

La théorie et l'application de la diffusion anormale dans des cellules

Robin Gutzen

17 juin 2014

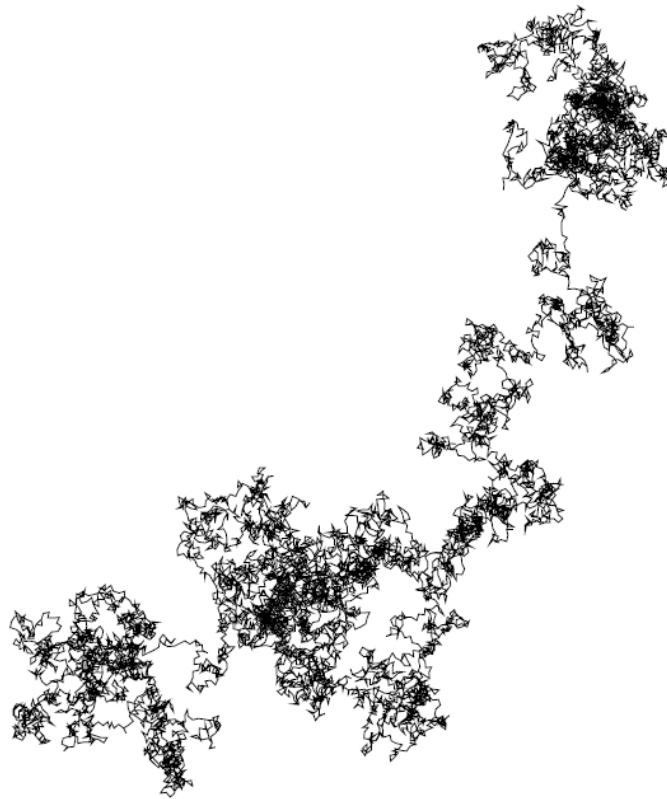


Table des matières

1	Introduction	3
2	Diffusion normale (Mouvement brownien)	3
3	Diffusion anormale	5
3.1	Introduction	5
3.2	Le vol de Lévy	7
3.3	Markow, Fokker, Planck et Langevin	9
4	Exemples d'applications	11
4.1	Description d'une infection virale d'une cellule par la diffusion anormale	11
4.2	Diffusion anormale dans un dendrite Purkinje à cause d'épines . . .	13
5	Conclusion	18

1 Introduction

Dans ce rapport je vais donner une introduction de la théorie de la diffusion anormale à partir d'une description du mouvement brownien. La diffusion normale explique bien le mouvement aléatoire de particules et molécules petites. Par contre, pour la description il y a beaucoup de cas dans la nature où des simplifications et des abstractions ne s'appliquent plus et il faut regarder les anormalités.

Ils existent plusieurs manières de décrire la diffusion anormale dépendant quelle cause on considère. Je vais en présenter les plus communes. Après la contemplation théorique je donnerai deux exemples d'application dans la recherche.

2 Diffusion normale (Mouvement brownien)

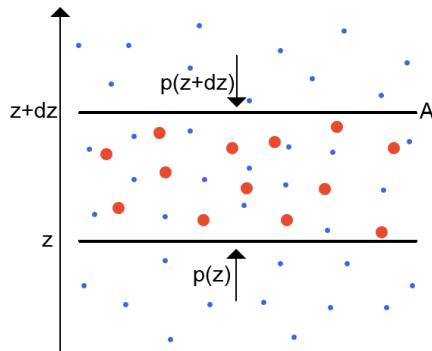
Pour l'explication de l'effet du mouvement brownien je suis l'approche d'Einstein de 1905¹.

Le mouvement brownien décrit un mouvement aléatoire des particules petits (quelques micron) dans un milieu liquide. Ce mouvement a les propriétés suivantes, décrit par Louis-Georges Gouy en 1888² :

- Le mouvement est extrêmement irrégulier, et la trajectoire semble ne pas avoir de tangente.
- Deux particules browniennes, même proches, ont des mouvements indépendants l'un de l'autre.
- Plus les particules sont petites, plus leur mouvement est vif.
- La nature et la densité des particules n'ont aucune influence.
- Le mouvement est plus actif dans les fluides les moins visqueux.
- Le mouvement est plus actif à plus haute température.
- Le mouvement ne s'arrête jamais.

Pour décrire cet effet, Einstein a combiné la représentation hydrodynamique qui est valide pour des particules beaucoup plus grosses que les molécules du liquide et la représentation thermodynamique qui décrit la cinétique des particules plus ou moins de la même taille que les molécules du liquide, comme une gaz parfait.

Pour la description thermodynamique il a commencé par regarder l'équilibre de la pression sur une paroi imperméable pour les particules en suspension qui s'écrit $\Pi_{osmotique} + \Pi_{externe} = 0$ où $\Pi_{externe}$ est la pression par volume d'une force externe : $\Pi_{externe} = nF_{externe}$ avec la densité de particules $n = \frac{N}{V}$. La pression osmotique par volume $\Pi_{osmotique}$ s'écrit de la manière suivante :



$$\begin{aligned}
 dF &= p(z)A - p(z+dz)A \\
 &= A(p(z) - p(z+dz)) \\
 &= -Adz \frac{\partial p}{\partial z} \\
 &= -dV \frac{\partial p}{\partial z} \\
 \Pi_{osmotique} &= -\frac{\partial p}{\partial z} \quad | \text{gaz idéal : } p = nkT \\
 \Pi_{osmotique} &= -kT \frac{\partial n}{\partial z}
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

1. "Sur le mouvement de petites particules en suspension dans des liquides au repos requis par la théorie cinétique moléculaire de la chaleur" A. Einstein, Ann. d. Physik 17, 549-560 (1905)

2. L.-G. Gouy, J. de Physique 7, 561 (1888)

Ça donne l'équation d'équilibre

$$nF_{\text{externe}} = kT \frac{\partial n}{\partial z} \quad (2)$$

Avec l'approche hydrodynamique on trouve que dans l'état d'équilibre le flux des particules causé par la force externe est égal au flux de diffusion $\Phi_F + \Phi_D = 0$. Le flux est le nombre de particules qui traverse une surface dA pendant un temps dt . On peut donc écrire $\Phi_F = nv = n \frac{F}{\mu}$ où v est la vitesse moyenne d'une particule et μ est le coefficient de friction.

