad (131)$$

$$= \sum_k [H(\lambda_{k+1}, c_{k+1}) - H(\lambda_k, c_{k+1}) + H(\lambda_k, c_{k+1}) - H(\lambda_k, c_k)] \quad (132)$$

$$W = \sum_k H(\lambda_{k+1}, c_{k+1}) - H(\lambda_k, c_{k+1}) = \sum_k \frac{\partial H}{\partial \lambda}(\lambda_k, c_k) \delta \lambda \quad (133)$$

$$= \int_0^{t_k} dt \frac{\partial H}{\partial \lambda} \dot{\lambda} \quad (134)$$

Renversement du temps : On appelle $\Gamma^* = (c_N \dots c_0)$ la trajectoire inverse.

$$p(\Gamma^*) = p_{eq}(\lambda_N, c_N) W_N(c_N \rightarrow c_{N-1}) \dots$$

$$\frac{p(\Gamma)}{p(\Gamma^*)} = \frac{p_{eq}(\lambda_0, c_0)}{p_{eq}(\lambda_N, c_N)} \prod_k \frac{W_k(c_k \rightarrow c_{k+1})}{W_{k+1}(c_{k+1} \rightarrow c_k)} \quad (135)$$

$$\approx \frac{p_{eq}(\lambda_0, c_0)}{p_{eq}(\lambda_N, c_N)} \prod_k \frac{W_k(c_k \rightarrow c_{k+1})}{W_k(c_{k+1} \rightarrow c_k)} \quad (136)$$

$$= \frac{Z_N}{Z_0} e^{-H(c_0, \lambda_0)/kT + H(c_N, \lambda_N)/kT} \prod_k e^{\frac{1}{kT} (H(c_k, \lambda_k) - H(c_{k+1}, \lambda_{k+1}))} \quad (137)$$

$$= \frac{Z_N}{Z_0} e^{\Delta U(\Gamma)/kT} e^{-Q(\Gamma)/kT} = e^{\frac{-(F_N - F_0)}{kT}} e^{\frac{W(\Gamma)}{kT}} \quad (138)$$

Si maintenant on fait une expérience, et qu'on cherche la probabilité d'avoir un travail W donné :

$$p_\lambda(W) = \sum_\Gamma p(\Gamma) \delta(W - W(\Gamma)) \quad (139)$$

$$= \sum_\Gamma p(\Gamma^*) \delta(W - W(\Gamma)) e^{\frac{W(\Gamma) - \Delta F}{kT}} \quad (140)$$

$$= \sum_\Gamma p(\Gamma^*) \delta(W + W(\Gamma^*)) e^{\frac{W - \Delta F}{kT}} \quad (141)$$

$$= e^{\frac{W - \Delta F}{kT}} \sum_{\Gamma^*} p(\Gamma^*) \delta(W + W(\Gamma^*)) \quad (142)$$

$$= p_\lambda^{t_{xtrev}}(-W) e^{\frac{W - \Delta F}{kT}} \quad (143)$$

$$\frac{p_\lambda(W)}{p_\lambda^{rev}(-N)} = e^{\frac{W - \Delta F}{kT}}$$

$W - \Delta F$ est le travail dissipé. C'est le théorème de Crooks.

7.3 Égalité de Jarzynski

$$p^\lambda(W)e^{-\frac{W_{diss}}{kT}} = p_\lambda^r(-W)$$

$$\int p_\lambda(W)e^{-W_{diss}/kT} dW = 1$$

Comme $\langle e^{-x} \rangle \geq e^{-\langle x \rangle}$, on a

$$\langle e^{W/kT} \rangle = e^{-\Delta F/kT}$$

$$e^{-\langle W \rangle/kT} \leq e^{-\Delta F/kT}$$

donc

$$\Delta F \leq \langle W \rangle$$

second principe.

7.4 Voisinage de l'équilibre : Théorème de Fluctuation-dissipation

$$\frac{W_{diss}}{kT} \ll 1$$

$$\langle e^{-\frac{W_{diss}}{kT}} \rangle = 1$$

On fait un DL :

$$1 - \frac{\langle W \rangle}{kT} + \frac{\langle W^2 \rangle}{2kT} + \dots = 1$$

$$e^{-\langle W \rangle/kT} e^{\frac{1}{2kT}[\langle W^2 \rangle - \langle W \rangle^2]} = 1$$

A l'ordre 2 :

$$\frac{\langle W \rangle}{kT} = \frac{1}{2kT}[\langle W^2 \rangle - \langle W \rangle^2]$$

Théorème de fluctuation-dissipation.

$$H = H_0 + fA \quad t = 0 \quad f = 0 \quad \langle A \rangle_0 = 0$$

Énergie libre

$$F = -kT \ln Z$$

Fonction de partition :

$$Z = \int_{\text{états}} e^{(H_0 - fA)/kT} \quad (144)$$

$$Z = Z_0 \frac{1}{Z_0} \int e^{-H_0/kT} e^{fA/kT} \quad (145)$$

$$= Z_0 \langle e^{fA/kT} \rangle \quad (146)$$

Énergie libre :

$$F = F_0 - kT \ln(\langle e^{fA/kT} \rangle_0) \quad (147)$$

$$= \frac{1}{2kT} \langle (fA)^2 \rangle \quad \Delta F = \frac{-1}{2kT} f^2 \langle A^2 \rangle_0 \quad (148)$$

$$W_{diss} = W - \Delta F = \int_0^{t_f} \frac{\partial H}{\partial f} \frac{\partial f}{\partial t} dt - \Delta F = \int_0^{t_f} -A(t) \frac{\partial f}{\partial t} dt + \frac{f^2 \langle A^2 \rangle_0}{2kT} \quad (149)$$

$$\langle W_{diss} \rangle = \int -\langle A(t) \rangle \frac{df}{dt} dt + \frac{f^2 \langle A^2 \rangle}{2k < T} \quad (150)$$

Calcul à l'ordre 2 en f .

$$\frac{1}{2(kT)^2} \langle W_{diss}^2 \rangle = [\int A \frac{df}{dt} dt]^2 \frac{1}{2(kT)^2} \quad (151)$$

$$- \int \langle A \rangle \frac{\partial f}{\partial t} dt + \frac{f^2}{2kT} = \frac{1}{2kT} \langle \int dt_1 \int dt_2 \frac{\partial f}{\partial t_1} \frac{\partial f}{\partial t_2} A(t_1) A(t_2) \rangle_0 \quad (152)$$

$$= \frac{1}{2kT} \int dt_1 \int dt_2 \frac{\partial f}{\partial t_1} \frac{\partial f}{\partial t_2} C(t_2 - t_1) \quad (153)$$

$$(154)$$

On dérive par rapport à t_f :