Avec la deuxième loi de Fick pour un coefficient de diffusion constant $\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial^2 n}{\partial z^2}$ on trouve après une intégration par rapport à z la formule pour le flux de diffusion : $\Phi_D = -D \frac{\partial n}{\partial z}$. Le signe négatif indique que le flux est anti-parallèle au gradient de concentration. En tennant compte de l'équilibre on arrive à cet équation :

$$\begin{aligned} n \frac{F}{\mu} &= D \frac{\partial n}{\partial z} & |(2) \\ kT \frac{\partial n}{\partial z} &= \mu D \frac{\partial n}{\partial z} & (3) \\ D &= \frac{kT}{\mu} & |\mu = 6\pi\eta a \\ D &= \frac{kT}{6\pi\nu a} \end{aligned}$$

Dans le dernier pas on a utilisé la relation de Stokes pour une sphère plongée dans une fluide continu de viscosité η et rayon a . Cet expression du coefficient de diffusion s'appelle relation Stokes-Einstein.

Pour calculer la moyenne du carré du déplacement , on regarde un intervalle de temps τ . Il faut que cet intervalle soit petit devant le temps d'observation mais assez grand pour que l'allure de la particule à l'instant $t + \tau$ ne soit pas dépendant de l'état du particule à l'instant t . Le déplacement pendant τ est Δ , qui peut être différent pour chaque particule. La probabilité qu'une particule parcoure la distance Δ en τ suit une distribution de probabilité normalisée $\rho_\tau(\Delta)$ et est grande pour un Δ petit et décroît rapidement pour un Δ plus grand. En plus la distribution est symétrique pour un milieu isotrope. Ça veut dire que $\rho_\tau(x) = \rho_\tau(-x)$. Le nombre de particules qui font un déplacement entre Δ et $\Delta + d\Delta$ est donc $dN = N\rho_\tau(\Delta)d\Delta$. Si on applique cette relation à la densité de particules n qui est une fonction de z et de t , on peut écrit pour le nombre de particules au temps $t + \tau$ entre z et $z + dz$:

$$n(z, t + \tau)dz = dz \int_{-\infty}^{\infty} n(z + \Delta, t)\rho_\tau(\Delta)d\Delta \quad (4)$$

En utilisant l'approximation du premier ordre que τ est petit la fonction devient $n(z, t + \tau) = n(z, t) + \tau \frac{\partial n}{\partial t}$. De la même façon, pour Δ petit, la fonction devient en deuxième ordre $n(z + \Delta) = n(z, t) + \Delta \frac{\partial n}{\partial z} + \frac{\Delta^2}{2} \frac{\partial^2 n}{\partial z^2}$. Maintenant on peut insérer ces approximations dans l'équation (4) et on obtient :

$$\begin{aligned} n + \tau \frac{\partial n}{\partial t} &= n \underbrace{\int_{-\infty}^{\infty} \rho_\tau(\Delta)d\Delta}_{=1 \text{ car normalisation}} + \frac{\partial n}{\partial z} \underbrace{\int_{-\infty}^{\infty} \Delta \rho_\tau(\Delta)d\Delta}_{=0 \text{ car fonction impaire}} + \frac{\partial^2 n}{\partial z^2} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\Delta^2}{2} \rho_\tau(\Delta)d\Delta \\ \tau \frac{\partial n}{\partial t} &= \frac{\partial^2 n}{\partial z^2} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\Delta^2}{2} \rho_\tau(\Delta)d\Delta \end{aligned} \quad (5)$$

Si on compare ce résultat à la deuxième loi de Fick $\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial^2 n}{\partial z^2}$ on obtient pour le coefficient de Diffusion $D = \frac{1}{2\tau} \int_{-\infty}^{\infty} \Delta^2 \rho_\tau(\Delta) d\Delta = \frac{1}{2\tau} \langle \Delta^2 \rangle_\tau$. Ainsi on trouve pour la moyenne du carré du déplacement dans l'intervalle τ

$$\langle \Delta^2 \rangle_\tau = 2D\tau \quad (6)$$

L'image macroscopique s'affiche si on insère la solution de l'équation de Fick qui est une courbe de Gauß $n(z, t) = \frac{N}{\sqrt{4\pi Dt}} \exp(-\frac{z^2}{4Dt})$ dans l'équation (4). La densité de probabilité est donc $P(z, t) = \frac{n}{N}$.

$$\begin{aligned} \langle z^2 \rangle_t &= \int_{-\infty}^{\infty} z^2 P(z, t) dz \\ &= \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \int_{-\infty}^{\infty} z^2 \exp(-\frac{z^2}{4Dt}) dz \\ &= \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} 2\sqrt{\pi} (4Dt)^{3/2} \\ &= 2Dt \\ &= \frac{kT}{3\pi\eta a} t \end{aligned} \quad (7)$$

Évidemment la valeur moyenne du carré de la distance est invariante de l'échelle.

Ce calcul ne décrit que le mouvement dans une seule dimension. D'ailleurs on peut généraliser facilement le résultat pour n dimensions. On peut résoudre ce problème pour chaque axe indépendamment. La moyenne du carré du déplacement devient donc $\langle \bar{r}^2 \rangle = 2nDt$.

3 Diffusion anormale

3.1 Introduction

Grâce à l'expression trouvée pour le coefficient de diffusion on a une relation entre le marche aléatoire brownien et une constante hydrodynamique, la viscosité du milieu. Ainsi on peut utiliser une particule brownienne avec un rayon a connu comme une sonde pour déterminer la viscosité. En expérience il y a deux approches principales.

La première s'appelle 'particle tracking' et utilise la mesure de la trajectoire d'une où plusieurs particules pour obtenir une valeur moyenne de déplacement $\langle z^2 \rangle$ en fonction du temps et donc une valeur expérimentale de D .

La deuxième approche s'appelle 'diffusing wave spectroscopy' et elle ne regarde pas la trajectoire dans l'espace en trois dimensions mais l'espace de Fourier. Pour cette méthode on mesure l'intensité transmise où réfléctée d'un faisceau laser avec une longueur d'onde λ en fonction d'angle de la lumière diffractée. L'auto-corrélation qui décrit la fluctuation du signal est liée à la constante de diffusion si on fait l'approximation d'une suspension bien diluée.

$$S_q(t) = e^{q^2 Dt} \quad (8)$$

Où q est la valeur absolue du vecteur de diffraction $q = |\vec{q}| = 4\pi n \sin(\theta/2)/\lambda$ avec l'indice de diffraction n .³

3. "Im Zickzack zwischen Physik und Biologie" K. Kroy, Physik Journal 4 (2007), p. 61-67

Ces méthodes s'imposent pour déterminer les propriétés de la matière biologique où même des cellules vivantes. Mais en y regardant de plus près les mouvements des particules browniennes ne suivent plus la loi $\langle z^2 \rangle \propto Dt$. Ce résultat peut être expliqué par le fait que les approximations qui ont été prises en dérivant la loi de diffusion normal ne sont plus valables. Ceci c'est pas étonnant pour le cas d'une cellule. Une cellule est très peuplée par beaucoup d'organelles différents qui ont des micro-environnements différents avec des propriétés spécifiques et aussi des enzymes, des fibres et des autres molécules. Évidemment une cellule ne représente pas un espace homogène. Pour ça le pas aléatoire d'une particule est influencé par l'état précédent de cette particule.

Pour adapter la loi de diffusion pour ce cas d'un espace non-homogène on introduit un exposant expérimental $d_w > 0$ qui s'appelle exposant anormal et la fonction $D(t)$ qui est le coefficient de diffusion dépendant du temps.

$$\begin{aligned} \langle z^2 \rangle &\propto D_0 t^\alpha = D_0 t^{2/d_w} = D(t)t \\ \Rightarrow D(t) &= D_0 t^{2/d_w - 1} \end{aligned} \quad (9)$$

Cette manière de description est nommée diffusion anormale.⁴

L'exposant anormal resp. le facteur α dépend d'une part du milieu et d'autre part de la molécule diffusée.

Compartiment cellulaire	Molécule diffusant	α
Cytoplasme de bactérie	Petites protéines (GFP)	1
	Grosses molécules (ribosomes, ARN marqués fluo)	0,7 à 0,8
Cytoplasme d'eucaryote	Petites protéines	0,6 à 0,9
	Grosses molécules	0,5 à 0,8
Membrane plasmique mammifères	Récepteurs (marqués fluo)	0,2 à 1
Noyaux mammifères	Petites protéines	0,65 à 0,9

TABLE 1 – Quelques exemples du facteur anormal⁵

Deux sortes de diffusion anormale peuvent en être distinguées. La diffusion avec un facteur $\alpha = 1$ est la diffusion normal qui est déjà connu. Si $\alpha > 1$ on parle de 'super-diffusion' et si $\alpha < 1$ de 'subdiffusion'.

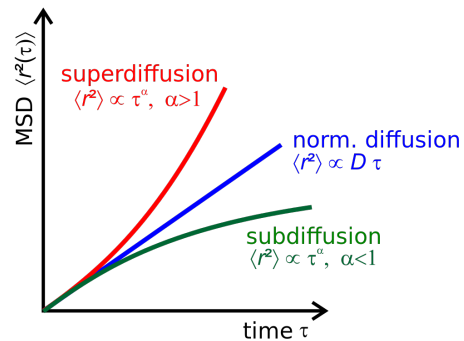


FIGURE 1 – La division des sortes principales de la diffusion⁶

4. ben-Avraham, D., and Havlin, S. (2005). Diffusion and Reactions in Fractals and Disordered Systems (Cambridge : Cambridge University Press).

5. "Spécificités de la diffusion dans le vivant : questions mathématiques" Benoît Sarels, Centre des mathématiques et de leurs applications, ENS Cachan (2012)

6. Ph.D. Jan Krieger 2012

3.2 Le vol de Lévy

Le mouvement brownien peut être bien décrit par un marche aléatoire pour lequel la distribution de probabilité des angle est uniforme et la distribution de probabilité de la grandeur d'un pas suit une fonction de Gauß. La fonction de Gauß a été utilisé aussi pour la solution de l'équation de Fick afin de dériver la description de la diffusion normale.

À cause de la loi normal, beaucoup de processus peuvent être décrit par la fonction de Gauß, mais s'il y a un anormalité cette description ne s'applique plus. La fonction de Gauß pour la distribution de probabilité de la grandeur d'un pas peut être remplacé par une distribution quelconque, par exemple la distribution de Poisson ou de Cauchy. Cette description plus général d'un marche aléatoire s'appelle processus de Lévy.

La caractérisation d'une sorte de diffusion après le processus de Lévy dépend de la distribution sous-jacente. On peut diviser des distributions de probabilité en trois catégories : Short-tailed, Medium-tailed, Heavy-tailed. Une distribution s'appelle short/ medium/ heavy-tailed si la relation suivante pour la variable aléatoire X qui suit la distribution F est validée.

$$F \text{ est } \begin{cases} \text{short} - \text{tailed} \\ \text{medium} - \text{tailed} \\ \text{heavy} - \text{tailed} \end{cases} \iff \lim_{x \rightarrow \infty} e^{\lambda x} Pr(X > x) = \begin{cases} 0 \\ cte \\ \infty \end{cases} \quad \forall \lambda > 0 \quad (10)$$

Ça veut dire qu'une variable aléatoire qui est heavy-tailed a une plus grande probabilité d'avoir une valeur très grande que chaque distribution exponentielle.⁷ Évidemment la distribution de Gauß est medium-tailed.

La distribution heavy-tailed possède une autre caractéristique qui est intéressante. Si on essaie d'estimer la variance d'une distribution heavy-tailed on trouve que la valeur dépend du nombre d'échantillon. En limite la variance tend vers en effet infini. Cette circonstance peut donner un indice pourquoi ce type de distribution peut décrire que l'allure d'un particule dépend de son passé.

Ces trois cas correspondent aux trois cas de diffusion qu'on vient d'établir dans ce travail. La diffusion avec une distribution de probabilité de la grandeur d'un pas qui est medium-tailed correspond à la diffusion normale, ou plus précis si la distribution est gaussienne on parle d'un mouvement brownienne. Les fonctions short-tailed décrivent la subdiffusion et les fonctions heavy-tailed décrivent la superdiffusion. On appelle les processus de super-diffusion des particules aussi 'Vols de Lévy' grâce aux grand pas caractéristique.

7. Asmussen, S. R. (2003). "Steady-State Properties of GI/G/1". Applied Probability and Queues. Stochastic Modelling and Applied Probability 51. pp. 266-301.

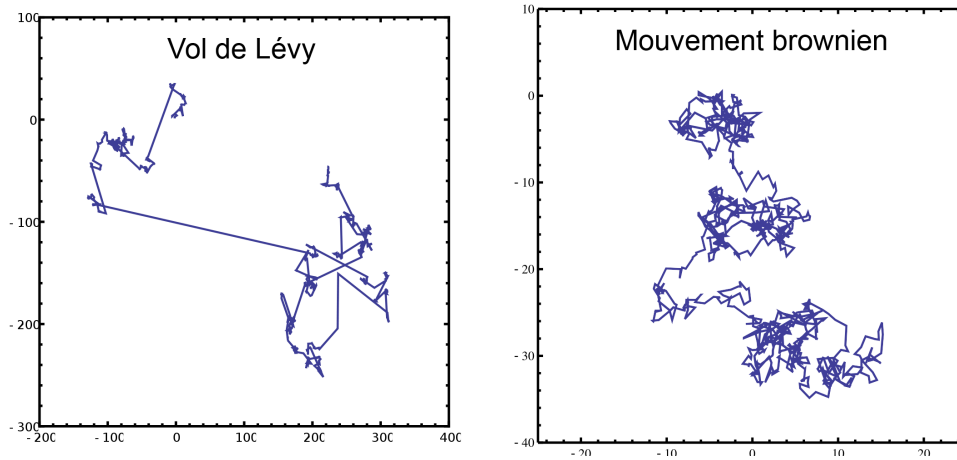
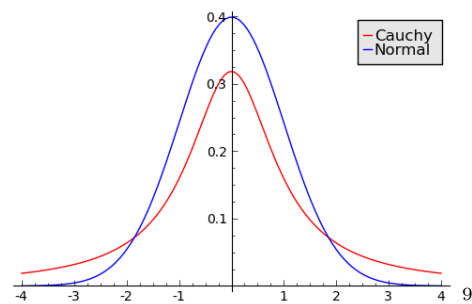