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

On fait une IPP pour obtenir :

$$\int dt_2 \frac{\partial f}{\partial t_2} C(t_f - t_2) = C(0) f(t_f) + \int_0^{t_f} dt_2 f(t_2) \frac{\partial C}{\partial t_2}(t_f - t_2)$$

$$C(0) = \langle A^2 \rangle_0$$

$$-\langle A(t_f) \rangle + \frac{f \langle A^2 \rangle_0}{kT} = \frac{f \langle A^2 \rangle_0}{kT} + \frac{1}{kT} \int_0^{t_f} f(t_2) \frac{\partial C}{\partial t}(t_f - t_2) dt_2 \quad (155)$$

$$\langle A(t_f) \rangle = \frac{-1}{kT} \int f(t_2) \frac{\partial C}{\partial t}(t_f - t_2) dt_2 \text{ Fonction de réponse} \quad (156)$$

$$= \int \chi(t_f - t_2) f(t_2) dt_2 \quad (157)$$

Crooks $\lambda(t)$

$$\frac{\mu_\lambda(W)}{p_\lambda^h(-W)} = e^{\frac{W - \Delta F}{kT}}$$

8 Application au dépliement de l'ARN

8.1 ARN

Polymère simple brin, avec des doubles hélices locales éventuelles là où les bases sont complémentaires (plein de possibilités ...).

On va considérer un ARN replié en double épingle, et calculer la différence d'énergie entre un état déplié et cet état replié en épingle. Expérimentalement on peut mesurer la force nécessaire pour déplier l'épingle.

8.2 Théorème de fluctuation

2 états : état fermé $\sigma = 0$ et $E_0(x = 0)$, état ouvert $\sigma = 1$ $E_1(x = L)$

$$H = \delta_{\sigma_0} E_0 + \delta_{\sigma_1} (E_1 - fL)$$

On calcule la fonction de partition :

$$Z = e^{-\frac{E_0}{kT}} + e^{-\frac{E_1 - fL}{kT}}$$

Énergie libre :

$$F = -kT \ln Z = E_0 - kT \ln(1 + e^{-\frac{\Delta E - fL}{kT}})$$

$$x = \frac{\partial H}{\partial f} \tag{158}$$

$$\langle x \rangle = -\frac{\partial F}{\partial f} = \frac{L - e^{-\frac{\Delta E - fL}{kT}}}{1 - e^{-\frac{\Delta E - fL}{kT}}} \tag{159}$$

$$= L \frac{1}{1 + e^{-\frac{\Delta E - fL}{kT}}} \tag{160}$$

Protocole : $t = 0$ $f = 0$ On mesure $\Delta F = \Delta E - fL$

Travail :

$$W = - \int_0^L x(f') df'$$

C'est pas tout à fait ce qu'on veut alors on va faire une IPP :

$$W = -[f'x]_0^f + \int_0^L f' dx \quad \int_0^L f' dx = W_x$$

$$W - \Delta F = W_x - \Delta F - fx(f) + \dots \tag{161}$$

$$= W_x - \Delta F - fL = W_x - \Delta G \tag{162}$$

$$G = F + fL \tag{163}$$

9 Physique Statistique des Membranes

Au niveau physique, on considère une membrane faite avec un seul composé amphiphile, en une seule monocouche. En générale on fait les expériences sur des vésicules.

9.1 Énergie de courbure d'une membrane

9.1.1 Énergie de Courbure

Hamiltonien de Helfrich :

$$\mathcal{H} = \frac{1}{2} \int ds K H^2$$

où H est la courbure locale, pas de courbure spontanée, K module de courbure (\equiv Énergie) $\approx Ed^3$

$$\frac{K}{kT} \approx 10 - 20 \rightarrow 70$$

Courbure d'une surface :

$$dz = a_{11}dx^2 + a_{12}dxdy + a_{22}dy^2 \quad (164)$$

$$= \frac{dx^2}{2R_1} + \frac{dy^2}{R_2} \text{ rayons de courbures principaux} \quad (165)$$

$$H = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \quad (166)$$

Signes de R_1 et R_2 Si $R_1 R_2 > 0$ on a un chapeau, si $R_1 R_2 < 0$ on a une selle de cheval.

Surface faiblement déformée :

Courbure totale :

$$\mathcal{H} = -\nabla^2 u - \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \frac{\partial^2 u}{\partial y^2}$$

$$z = \frac{x^2}{2R} = \frac{Hx^2}{2} \quad \frac{\partial^2 z}{\partial x^2} = H$$

$$|\nabla u| \ll 1$$

pente faible

Exemples simples : sphère : $H = \frac{1}{2R}$, cylindre $H = \frac{1}{R}$

9.1.2 Tension d'une membrane

$$\gamma = \left(\frac{\partial F}{\partial A} \right)_{N,T}$$

A aire de la membrane.

Membrane libre :

$$\gamma = 0 \quad \frac{\partial F}{\partial A} = 0 \rightarrow A = cste$$

Tension pas trop grande :

$$\gamma = \frac{a - a_0}{a_0} k_s = k_s \frac{A - A_0}{A_0} = k_s \frac{\Delta A}{A_0}$$

k_s est le module d'étirement (stretching). $\gamma > 0 \approx 10^{-6} \rightarrow 10^{-3} \text{N/m}$ $k_s \approx 0,1 \rightarrow 0,5 \text{ N/m}$

9.1.3 Hamiltonien de Helfrich

$$\mathcal{H} = \int \frac{K}{2} H^2 + \gamma ds$$

9.2 Tubes de membrane

Avec une pipette, on piège une vésicule. Initialement, la vésicule est collée à une bille de latex, avec la pipette on la tire pour l'éloigner de la bille. Il se forme un tube qui relie la vésicule sphérique à la bille de latex.

On appelle R le rayon de la vésicule, L la longueur du tube, f la force avec laquelle on tire.

Énergie libre du tube :

$$A = 2\pi r L$$

$$F = 2\pi r L \left[\gamma + \frac{K}{2r^2} \right] - f L$$

on minimise par rapport à r

$$\frac{\partial F}{\partial r} = 0 \quad 2\gamma - \frac{K}{r^2} = 0 \quad r^2 = \frac{K}{2\gamma}$$

$r \approx 30 \text{nm}$

$$F = L(f_c - f) \quad f_c = 2\pi\sqrt{2\gamma K}$$

f_c force pour tirer un tube.

Dans les cellules, les tubes ne se cassent pas tous seuls (simplement en tirant la bille), ce sont des protéines qui cassent les tubes.