FIGURE 2 – Exemples de 1000 pas de diffusion en deux dimensions⁸

L'image à gauche montre une simulation d'une super-diffusion. La distribution pour la taille de pas est une distribution de Cauchy $f(x) = [\pi(1+x^2)]^{-1}$. À droite on voit la simulation d'un mouvement brownien dont la taille de pas suit une distribution gaussienne.



On peut bien imaginer que un mouvement selon des vols de Lévy peut avoir des avantages dans certaines situations. Dans un moment la particule exerce un marche aléatoire comparable au mouvement brownien dans une zone d'espace relativement petite, dans le moment prochain elle peut quitter cette zone facilement grâce à la plus grande possibilité de faire un pas relativement grand. Ça peut donc optimiser l'efficacité d'une recherche par exemple. La hypothèse sur l'attitude de recherche de nourriture par des vols de Lévy (Lévy flight foraging hypothesis) dit que si cette manière de marche aléatoire peut réellement optimiser l'efficacité d'une recherche, la sélection naturelle devrait diriger vers l'accommodation de vols Lévy.

Effectivement il y a plusieurs observations des vols de Lévy dans la nature. Pas seulement à l'échelle d'une cellule (que je vais décrire en détail plus tard) mais aussi à le comportement de voyager de touristes ou le mouvement de la monnaie. On a aussi observé que quand des requins ou des autres animaux prédateur ne trouvent plus de nourriture ils abandonnent le mouvement brownien qu'ils utilisent normalement et commencent à suivre des vols de Lévy en faisant un mélange de marche aléatoire et des trajectoires longues et courtes¹⁰

3.3 Markow, Fokker, Planck et Langevin

L'effet que le mouvement de diffusion dans un milieu non homogène dépend de l'état précédente de la particule peut être décrit par une mémoire du particule.

8. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d0/LevyFlight.svg>

8. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/66/BrownianMotion.svg>

9. "An Introduction to Heavy-Tailed and Subexponential Distributions", S.Foss, D.Korshunov, S.Zachary, Springer 2011

10. Dacey, James. "Sharks hunt via Lévy flights" physicsworld.com

Des processus où chaque étape ne dépend que de l'état actuel s'appelle processus de Markow. La diffusion anormale est donc un processus non-markovien parce que les particules ont une 'mémoire'. Mathématiquement on peut le décrire avec une convolution.

La diffusion normale peut être décrite par l'équation de Langevin :

$$m \frac{d^2 x}{dt^2} = -\mu \frac{dx}{dt} + F_{st}(t) \quad (11)$$

Où μ est le coefficient de friction, m la masse de la particule et $F_{st}(t)$ une force statistique dont la moyenne $\langle F_{st}(t) \rangle$ est égale à zéro et qui a aucune corrélation $\langle F_{st}(t) \cdot F_{st}(t') \rangle \propto \delta(t - t')$.

Pour faire la transition à la diffusion anormale on injecte l'expression de mémoire et trouve l'expression plus générale, l'équation de Langevin fractionnaire.

$$m \frac{d^2 x}{dt^2} = -\mu \int_{-\infty}^t K(t - t') \frac{dx(t')}{dt} dt + F_{st}(t) \quad (12)$$

$K(t)$ est le noyau de mémoire (*memory kernel*) pour lequel on suppose qu'il peut être décrit dans ce cas par un exposant anormal $K(t) \propto t^{-\alpha}$.¹¹

Or on veut dériver une façon pour décrire aussi le comportement de la densité de probabilité pour un processus de diffusion anormale.

De la même façon on voit la description de la diffusion anormale comme une diffusion normale avec une mémoire. Donc on commence par regarder un processus de Markow où P_k est la probabilité que le système est dans l'état k et T_{kl} est la probabilité pour une transition $l \rightarrow k$. Cette expression phénoménologique s'appelle *master equation* :

$$\begin{aligned} \frac{dP_k}{dt} &= \sum_l (T_{kl}P_l - T_{lk}P_k) \quad |T \text{ symétrique} \\ &= \sum_l T_{kl}(P_l - P_k) \end{aligned} \quad (13)$$

Parce qu'on regarde l'espace continu on passe à l'expression d'intégral et on introduit la probabilité continue pour une transition de Δx pendant une période Δt : $\Psi(x - \Delta x) = T_{x, x-\Delta x} \cdot \Delta t$. On arrive comme ça à l'équation de Chapman-Kolmogorow :

$$P(x, t) = \int P(x - \Delta x, t - \Delta t) \Psi(x - \Delta x, \Delta x) d(\Delta x) \quad (14)$$

Même pour les vols de Lévy (super-diffusion) la probabilité pour des grands pas pendant une période Δt petite est beaucoup plus petite que pour des pas petits. C'est pour ça qu'on peut faire un développement limité en second ordre pour Δx et Δt petit :

$$\begin{aligned} P(x, t) &\approx \int P(x, t) \Psi(x, \Delta x) - \Delta t \Psi(x, \Delta x) \frac{\partial P(x, t)}{\partial t} - \Delta x \frac{\partial}{\partial x} P(x, t) \Psi(x, \Delta x) \\ &\quad + \frac{1}{2} \Delta x^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} P(x, t) \Psi(x, \Delta x) d(\Delta x) \end{aligned} \quad (15)$$

11. "Kinetic lattice Monte Carlo simulation of viscoelastic subdiffusion" Christian C. Fritsch, Jörg Langowski; The Journal of Chemical Physics. 137, Nr. 6, 2012, S. 064114

Après l'intégration (P n'est plus dépendant de Δx) on obtient l'équation de Fokker-Planck ordinaire :

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} F(x)P(x, t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} D'P(x, t) \quad (16)$$

$$\begin{aligned} F(x) &= \frac{\langle \Delta x \rangle}{\Delta t} = \frac{1}{\Delta t} \int \Delta x \Psi(x, \Delta x) d(\Delta x) \\ D' &= 2D = \frac{\langle \Delta x^2 \rangle}{\Delta t} = \frac{1}{\Delta t} \int \Delta x^2 \Psi(x, \Delta x) d(\Delta x) \end{aligned} \quad (17)$$

Comme on peut voir on a retrouvé le coefficient de diffusion D . Le $F(x)$ est une dérive causée par une force externe ou par l'interaction avec des autres molécules. Ce terme est nul pour le mouvement brownien et beaucoup de autres processus de diffusion. Mais la molécule elle-même n'a pas d'influence sur la structure et la dynamique de ce champ de force.