9.3 Fluctuations thermiques

Hamiltonien de Helfrich :

$$\mathcal{H} = \int ds \left(\frac{H^2}{2} + \gamma \right)$$

$$ds = \sqrt{1 + (\nabla u)^2} dx dy = \left[1 + \frac{(\nabla u)^2}{2} \right] dx dy \quad (167)$$

$$H^2 \approx (\nabla^2 u)^2 \quad (168)$$

$$\mathcal{H} = \int dx dy \left(\frac{K}{2} (\nabla^2 u)^2 + \gamma + \frac{\gamma}{2} (\nabla u)^2 \right) \quad (169)$$

TF :

$$\tilde{u}(\vec{q}) = \int e^{-i\vec{q}\vec{r}} u(\vec{r}) n d\vec{r} \quad (170)$$

$$u(\vec{r}) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int d\vec{q} e^{i\vec{q}\vec{r}} \tilde{u}(\vec{q}) \quad (171)$$

$$\mathcal{H} = \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} \left[\frac{K}{2} | -q^2 \tilde{u}(q) |^2 + \frac{\gamma}{2} |i\vec{q}u|^2 \right] \quad (172)$$

$$= \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} \frac{|\tilde{u}(q)|^2}{2} [Kq^4 + \gamma q^2] \quad (173)$$

Équipartition de l'énergie :

$$\langle \tilde{u}(\vec{q}) \tilde{u}^*(\vec{q}') \rangle = \frac{kT}{Kq^4 + \gamma q^2} \delta(\vec{q} - \vec{q}') (2\pi)^2$$

Amplitude moyenne :

$$\langle u^2(\vec{r}) \rangle = \langle \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} e^{i\vec{q}\vec{r}} \tilde{u}(\vec{q}) \int \frac{d\vec{q}'}{(2\pi)^2} e^{-i\vec{q}'\vec{r}} \rangle \quad (174)$$

$$= \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} \int \frac{d\vec{q}'}{(2\pi)^2} e^{i(\vec{q}-\vec{q}')\vec{r}} \frac{kT}{Kq^4 + \gamma q^2} (2\pi^2) \delta(\vec{q} - \vec{q}') \quad (175)$$

$$= \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} \frac{kT}{Kq^4 + \gamma q^2} \quad (176)$$

$$= \int_0^\infty \frac{2\pi q dq}{Kq^4 + \gamma q^2} \quad (177)$$

$$= \frac{kT}{K4\pi} \int_0^\infty \frac{dy}{y^2 + \frac{\gamma}{K}y} \quad (178)$$

$$= \frac{kT}{K4\pi} \int_{q_{min}}^{q_{max}} \frac{dy}{y(y + q_c^2)} \quad (179)$$

$$= \frac{kT}{K4\pi} \left[\ln \frac{q_{min}^2 + q_c^2}{q_{max}^2 + q_c^2} - \ln \frac{q_{min}^2}{q_{max}^2} \right] \quad (180)$$

$K = 0$, γ fini, amplitude des ondes capillaires sur une surface :

$$\langle u^2 \rangle = \frac{kT}{2\pi\gamma} \ln \frac{q_{max}}{q_{min}} = \frac{kT}{2\pi\gamma} \ln \frac{L}{a}$$

Membrane libre ($\gamma = 0$)

$$\langle u^2 \rangle = \frac{kT}{4\pi\gamma} \left[\ln \frac{q_{min}^2 + q_c^2}{q_{min}^2} - \ln \frac{q_{max}^2 + q_c^2}{q_{max}^2} \right] \quad (181)$$

$$= \frac{kT}{4\pi\gamma} \frac{q_c^2}{q_{min}^2} \quad (182)$$

$$q_{min} = \frac{2\pi}{L} \quad (183)$$

$$q_{max} = \frac{2\pi}{a} \quad (184)$$

Amlpitude des fluctuations d'une membrane

$$\langle u^2 \rangle = \frac{kT}{4\pi K} \frac{1}{q_{min}^2} = \frac{kTL^2}{16\pi^3 K}$$

L'amplitude croît comme la taille de la membrane.

$$\langle \tilde{u}(\vec{q}) \tilde{u}^*(\vec{q}') \rangle = (2\pi)^2 \delta(\vec{q} - \vec{q}') \frac{kT}{\gamma q^2 + \kappa q^4} \quad (185)$$

$$\langle u^2(\vec{r}) \rangle = \frac{kT}{16\pi^3 \kappa} L^2 \quad \gamma = 0 \quad (186)$$

$$\mathcal{H} = \int d\vec{r} \frac{1}{2} \kappa (\nabla^2 u)^2 \quad (187)$$

morceau de membrane L

$$\nabla u \approx \frac{u}{L} \quad \nabla^2 u \approx \frac{u}{L^2} \quad (188)$$

$$\mathcal{H} \approx L^D \kappa \frac{u^2}{L^4} \approx \kappa \frac{u^2}{L^{4-D}} \quad (189)$$

$$\frac{\kappa u^2}{L^{4-D}} \approx kT \quad u \approx L^\zeta \quad (190)$$

$$\zeta = \frac{4-D}{2} \quad (191)$$

9.4 Tension d'une membrane, l'élasticité entropique

Aire réelle de la membrane A . Aire projetée A_0 . $\Delta A = A - A_0$ membrane sous tension γ .

$$A = \int_A ds = \int_{A_0} dx dy \sqrt{1 + (\nabla u)^2} \quad (192)$$

$$= \int dx dy [1 + \frac{1}{2}(\nabla u)^2] \quad (193)$$

$$\Delta A = \int dx dy \frac{1}{2} \langle (\nabla u)^2 \rangle \quad (194)$$

$$= \int \frac{d\vec{q}}{2(2\pi)^2} \langle q^2 |\tilde{u}(\vec{q})|^2 \rangle \quad (195)$$

$$\tilde{u}(\vec{q}) = \int d\vec{r} e^{-i\vec{q}\vec{r}} u(\vec{r}) \quad (196)$$

$$\Delta A = \frac{1}{2} \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^2} q^2 (2\pi)^2 \delta(\vec{q} - \vec{q}') \frac{kT}{\gamma q^2 + \kappa q^4} \text{Modes discrets} \quad A\delta_{\vec{q}\vec{q}'} = (2\pi)^2 \delta(\vec{q} - \vec{q}') \quad (197)$$

$$(2\pi)^2 \delta(\vec{q} - \vec{q}') = A_0 \quad (198)$$

$$A_0 \sum_{\vec{q}} \delta_{\vec{q}\vec{q}'} \sum_{\vec{q}} (2\pi)^2 \delta(\vec{q} - \vec{q}') \quad (199)$$

$$A_\gamma = \frac{A_0}{(2\pi)^2} \int d\vec{q} \quad (200)$$

$$\Delta A = \frac{A_0}{2} \int_0^\infty \frac{2\pi q dq}{(2\pi)^2} \frac{kT q^2}{\gamma q^2 + \kappa q^4} \quad (201)$$

$$= \frac{A_0}{4\pi} \int_0^{q_{max}} q dq \frac{kT}{\gamma + \kappa q^2} \quad (202)$$

$$= \frac{A_0 kT}{8\pi\kappa} \left[\ln\left(\frac{\gamma}{\kappa} + q^2\right) \right]_0^{q_{max}} \quad (203)$$

$$= \frac{A_0 kT}{8\pi\kappa} \ln\left(\frac{\kappa q_{max}^2}{\gamma}\right) \quad (204)$$

$$= \frac{A_0 kT}{8\pi\kappa} \ln\left(\frac{\gamma_0}{\gamma}\right) \quad (205)$$

$$\Delta A \approx \frac{A kT}{8\pi\kappa} \ln \frac{\gamma_0}{\gamma} \quad (206)$$

$$\delta A = \langle A - A_1 \rangle - \langle A - A_2 \rangle \quad (207)$$

$$= \Delta A_1 - \Delta A_2 = \frac{A kT}{8\pi\kappa} \ln \frac{\gamma_2}{\gamma_1} \quad (208)$$

$$\frac{\delta A}{A} = \frac{kT}{8\pi\kappa} \ln \frac{\gamma_2}{\gamma_1} \quad (209)$$

$$\gamma_2 = \gamma_1 e^{\frac{8\pi\kappa}{kT} \frac{\delta A}{A}} \quad (210)$$

9.5 Mesure du modèle de courbure

On piège une membrane dans une micropipette. En mesurant la dépression qu'on applique pour aspirer la membrane dans la micropipette, en appliquant la loi de Laplace entre l'intérieur et l'extérieur, et entre l'intérieur et la pipette, on peut mesurer γ .

En fixant une bille de latex à la membrane, on tire un tube de membrane. On peut alors mesurer la force exercée sur la bille, ce qui nous donne γ et κ

$$f = 2\pi\sqrt{2\gamma\kappa}$$

9.6 Membranes réelles, membranes actives

Une membrane est un mélange de phospholipides. Elles comporte un feuillet interne composé de lipides anioniques et un feuillet externe qui est composé de glycophospholipides.

Les protéines membranaires composent 25 à 75 % en masse de la membrane.

Les membranes passives ne consomment pas d'énergie : canaux ioniques, aquaporine, récepteurs ... Les membranes actives consomment de l'ATP et de la GTP, pour faire fonctionner des moteurs et des transporteurs.

9.6.1 Protéines passives

Le module de courbure augmente. Nicholson et Singer : Fluid Mosaic Model.

Il y a des interactions entre protéines, attractives ou oscillantes.

Les membranes réelles ont une courbure spontanée, car certaines protéines sont dissymétriques.

Courbure spontanée et hétérogénéité : on cherche à calculer l'énergie libre de la membrane.

$$F = \int ds \left\{ [f(\phi_{\uparrow}) + f(\phi_{\downarrow})] + \frac{1}{2}\kappa H^2 + H(\phi_{\uparrow} - \phi_{\downarrow})\Theta \right\} \quad (211)$$

$$\phi_{\uparrow} = \phi_0 + \delta\phi_{\uparrow} \quad (212)$$

$$\phi_{\downarrow} = \phi_0 + \delta\phi_{\downarrow} \quad (213)$$

$$f(\phi_{\uparrow}) = f(\phi_0) + \frac{1}{2}\chi^{-1}\delta\phi_{\uparrow}^2 \quad (214)$$

$$f(\phi_{\downarrow}) = f(\phi_0) + \frac{1}{2}\chi^{-1}\delta\phi_{\downarrow}^2 \quad (215)$$

$$F = cste + \int ds \left\{ \left[\frac{1}{2}\chi^{-1}(\delta\phi_{\uparrow}^2 + \delta\phi_{\downarrow}^2) \right] + \frac{1}{2}\kappa H^2 + \frac{1}{2}H(\delta\phi_{\uparrow} + \delta\phi_{\downarrow})\Theta \right\} \quad (216)$$

$$\phi = \delta\phi_{\uparrow} + \delta\phi_{\downarrow} \quad (217)$$

$$\psi = \delta\phi_{\uparrow} - \delta\phi_{\downarrow} \quad (218)$$

$$F = \int ds \left[(\phi^2 + \psi^2)\frac{\chi^{-1}}{4} + \frac{1}{2}\kappa H^2 + \Theta H\psi \right] \quad (219)$$

On minimise par rapport à ψ :

$$\frac{\chi^{-1}}{4}\psi + \Theta H = 0 \quad (220)$$

$$\psi = -2\Theta\chi H \quad (221)$$

$$F = \int d\left\{\frac{\chi^{-1}}{4}\phi^2 + \frac{1}{2}\kappa H^2 - \Theta H^2\chi\right\} \quad (222)$$

$$K_{eff} = \kappa - 2\chi\Theta^2 \quad (223)$$

$$(224)$$

instable si K_{eff} négatif.

9.6.2 Membranes actives

Protéines actives : pompes, moteurs.

Pompes à proton (Bactériorhodopine). Flux d'eau local (modification des fluctuations). Interactions hydrodynamiques

10 Cytosquelette

10.1 Rigidité de l'actine et des microtubules

Les fluctuations thermiques : Mesure de la force à deux dimensions.

$$F_C = \frac{1}{2}kTl_p \int ds \frac{\partial \theta^2}{\partial s}$$

Décomposer θ en série de Fourier. Pas de coplps aux extremités : $\frac{\partial \theta}{\partial s} = 0$.

$$\theta = \sum_{n=1}^{\infty} b_n \cos \frac{\pi n s}{L} \quad (225)$$

$$\frac{d\theta}{ds} = \sum_n \frac{n\pi}{L} \sin \frac{n\pi s}{L} \quad (226)$$

$$F_c = \sum_n \frac{n^2\pi^2}{L^2} b_n^2 \frac{1}{2}kTl_p \int_0^L \sin^2 \frac{n\pi s}{L} ds \quad (227)$$

$$= \sum_n \frac{n^2\pi^2}{L^2} \frac{1}{4}kTl_p b_n^2 \quad (228)$$

On peut appliquer l'équipartition de l'énergie, $\frac{kT}{2}$ par mode.

$$\frac{n^2\pi^2}{4L}kTl_p \langle b_n^2 \rangle = \frac{1}{2}kT \quad (229)$$

$$\langle b_n^2 \rangle = \frac{2L}{l_p} - \frac{1}{n^2\pi^2} = \frac{2}{L} \langle a_n^2 \rangle \quad (230)$$