Maintenant on introduit l'expression de mémoire comme d'abord pour décrire l'interaction de la molécule avec son environnement. Ça veut dire que le trajectoire de la molécule est enregistré par son environnement ce qui va avoir un effet sur le futur mouvement de cette molécule.

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} F(x)P(x, t) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} DP(x, t) - \lambda \int_0^t K(x - x', t - t') P(x', t') dx' dt' \quad (18)$$

L'expression du mémoire dans ce cas peut être justifié par l'équivalence entre la distribution de la probabilité $P(x, t)$ et la fonction de la auto-corrélation de la densité de particule $\langle \rho(r, t) \rho(0, 0) \rangle$.

$$\int_0^t K(x - x', t - t') P(x', t') dx' dt' = \lambda \int_0^t P^2(x - x', t - t') \frac{\partial P(x', t')}{\partial t'} dx' dt' \quad (19)$$

La variable λ représente la puissance de la mémoire. Une mémoire positive ($\lambda > 0$) dessine le cas que la particule préfère de retourner aux endroits connus (subdiffusion). D'autre part une mémoire négative préfère des endroits inconnus (superdiffusion).¹²

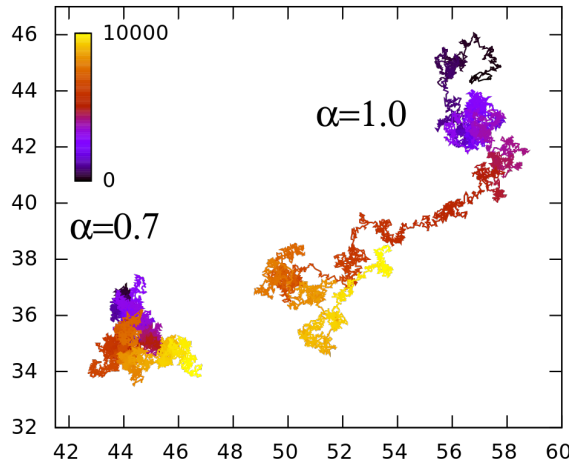


FIGURE 3 – Comparaison entre subdiffusion et diffusion normale⁶

12. "Diffusion in Gläsern und anderen Komplexen Systemen" B.M. Schulz, 2000. p.84-85

4 Exemples d'applications

4.1 Description d'une infection virale d'une cellule par la diffusion anormale

Pour la biologie la compréhension du mécanisme de l'infection viral d'une cellule est importante pour deux raisons. D'une part pour développer des meilleurs médicaments contre les virus et d'autre part pour développer des virus artificiels afin d'intégrer des matériaux génétiques plus efficacement.

Pour la description suivante (en base du travail de Yuichi Itto¹³) on utilise une cellule *HeLa*, qui est une cellule de l'épithélium et des virus adéno-associés.

Les virus sont supposés libres dans le cytoplasme ou enfermés dans l'endosome. Mais on considère que les deux ont un comportement similaire. Les observations ont montré qu'il y a la diffusion normale ($\alpha = 1$) et la subdiffusion quand le facteur anormal vaut entre 0,5 et 0,9 en fonction de l'endroit du cytoplasme. Ceci montre l'hétérogénéité de la structure du cytoplasme pour un milieu du mouvement statistique.

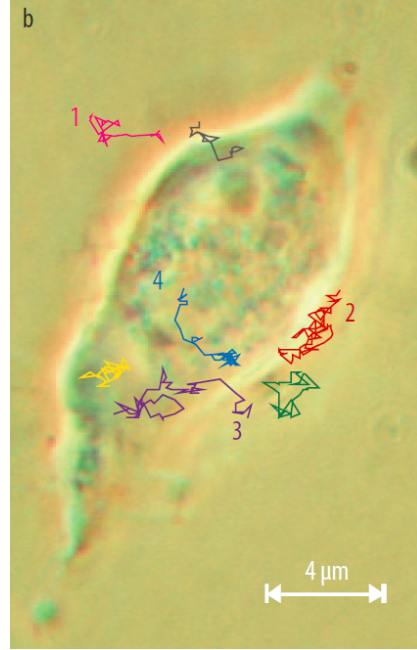


FIGURE 4 – Trajectoires des virus : (1) Diffusion hors de la cellule ; (2) Essais sans succès d'entrée ; (3) Essai avec succès d'entrée ; (4) Diffusion dans la cellule¹⁴

On commence par diviser le cytoplasme en blocs imaginaires où α est constante. Dans un de ces blocs la probabilité de trouver un virus dans l'intervalle $[x, x + dx]$ au moment t est $f(x, t)dx$. Soit $\Phi_\tau(\Delta)$ la distribution de la probabilité pour un déplacement Δ dans la période τ qui a son maximum pour $\Delta = 0$ et est symétrique. $\Psi(\tau)$ est la distribution de la variable aléatoire τ . Évidemment $\Psi(0) = 0$ convient.

$$f(x, t)dx = dx \int_{-\infty}^{\infty} d\Delta \int_0^t d\tau f(x + \Delta, t - \tau) \Phi_\tau(\Delta) \Psi(\tau) + \delta(x) R(t) dx \quad (20)$$

L'intégral décrit toutes les possibilités que le virus entre dans le bloc ou reste dans le bloc. L'expression à la plus droite assure la condition initiale $f(x, 0) = \delta(x)$. Donc la dépendance au temps $R(t)$ a la propriété $R(0) = 1$ et la condition de normalisation donne aussi $R(t) = 1 - \int_0^t d\tau \Psi(\tau)$.

Puis on suppose que l'origine de la subdiffusion observée n'est située que dans $\Psi(\tau)$ et pas dans $\Phi_\tau(\Delta)$. Pour cette raison on considère la distribution de pas indépendante de τ .