Énergie de courbure :

$$F = \frac{1}{2}kTl_p \int \left(\frac{\partial^2 u}{\partial s^2} \right)^2 ds \quad (231)$$

$$\delta F = - \int f(s) \delta u(s) ds \quad (232)$$

$$= \frac{1}{2}kTl_p \int d^2 \frac{du}{ds} \frac{\partial^2 \delta u}{\partial s^2} \quad (233)$$

$$= kTl_p \int ds \frac{\partial^4 u}{\partial s^4} \delta u \quad (234)$$

$$\frac{\delta F}{\delta u(s)} = kTl_p \frac{\partial^4 u}{\partial s^4} \quad (235)$$

Force $f(s)$ par unité de longueur.

$$f_c(s) = -kTl_p \frac{\partial^4 u}{\partial s^4}$$

Équilibre des forces :

$$f_c + f_v = 0 \quad (236)$$

$$f_v = -\zeta_{\perp} \frac{du}{dt} \quad (237)$$

$$\zeta_{\perp} = \frac{4\pi\eta}{\ln \frac{L}{b}} \quad (238)$$

$$\zeta_{\perp} \frac{du}{dt} = -kTl_p \frac{\partial^4 u}{\partial x^4} \quad (239)$$

$$u(x, t) = e^{i\omega t} f(x) \quad (240)$$

$$(i\omega\zeta_{\perp})f = -kTl_p f^{(4)}(x) \quad (241)$$

$$f(x) = Ae^{qix} \quad q^4 = \frac{-i\omega\zeta_{\perp}}{kTl_p} \quad (242)$$

$$q \approx \frac{1}{l(\omega)} \quad l(\omega) = \left(\frac{kTl_p}{\omega\zeta_{\perp}} \right)^{1/4} \quad (243)$$

$$(244)$$

10.2 Théorie de Kramers

On cherche à connaître la probabilité de dépolymérisation d'un filament d'actine.

On considère un paysage énergétique formé d'un creux en $x = 0$, avec un maximum d'énergie E pour $x = b$, et strictement décroissant vers $-\infty$ pour $x > b$. On appelle k_{min} la constante de raideur correspondant à la parabole à laquelle s'approche localement le minimum. On ajoute un "mur absorbant" à $x = h$, au-delà duquel on ne revient pas en arrière.

$$u(x) = \frac{1}{2}k_{min}x^2 \quad (245)$$

$$\delta^2 = \langle x^2 \rangle = \frac{kT}{k_{min}} \quad (246)$$

$$c(0) = \frac{1}{\delta} \quad (247)$$

$$c(b) = c(0)e^{-\frac{E}{kT}} \quad (248)$$

$$u = u_{max} - \frac{1}{2}k_{max}(x - b)^2 \quad (249)$$

$$\delta'^2 = \frac{kT}{k_{max}} \quad (250)$$

$$\text{Flux de particules en } b \quad (251)$$

$$J = -D\nabla c \approx -\frac{c(b + \delta'^2) - c(b)}{\delta'} \quad (252)$$

$$= Dc(0)e^{-\frac{E}{kT}} \quad (253)$$

$$= \frac{D}{\delta\delta'}e^{-\frac{E}{kT}} = \frac{1}{t_p} \quad (254)$$

$$\text{Taux de réaction} \quad (255)$$

$$k_{eff} = \frac{\sqrt{k_{min}k_{max}}}{2\pi kT}e^{-\frac{E}{kT}} \quad (256)$$

$$t_p = \int_0^h \frac{dx e^{\frac{u(x)}{kT}}}{D} \int_{-\infty}^x dx' e^{-\frac{u(x')}{kT}} \quad (257)$$

Dépolymérisation sous force : On remplace $u(x)$ par $u(x) - fx$. On a un abaissement de la barrière de potentiel E devient $E - fb$. Le taux de réaction avec une force f sera alors

$$k_{eff}(f) = k_{eff}(0)e^{\frac{fb}{kT}}$$

10.3 Génération de force par polymérisation

Une microtubule ou un filament d'actine a un bout qui cogne contre un mur. La polymérisation contre le mur va exercer une force sur le filament et le faire flamber.

Énergie libre :

$$F = \frac{1}{2} k T l_p \int_0^L ds \left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 + \vec{f} \vec{r} \quad (258)$$

$$= \frac{1}{2} k T l_p \int \left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 ds + \int_0^L ds f \cos(\theta - \theta_f) \quad (259)$$

$$\frac{F}{k T l_p} = \int \left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 \frac{ds}{2} + n t_0^L q^2 \cos(\theta - \theta_f) ds \quad (260)$$

$$q^2 = \frac{f}{k T l_p} \approx \frac{1}{L} \quad (261)$$

$$\text{Minimisation de l'énergie de courbure} \quad (262)$$

$$\Gamma = \int_0^L ds \phi[\theta(s), \frac{d\theta}{ds}] \quad (263)$$

$$\text{Équations d'Euler-Langrange} \quad (264)$$

$$-\frac{d}{ds} \left(\frac{\partial \phi}{\partial \frac{d\theta}{ds}} \right) + \frac{\partial \phi}{\partial \theta} = 0 \quad (265)$$

$$-\frac{d^2\theta}{ds^2} - q^2 \sin(\theta - \theta_p) = 0 \quad (266)$$

$$\text{Pas de couple en } \theta_f = 0 \text{ voisinage du seuil} \quad (267)$$

$$\theta = \frac{du}{dx} \ll 1 \quad (268)$$

$$\frac{d^2\theta}{ds^2} + q^2\theta = 0 \quad (269)$$

$$\theta = qa \cos qx - qb \sin qx = \frac{du}{dx} \quad (270)$$

$$u = c + a \sin qx + bn \cos qx \quad (271)$$

$$\text{Conditions aux limites } u(0) = u(L) = 0 \quad (272)$$

$$\frac{d\theta}{ds} = 0 \text{ si } x = 0 \quad (273)$$

$$\frac{d^2\theta}{dx^2} = 0 \quad (274)$$

$$u = a \sin qx \quad (275)$$

$$u(L) = 0 = \sin qL \quad (276)$$

$$qL = n\pi L \quad (277)$$

$$\text{Seuil de flambage pour le mode } n \quad (278)$$

$$f = k T l_p \frac{n^2 \pi^2}{L^2} \quad (279)$$

$$(280)$$

Pour l'actine :

$$l_p = 17\mu N \quad L = 300nm \quad f_c = 6pN$$

Pour les microtubules :

$$l_p = 5mm \quad L = 10\mu m \quad f_c = 2pN$$

$$-\frac{1}{2} \left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 + q^2 \cos(\theta - \theta_f) = q^2 \cos(\theta_0 - \theta_f) \quad (281)$$

$$\frac{1}{2} \left(\frac{d\theta}{ds} \right)^2 = q^2 [\cos(\theta - \theta_f) - \cos(\theta_0 - \theta_f)] \quad (282)$$

$$\frac{d\theta}{ds} = -q\sqrt{2} \sqrt{\cos(\theta - \theta_f) - \cos(\theta_0 - \theta_f)} \quad (283)$$

$$\int_{\theta_0}^{\theta(s)} \frac{d\theta}{\sqrt{\cos(\theta - \theta_f) - \cos(\theta_0 - \theta_f)}} = q\sqrt{2}s \quad (284)$$

$$(285)$$

La force influe sur la cinétique de polymérisation : lorsque la force augmente, la polymérisation ralentit.

$$\frac{dL}{dt} = v_p - v_d \quad (286)$$

$$= k_p(f)c - v_d(f) \quad (287)$$

$$\text{Loi de Kramers} \quad (288)$$

$$k_p(f) = k_p(0)e^{-\frac{f_p(b)}{kT}} \quad (289)$$

$$v_d = v_d(0)e^{\frac{f_p(c)}{kT}} \quad (290)$$

$$(291)$$

Force d'arrêt

$$ck_p^0 e^{-\frac{k_p(a)b}{kT}} = v_d \quad (292)$$

$$f_p(a) = \frac{kT}{b} \ln \left(\frac{k_p(0)}{v_d} \right) \approx 10pN \quad (293)$$

Cette force d'arrêt n'a jamais été observée expérimentalement.

11 Moteurs moléculaires dans les cellules

Il y a besoin d'un transfert d'énergie chimique en énergie mécanique dans la cellule. La kinésine, la myosine et la dynéine sont des protéines liées à ce transfert.

La myosine s'accroche à un filament d'actine, et change de conformation. Ensuite elle se décroche et recommence. Elle ne fait qu'un pas, vers l'extrémité +.

La kinésine et la dynéine se déplacent sur les microtubules, la première vers l'extrémité +, la seconde dans l'autre sens.

L'ATP synthase recycle l'ADP en ATP grâce à un gradient de protons (que la cellule produit à partir des sucres), sous la forme d'un moteur moléculaire, doté d'un rotor et d'un stator. On peut aussi le faire fonctionner dans l'autre sens, l'alimenter en ATP et produire un gradient de protons.

Deux types d'expériences : les tests de motilité et les tests de bille.

Tests de bille : on accroche une bille au moteur moléculaire. On piège la bille dans une pince optique, et on voit à partir de quelle force de rappel le moteur est bloqué.

Test de motilité : on regarde le déplacement en fonction du temps.

11.1 Thermodynamique des moteurs moléculaires

On est toujours hors équilibre.

Force mécanique f flux conjugué : vitesse ($f v$: énergie dépensée).

force chimique : ATP hydrolysée en ADP + P_i

$$\Delta\mu = \mu_{ATP} - \mu_{ADP} + P_i$$

flux associé :

$$r = \frac{dn_{ATP}}{dt}$$

puissance totale dissipée :

$$W = f v + r \Delta\mu > 0$$

On note

$$\begin{pmatrix} v \\ r \end{pmatrix} = \Lambda \begin{pmatrix} f \\ \Delta\mu \end{pmatrix}$$

au voisinage de l'équilibre (modèle le plus simple possible). On développe à l'ordre 1.

$$v = \lambda_{11} f + \lambda_{12} \Delta\mu \quad (294)$$

$$r = \lambda_{21} f + \lambda_{22} \Delta\mu \quad (295)$$

$$W > 0 \Rightarrow \lambda_{11} > 0 \quad \lambda_{22} > 0 \quad (296)$$

$$\det \Delta = \lambda_{11} \lambda_{22} - \lambda_{12} \lambda_{21} > 0 \quad (297)$$

Relation de symétrie d'Onsager : $\lambda_{21} = \lambda_{12}$

λ_{11} mobilité (à $\Delta\mu < 0$, $v = mf$)

Moteur : $r\Delta\mu > 0$ (énergie chimique reçue). $fv < 0$: produit de l'énergie mécanique.

Rendement :

$$\eta = \frac{-fv}{r\Delta\mu}$$

on a bien $\eta \in]0, 1]$

force d'arrêt :

$$f|v=0 \quad f_s = \frac{-\lambda_{12}\Delta\mu}{\lambda_{11}}$$

11.2 Systèmes à plusieurs état et transitions entre états

myosine : Powerstroke model (Huxley) kynésines : hand over hand model.

modèle à 3 états : moteur + ATP $\xrightarrow{k_1}$ moteur + ADP + $P_i \xrightarrow{k_2}$ moteur + P
 $\xrightarrow{k_3}$ moteur

Cinétique :

$$\frac{d[MDP]}{dt} = k_1[M][T] - k_2[MDP] - k_{-1}[MDP] \quad (298)$$

$$= k_1[M][T] - (k_{-1} + k_2)[MDP] \quad (299)$$

$$\frac{d[MP]}{dt} = k_2[MDP] - k_3[MP] \quad (300)$$

$$\frac{dM}{dt} = k_3[MP] \quad (301)$$

Hypothèses : AEQS

$$\frac{d[MDP]}{dt} = \frac{d[MP]}{dt} = 0$$

$$\frac{k_1}{k_{-1} + k_2}[M][T] = [MDP] \quad (302)$$

$$[MP] = \frac{k_2}{k_3}[MDP] \quad (303)$$

$$\frac{d[M]}{dt} = k_3[MP] \quad (304)$$

$$= \frac{k_2}{k_3}k_3[MDP] \quad (305)$$

$$= \frac{k_2}{k_{-1} + k_2}[M][T] \quad (306)$$

$$(307)$$

Concentration totale en moteurs

$$[M_t] = [M] \neq [MDP] + [MP] \quad (308)$$

$$= [M](1 + (1 + \frac{k_2}{k_3} \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}} [T])) \quad (309)$$

$$[M] = \frac{[M_t]}{1 + \frac{[T]}{K_m}} \quad (310)$$

$$K_m = [(1 + \frac{k_2}{k_3}) \frac{k_1}{k_2 + k_{-1}}]^{-1} \quad (311)$$

$$(312)$$

K_m concentration critique en $ATP \rightarrow$

$$[T] = K_m \Rightarrow [M] = \frac{[M_t]}{2}$$

On a donc

$$\frac{d[M]}{dt} = \frac{k_1 k_2}{k_2 k_{-1}} \frac{[T][M_t]}{1 + \frac{[T]}{K_m}}$$

On définit :

$$k_{ATPase} = \frac{k_2 k_1}{k_2 + k_{-1}} \quad (313)$$

$$\Rightarrow \frac{d[M]}{dt} = [M_t] k_{ATPase} \frac{[T]}{1 + \frac{[T]}{K_m}} \quad (314)$$

$$\text{vitesse } v = dk_{ATPase} \frac{[T]}{1 + \frac{[T]}{K_m}} \quad (315)$$

Remarque : moteur : catalyseur de l'hydrolyse de l'ATP.