¹³. "Heterogeneous anomalous diffusion of virus in cytoplasm of a living cell" Yuichi Itto, Department of Physical Engineering, Mie University ; 2010

¹⁴. G. Seisenberger, M. U. Ried, T. Endress, H. Büning, M. Hallek und C. Bräuchle, Science 294, 1929 (2001)

Pour l'analyse suivante on fait une transformation laplacienne de l'équation. Cette transformation est défini par :

$$\tilde{f}(u) = \mathcal{L}\{f\}(u) = \int_0^{\infty} f(t) e^{-ut} dt \quad u \in \mathbb{C} \quad (21)$$

Si on applique la transformation laplacienne pour le temps et l'identité pour $R(t)$ on arrive à :

$$\tilde{f}(x, u) = \int_{-\infty}^{\infty} d\Delta \tilde{f}(x + \Delta, u) \Phi(\Delta) \tilde{\Psi}(u) + \delta(x) \frac{1 - \tilde{\Psi}(u)}{u} \quad (22)$$

Puis on a besoin que $\tilde{\Psi}(u)$ est de la forme $\tilde{\Psi}_\alpha(u) \propto 1 - (su)^\alpha$ pour répondre aux conditions initiales (s est ici une constante caractéristique avec la dimension d'un temps). Ceci implique que la fonction non-transformé décroît comme $\Psi(\tau) \propto s^\alpha / \tau^{1+\alpha}$ pour $\tau > s$ ce qu'on peut vérifier facilement :

$$\begin{aligned} \mathcal{L}\{R(t)\}(u) &= \int_0^{\infty} dt e^{-ut} \left(1 - \int_0^t d\tau \Psi(\tau) \right) \quad |\Psi = s^\alpha / \tau^{1+\alpha} \text{ et } \Psi(0) = 0 \\ &= \frac{1}{u} + \int_0^{\infty} dt \frac{s^\alpha}{\alpha t^\alpha} e^{-ut} \\ &= \frac{1}{u} + \left(\underbrace{-\frac{s^\alpha e^{-ut}}{u \alpha t^\alpha}}_{=0} \bigg|_0^{\infty} - \frac{1}{u} \underbrace{\int_0^{\infty} dt e^{-ut} \frac{s^\alpha}{t^{\alpha+1}}}_{=\tilde{\Psi}(u)} \right) \\ &= \frac{1 - \tilde{\Psi}(u)}{u} \end{aligned} \quad (23)$$

L'exposant α qui est par construction dans l'intervalle $(0, 1)$ change de valeur si le virus se bouge d'un bloc à un autre. Pour décrire la sorte de la fluctuation il faut faire l'observation de virus dans le cytoplasme. Avec l'analyse de 104 trajectoires des virus on voit que 53 trajectoires suivent la diffusion normale avec $\alpha = 1$ et les autres 51 trajectoires ont des exposants entre 0,5 et 0,9. Ainsi on choisit une distribution de Poisson $P(\alpha) \propto e^{\lambda \alpha}$ où $\lambda > 0$.

Pour déterminer la distribution, alors λ , on peut utiliser le principe d'entropie maximale. Comme ça on suppose que les fluctuations spatiales de α sont lentes. L'entropie de Shannon qu'on utilise dans ce cas est défini par

$$S[P] = - \int_0^1 d\alpha P(\alpha) \ln(P(\alpha)) \quad (24)$$

La distribution doit aussi satisfaire des autres conditions comme la normalisation $\int_0^1 d\alpha P(\alpha) = 1$ et l'expectative de α : $\int_0^1 d\alpha \alpha P(\alpha) = \bar{\alpha}$.

Pour généraliser la formulation de l'expression pour tous les blocs on écrit la distribution de la période dans l'espace laplacien effectif.

$$\tilde{\Psi}(u) = \int_0^1 d\alpha P(\alpha) \tilde{\Psi}_\alpha(u) \quad (25)$$

Parce que le pas Δ est plutôt petit c'est valable de faire un développement limité en second ordre où on peut négliger l'expression $\langle \Delta^2 \rangle = \int_0^1 d\alpha P(\alpha)(su)^\alpha$ parce que u est petit si on regarde le comportement de longue durée. Donc on trouve finalement avec $\langle \Delta^2 \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} d\Delta \Delta^2 \Phi(\Delta)$:

$$\tilde{f}(x, u) = \frac{\langle \Delta^2 \rangle}{2 \int_0^1 d\alpha P(\alpha)(su)^\alpha} \frac{\partial^2 \tilde{f}(x, u)}{\partial x^2} + \delta \frac{1}{u} \quad (26)$$

Enfin on fait la transformation laplacienne inverse pour arriver à une équation de la diffusion plus généralisée.

$$\int_0^1 d\alpha P(\alpha) s^{\alpha-1} \mathcal{D}_t^{\alpha-1} \frac{\partial f(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 f(x, t)}{\partial x^2} \quad (27)$$

Où l'opérateur \mathcal{D} utilisé qui se transforme de la manière suivante $\mathcal{L}\{\mathcal{D}_t^{-\alpha} g(x, t)\}(u) = u^{-\alpha} \tilde{g}(x, u)$. Le coefficient de diffusion est $D = \langle \Delta^2 \rangle / (2s)$. Pour la limite $\alpha \rightarrow 1$ l'expression redonne la loi de Fick pour la diffusion normale.

Comme ça on a trouvé une description théorique pour le trajet d'un virus dans une cellule à base de la théorie de la diffusion, l'hétérogénéité du cytoplasme et le principe de l'entropie maximale.

4.2 Diffusion anormale dans un dendrite Purkinje à cause d'épines

Les cellules de Purkinje sont des neurones dans le cervelet. Ils sont relativement grand et se caractérisent par un grand nombre de dendrites. Les propriétés de ces dendrites montrent bien un exemple de la diffusion anormale. Dans cette partie je vais résumer les résultats trouvés par une équipe de l'université d'Antwerpen et l'université de Duke.¹⁵

Afin d'être capable de regarder la propagation des neurotransmetteurs dans les dendrites on a inséré des molécules fluorescentes (fluorescein dextran) et puis les activé avec un court flash de la lumière UV. En utilisant un microscope avec un enregistrement de grande vitesse (120 ips) c'est possible de visualiser la diffusion de fluorescein dextran (FD).

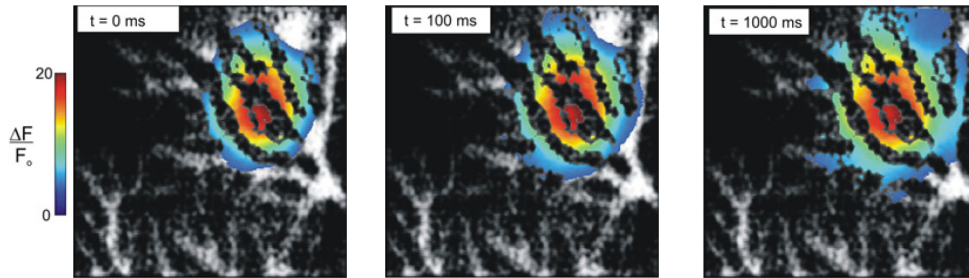


FIGURE 5 – Visualisation de la diffusion de FD par le changement de la concentration $\Delta F/F_0$ dans la période d'une seconde

15. "Anomalous Diffusion in Purkinje Cell Dendrites Caused by Spines" Fidel Santamaria, Stefan Wils, Erik De Schutter, George J. Augustine; Neuron 52, 635–648, November 22, 2006 ©2006 Elsevier Inc.