Théorie de Kramers :

$$k_i = k_{i0} e^{-\frac{f \delta_i}{kT}} \quad (316)$$

$$\delta_1 + \delta_2 + \delta_3 = 8nm \quad (317)$$

$$\delta_1 = \delta_2 = 1nm \quad (318)$$

$$\delta_3 = 6nm \quad (319)$$

$$v_0 = 0,8 \mu m/s \quad (320)$$

$$f_s = 5pN \quad (321)$$

11.3 Modèle à deux niveaux

moteur : particule ponctuelle qui interagit avec le filament.

2 états : fortement lié et faiblement lié.

État fortement lié : perception de la structure de filament : périodique (période 8nm) et polaire. On construit donc un potentiel périodique mais asymétrique.

On a deux états W_1 bas et W_2 haut, avec un potentiel en forme de triangle, mais asymétrique. La périodicité est $l = 8nm$, avec $l = a + b$ $a < b$. La hauteur du triangle $10kT$. On appelle $\omega_1(x)$ la probabilité de passer de l'état 1 à l'état 2, et $\omega_2(x)$ la probabilité de passer de 2 à 1.

vitesse:

$$v = (1 - p)0 + p(a + b) \frac{1}{\frac{1}{\omega_2} + t_1} \quad (322)$$

$$t_1 = \frac{b}{v_1} \quad \text{temps de déplacement dans le potentiel} \quad (323)$$

$$\frac{1}{\omega_2} \quad \text{temps de diffusion} \quad (324)$$

$$\zeta v_1 = \frac{u}{b} \quad v_1 = \frac{u}{\zeta b} \quad t_1 = \frac{\zeta b^2}{u} \quad (325)$$

$$v \approx \frac{a + b}{\frac{1}{\omega_2} + \frac{\zeta b^2}{u}} p \quad (326)$$

$$(327)$$

force d'arrêt :

$$u \rightarrow u - fx \Rightarrow p(f)$$

$$\frac{u}{b} \rightarrow \frac{u}{b} - f$$

$$v = p(f) \frac{a + b}{\omega_2^{-1} + \frac{\delta b^2}{u - fb}}$$

$$v = 0 \quad f \approx \frac{u}{b}$$

Points clés : potentiel asymétrique + fluctuations thermiques (diffusion).

11.4 Équations de Fokker-Planck

$P_1(x, t)$: moteur à la position x dans l'état 1. $P_2(x, t)$: moteur à la position x dans l'état 2.

Conservation de la probabilité :

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} + \frac{\partial j_1}{\partial x} = -\omega_1 P_1 + \omega_2 P_2 \quad (328)$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial t} + \frac{\partial j_2}{\partial x} = -\omega_2 P_2 + \omega_1 P_1 \quad (329)$$

$$(330)$$

Flux de probabilité :

$$j_1 = -D \frac{\partial P_1}{\partial x} + \frac{P_1}{\zeta} - \left(\frac{\partial W_1}{\partial x} + f_{ext} \right) \quad (331)$$

$$D = \frac{kT}{\zeta} \quad (332)$$

$$j_1 = -D \left[\frac{\partial P}{\partial x} + \frac{P_1}{kT} \left(\frac{\partial W_1}{\partial x} - f_{ex} \right) \right] \quad (333)$$

$$j_2 = -D \left[\frac{\partial P}{\partial x} + \frac{P_2}{kT} \left(\frac{\partial W_2}{\partial x} - f_{ex} \right) \right] \quad (334)$$

$$(335)$$

Vitesse du moteur : Flux total

$$j = j_1 + j_2 \quad (336)$$

$$\frac{1}{l} \int_0^l dx (j_1 + j_2) \quad (337)$$

$$\rho = \frac{1}{l} \int_0^l dx (P_1 + P_2) dx \quad (338)$$

$$\approx \frac{j}{\rho} \quad (339)$$

11.5 Équilibre thermodynamique (absence de force extérieure)

$$P_1(x) = p e^{-W_1(x)/kT} \quad (340)$$

$$P_2(x) = p e^{-W_2(x)/kT} \quad (341)$$

Statistique de Boltzmann.

$$j_1 = j_2 = 0$$

L'équilibre thermodynamique impose :

$$\omega_1 P_1 = \omega_2 P_2$$

(bilan détaillé).

$$\omega_1(x) = \omega(x) e^{\frac{W_1(x)}{kT}} \quad (342)$$

$$\omega_2(x) = \omega(x) e^{\frac{W_2(x)}{kT}} \quad (343)$$

Le moteur ne marche que s'il est hors équilibre.

Hors équilibre :

$$\omega_1(x) = e^{\frac{W_1}{kT}} \left[\omega(x) + \alpha(x) e^{\frac{\mu_{ADP} + \mu_P}{kT}} \right] \quad (344)$$

$$\omega_2(x) = e^{\frac{W_1}{kT}} \left[\omega(x) + \alpha(x) e^{\frac{\mu_{ATP}}{kT}} \right] \quad (345)$$

$$\omega_1(x) = \omega_2(x) e^{\frac{W_2 - W_1}{kT}} + \Omega(x) \quad (346)$$

$$\Omega(x) = \alpha(x) e^{\frac{W_1 x + \mu_{ADP} + \mu_P}{kT}} (e^{\frac{\Delta\mu}{kT}} - 1) \quad (347)$$

11.6 Vitesse et dispersion

Bruit stochastique dû aux transitions entre états.

$$P_i = \frac{1}{\sqrt{4\pi D_{eff} t}} e^{-\frac{(x-vt)^2}{4D_{eff} t}} g_i\left(\frac{x}{l}\right) \quad (348)$$

$$\zeta v = \frac{1}{l} \int_0^l dx \left[g_1 \left(-\frac{\partial W_1}{\partial x} \right) + g_2 \left(-\frac{\partial W_2}{\partial x} \right) \right] dx \quad (349)$$

Hypothèse : filament symétrique W_1 pair, donc $\frac{\partial W_1}{\partial x}$ impaire, donc de moyenne nulle, et donc v nulle.

11.7 Choix du potentiel

kinésine 1 : une seule tête processive, qui se déplace entre les deux potentiels.

kinésine 2 : 2 têtes, il y en a toujours une accrochée.

2 conditions essentielles : bilan détaillé ? consomme de l'ATP et potentiel asymétrique.

12 Propriétés collectives de moteurs moléculaires

12.1 Friction, relation force-vitesse

Test de motilité : donne à une fibre une vitesse v . Les moteurs s'accrochent sur cette fibre, et s'en décroche. On appelle x le déplacement de l'extrémité du moteur attachée à la fibre par rapport à sa position verticale.

Taux d'attachement k_{on} et taux de détachement k_{off} . $t_{on} = \frac{1}{k_{off}}$ $t_{off} = \frac{1}{k_{on}}$

"Duty ratio" :

$$\Gamma = \frac{t_{on}}{t_{on} + t_{off}} = \frac{k_{on}}{k_{on} + k_{off}}$$

"Friction protéine" (Sekimoto) Énergie dissipée : statistique des détachements.

$$p(t) \approx e^{-k_{off} t} \quad p(x) = \frac{k_{off}}{v} e^{-x k_{off} / v}$$

$$\int p(x) dx = 1$$

Énergie moyenne dissipée par un moteur :

$$\langle \frac{1}{2} K x^2 \rangle = \frac{1}{2} K \int p(x) x^2 dx = \frac{1}{2} 2K \left(\frac{v}{k_{off}} \right)^2$$

W énergie dissipée par unité de temps :

$$W = N\Gamma \frac{k_{off} K N^2}{k_{off}^2} = v f_v$$

Force de friction proportionnelle à la vitesse :

$$f_v = \tilde{\zeta} v$$

coefficient de friction effectif $\tilde{\zeta} = \frac{N\Gamma K}{k_{off}}$

$$\tilde{\zeta} \gg \zeta$$

en général.

Moteurs moléculaires (force d'arrêt) $v = 0$.

$$-(\zeta + \tilde{\zeta})v + f_{ext} + f_m = 0$$

où le premier terme est un terme de friction.

$$f_m = K\delta N\Gamma = \tilde{\zeta} k_{off} \delta$$

force créée par les moteurs.

$$(\zeta + \tilde{\zeta})v = f_{ext} + f_m$$

$$v = \frac{f}{\zeta + \tilde{\zeta}} + \frac{\tilde{\zeta} k_{off} \delta}{\zeta + \tilde{\zeta}}$$

$$v_0 = k_{off} \delta \approx 1 \mu m/s$$

La force d'arrêt des moteurs est de l'ordre de 1 à 10 pN.

12.2 Modèle à 2 états

On prend une fonction triangle symétrique et pas de fluctuations thermiques (pas de diffusion).

$p_1(x, t)$ $p_2(x, t)$ Fokker-Planck.

Taux de détachement $\omega_1(x)$ localisé au minimum du potentiel d'attachement $\omega_2 = \text{cste}$.

$$\frac{\partial p_1}{\partial t} + \frac{\partial j_1}{\partial x} = -\omega_1^* p_1 + \omega p_2$$

$j_1 = -v p_1$ moteurs répartis aléatoirement.

$$p_1 + p_2 = p$$

$$f_m = N \int_0^l \frac{\partial \omega_1}{\partial x} p_1 + \frac{\partial \omega_2}{\partial x} p_2 dx = av - bv^2$$

Équation du mouvement :

$$f + f_m - \zeta v = 0 \quad f = \zeta v - \alpha \Omega v + bv^3 = (\zeta - \alpha \Omega)v + bv^3$$

si $\alpha \Omega > \zeta$, il y a trois vitesses possibles. ON a alors une transition de phase dynamique, et une hystérésis.

Il y a alors apparition d'oscillations spontanées.

13 Hygro-dynamique à faible nombre de Reynolds

13.1 Équation de Stokes friction

13.1.1 Nombre de Reynolds

Bactérie dans un fluide : E.Coli, 1 μm de long, $v = 10 \mu\text{m/s}$. Dans l'eau

$$Re = \frac{vL}{\nu} = \frac{3 \cdot 10^{-5} 10^{-6}}{10^{-6}} = 3 \cdot 10^{-5} \ll 1$$

Effets inertiels négligeables, et donc une équation complètement réversible.
Équation de Stokes :

$$\eta \nabla^2 v - \vec{\nabla} P + \vec{f}_{ext} = 0$$

Life at low Reynolds number, E. Purcell, Am. J. Physics.

H. Berge E.Coli in motion

Mouvement de Listeria : bactérie dans un gel d'actine

Actine de la cellule : $E = 1000 \text{ Pa}$

bactérie + comète :

$$\vec{u} = \vec{v}_b - \vec{v}_c$$

$$\zeta_c \vec{v}_c + \zeta_b \vec{v}_b = \vec{0}$$

$$\vec{v}_b = \vec{u} \frac{\zeta_c}{\zeta_b + \zeta_c}$$

$$\vec{v}_c = -\vec{u} \frac{\zeta_b}{\zeta_b + \zeta_c} \approx \vec{0}$$

13.1.2 Friction, interactions hydrodynamiques

friction de Stokes :

$$6\pi\eta a \vec{v} = \vec{f}$$

$$\eta \nabla^2 \vec{v} - \vec{\nabla} P + \vec{f} \delta(\vec{r}) = \vec{0} \quad (350)$$

$$\vec{\nabla} \vec{v} = 0 \tilde{v}(\vec{q}) \int \vec{v}(\vec{r}) e^{-i\vec{q}\vec{r}} d\vec{r} \quad (351)$$

$$-\eta q^2 \tilde{v} - i\vec{q}\vec{P} + \vec{f} = 0 \quad (352)$$

$$i\vec{q}\vec{v} = 0 \quad (353)$$

$$q^2 \vec{P} + i\vec{q}\vec{f} = 0 \quad (354)$$

$$\vec{P} = \frac{-i\vec{q}\vec{f}}{q^2} \quad (355)$$

$$-\eta q^2 \tilde{v} + \vec{f} - \frac{\vec{q}(\vec{q}\vec{f})}{q^2} = 0 \quad (356)$$

$$\tilde{v} = \frac{1}{\eta q^2} \left[\vec{f} - \frac{\vec{q}(\vec{q}\vec{f})}{q^2} \right] \quad (357)$$

$$(358)$$

G tenseur d'Oseen.

$$\tilde{G}_{ij} = \frac{1}{\eta q^2} (\delta_{ij} - \frac{q_i q_j}{q^2}) \quad (359)$$

$$v_i = \sum_j G_{ij} f_j \quad (360)$$

$$G_{ij}(\vec{r}) = \int \frac{d\vec{q}}{(2\pi)^3} \frac{1}{\eta q^2} (\delta_{ij} - \frac{q_i q_j}{q^2}) e^{i\vec{q}\vec{r}} \quad (361)$$

$$G_{ij}(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\eta r} [a\delta_{ij} + b\frac{r_i r_j}{r^2}] \quad (362)$$

$$G_{ii}(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\eta r} (3a + b)(3a + b) = 2 \quad (363)$$

$$G_{ij}(\vec{r}) = \frac{1}{8\pi\eta r} [\delta_{ij} + \frac{r_i r_j}{r^2}] \quad (364)$$

$$\vec{v}_z(\vec{r}) = \frac{1}{8\pi\eta r} (1 + \frac{z^2}{r^2}) f \quad (365)$$

$$(366)$$