On peut déduire de ces mesures la variance spatiale et donc le coefficient de diffusion. Sachant que D_{app} est le coefficient qui apparait dans ces mesures et D_{free} est le coefficient de FD dans un solution intracellulaire ($D_{free} = 0.08\mu m^2/ms$).

On calcule le coefficient de diffusion de la manière suivante. Le profil de la concentration $C(x, t)$ est proportionnel à la fluorescence. Pour simplifier les calculs on regard une seule dimension. L'équation de diffusion normale est donc donné par $\langle x^2 \rangle = 2Dt$. Mais le carré du déplacement moyenné est aussi donné par sa définition $\langle x^2 \rangle = \sum_x (x - X_m(t))^2 C(x, t)$ où X_m est le centre pour un instant t . Le centre est par définition :

$$X_m = \frac{\int x C(x, t) dx}{\int_x C(x, t) dx} \quad (28)$$

Le profil de la concentration est effectivement calculé par la convolution du profil de fluorescence $F(x, t)$ et un gaussien $E(x)$.

$$G(x, t) = \int_{\tau} E(x, \tau) F(x, t - \tau) d\tau \quad (29)$$

Pour arriver finalement au C , le fonction G doit être donné en fonction de l'état initial $G_0(x)$ et il faut être normalisé.

$$C(x, t) = \frac{\frac{G(x, t)}{G_0(x)}}{\int_x \frac{G(x, t)}{G_0(x)} dx} \quad (30)$$

La formule pour la constante de diffusion devient

$$D_{app}(t) = \frac{\langle x^2 \rangle - \langle x^2 \rangle_0}{2t} \quad (31)$$

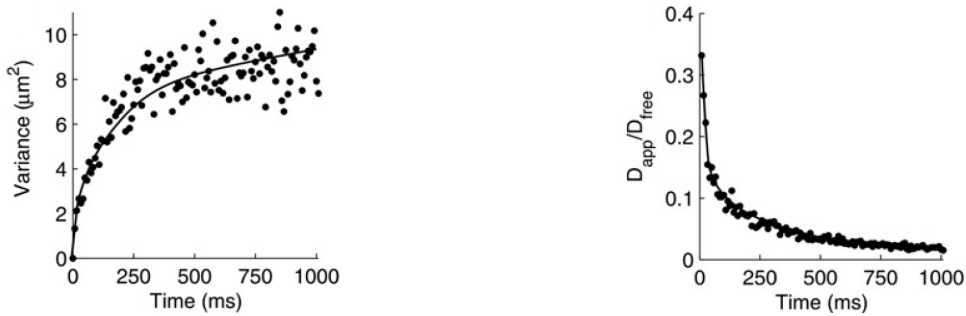


FIGURE 6 – La variance spatiale et le coefficient de diffusion en fonction du temps

Évidemment la variance n'est pas proportionnelle au temps et le coefficient de diffusion dépend du temps. Ceci est contradictoire au fait qu'on s'imagine une dendrite comme un cylindre. La simulation numérique montre aussi une diffusion normale et affirme que la longueur finie et les parois réfléchives ont aucune influence significative. La propagation des particules dans une dendrite de Purkinje est donc une application de la diffusion anormale.

Il en résulte que le modèle d'un cylindre simple ne décrit pas la nature d'une dendrite de Purkinje. L'effet qui peut expliquer cette discrèpance sont les épines. Une épine consiste d'une tête et une nuque. On les ajoute distribué au hasard sous

le cylindre. La taille de la tête et de la nuque varie au hasard entre les valeurs déjà observées.

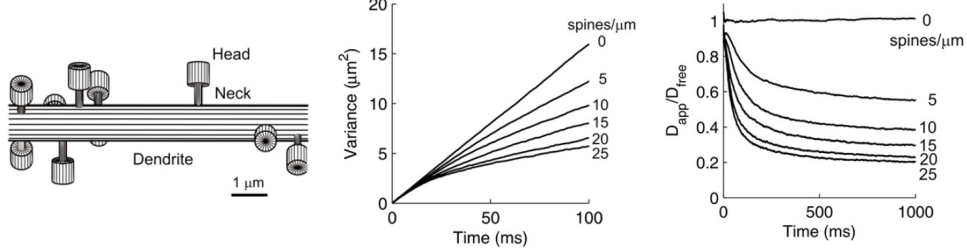


FIGURE 7 – La variance spatiale et le coefficient de diffusion en fonction du temps pour la simulation

En comparaison avec les graphes expérimentales le nouveau modèle donne déjà une meilleure description de la diffusion que le modèle simple. La présence des épines peut ralentir la propagation des molécules (subdiffusion) parce qu'elles agissent comme des piège temporaire. Il est même possible d'arrêter la propagation complètement si la densité d'épines dépasse la limite de percolation parce que la particule entre dans l'épine prochaine à chaque fois qu'il échappe la précédente. En-dessous de cette limite l'exposant anormal d_w ($\langle z^2 \rangle = D_{free} t^{2/d_w}$) augmente environ linéairement.

La réalisation de la simulation est basée sur une méthode qui s'appelle 'Green Function Monte Carlo' ou GFMC. C'est une méthode pour résoudre des équations différentielles par une simulation numérique. Dans ce cas l'équation de diffusion prend une symétrie cylindrique. Tous les compartiments sont approximés par des cylindres (le dendrite, les nuques et les têtes des épines).

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} &= D_0 \Delta C \\ \frac{\partial C}{\partial t} &= D_0 \left(\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 C}{\partial \theta^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \end{aligned} \quad (32)$$

La stratégie pour simuler le dendrite avec les épines est de trouver la solution pour un compartiment et de déterminer après dans lequel (Dendrite, nuque, tête) la particule est située.

Selon la GFMC on convertit l'ensemble de particules en migrantes qui contiennent une centaine de molécules ($M_w \approx 100$) pour minimiser le temps de calcul. Un migrant a une position discrète dans le réseau du cylindre $r = (I_r, I_\theta, I_z)$. Les molécules sont défini par le coefficient de diffusion dans une solution intracellulaire artificielle D_{free} . La concentration initiale est donnée par I_m et V est le volume du cylindre. Ensuite le nombre initial de molécules est $T_m = \text{arrondir}(I_m \cdot V \cdot N_A)$ et donc le nombre de migrants est $N_w = \text{arrondir}(T_m/M_w)$. La probabilité qu'un migrant fait un pas dans la direction \pm dans la période Δt est donnée par :

$$\begin{aligned} p_{r,\pm} &= \frac{1}{2}(1 \pm 1/I_r) \\ p_{\theta,\pm} &= p_{z,\pm} = \frac{1}{2} \end{aligned} \quad (33)$$

Avec les conditions limites $p_{r,+}(I_r = 0) = 1$, $p_{r,-}(I_r = R) = 1$, $p_{z,+}(I_z = 0) = 1$, $p_{z,-}(I_z = L) = 1$ où R et L sont la longueur et le rayon du compartiment. Pour la limite $\Delta t \rightarrow 0$ cette implémentation donne une bonne approximation d'un mouvement brownien. La simulation devient anormale si on combine tous les compartiments. En collant les nuques à la dendrite il y a un croisement de deux cylindres.

Dans cette région c'est décidé au hasard si le migrant est transféré à l'autre compartiment. Enfin la simulation donne la valeur du carré du déplacement moyenné en fonction de temps à partir de laquelle on peut calculer la constante de diffusion apparent en fonction du temps $\langle x^2 \rangle / 6t = D_{app}(t)$.

Ensuite d_w est calculé par $d_w = 2/(m + 1)$ où $m = \log(D_{app}(t)/D_{free})/\log(t)$ désigne la pente dans le graphe logarithmique de la constante de diffusion $D_{app}(t)$ qui peut être obtenue graphiquement.

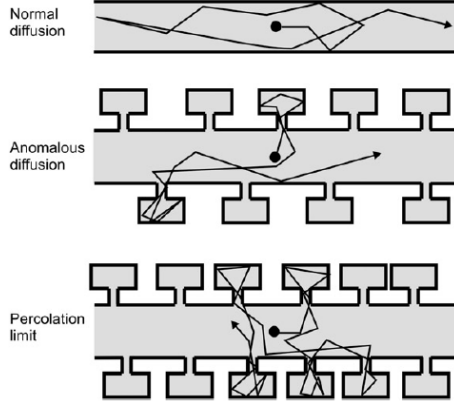


FIGURE 8 – Illustration de la propagation dans un dendrite

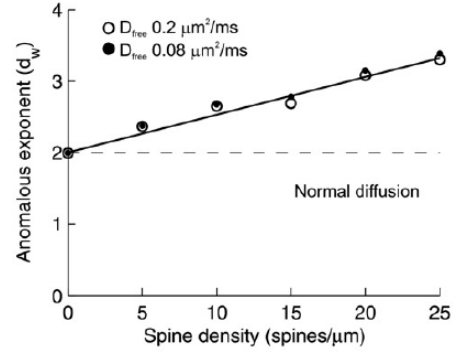
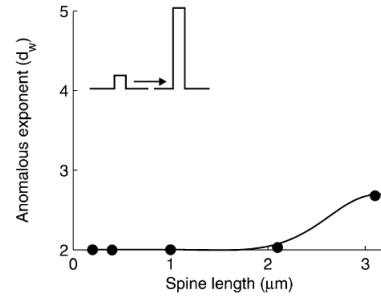
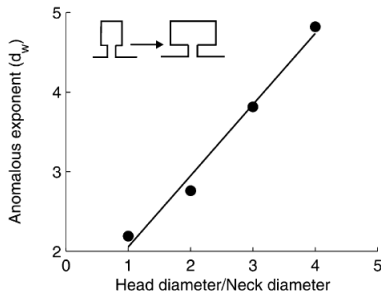


FIGURE 9 – L'exposant anormal en fonction de la densité d'épines

Une autre information importante qu'on peut tirer du deuxième graphe est que l'exposant est indépendant de D_{free} c'est-à-dire indépendant de la particule qui se déplace mais il est plutôt dépendant de la structure de le dendrite. On peut dire que l'exposant anormal change en fonction de la géométrie des épines. Ça peut le valider facilement en calculant l'exposant anormal comme d'abord en changeant certains aspects de la géométrie des épines pendant que tous les autres paramètres sont fixés (densité : 15 épines/μm). Les diamètres et les longueurs de la nuque et de la tête sont variés entre les limites des valeurs observées pour les dendrites de Purkinje.



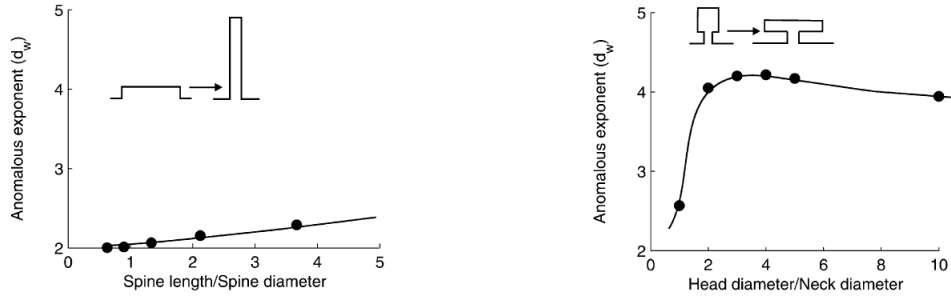


FIGURE 10 – L'exposant anormal en fonction de la géométrie d'épines

En utilisant des résultats des expériences et des modélisations informatiques on a découvert que les épines dendritiques jouent le rôle de pièges et causent la diffusion anormale dans les dendrites des cellules de Purkinje.

Comme les expériences ont montré, la mesure du coefficient de diffusion en comparant la propagation relative à deux instants¹⁶ ou en déterminant la période de guérison après photobleaching¹⁷ n'est plus suffisant parce que le coefficient de diffusion peut changer au cours du temps. En conséquence c'est important de mesurer l'exposant anormal pour caractériser la diffusion.

En plus la variation de la structure des épines peut influencer le piégeage et donc l'interaction des molécules (par ex. des neurotransmetteur) avec les épines. Cet effet pourrait être aussi sélectif et être une cause pour le développement de plasticité des processus de pensée (synaptic tagging hypothèse¹⁸).

5 Conclusion

Même cent an après l'article d'Einstein le chapitre de la diffusion n'est pas encore fini ou complètement compris. Si on quitte le chemin de la mécanique statistique en équilibre on se trouve devant beaucoup de nouveaux problèmes et possibilités. Parce que la nature ne se compose pas toujours du ordre mais aime bien séjourner dans le monde des fluctuations. Les domaines de la diffusion et ses anormalités donnent beaucoup de phénomènes qui sont intéressants à étudier. Les résultats déjà trouvés grâce à la diffusion anormale et les applications dans les diverses champs d'application donnent une perspective prometteuse pour la recherche futur.

16. Fritzsche, B. (1993). Fast axonal diffusion of 3000 molecular weight dextran amines. *J. Neurosci. Methods* 50, 95–103.

17. Axelrod, D., Koppel, D.E., Schlessinger, J., Elson, E., and Webb, W.W. (1976). Mobility measurement by analysis of fluorescence

18. Frey, U., and Morris, R.G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385, 533–536.