

# Physique des objets biologiques

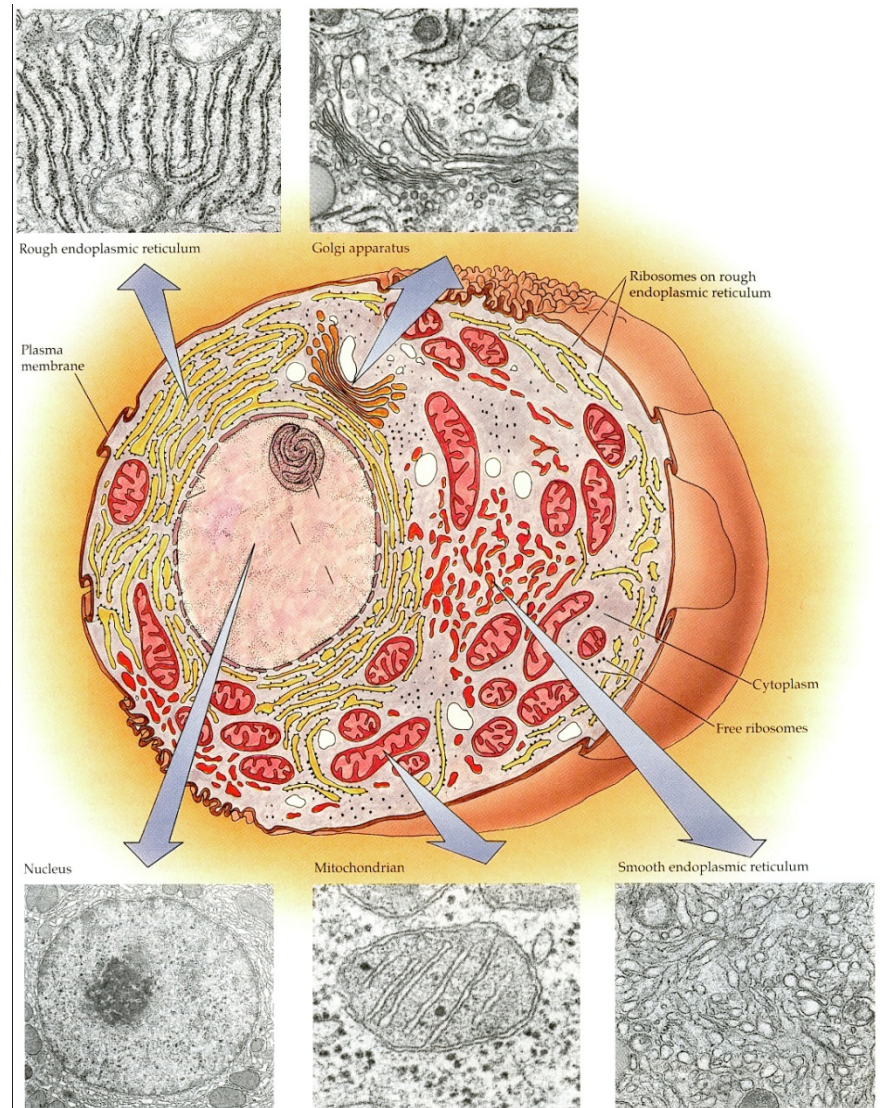
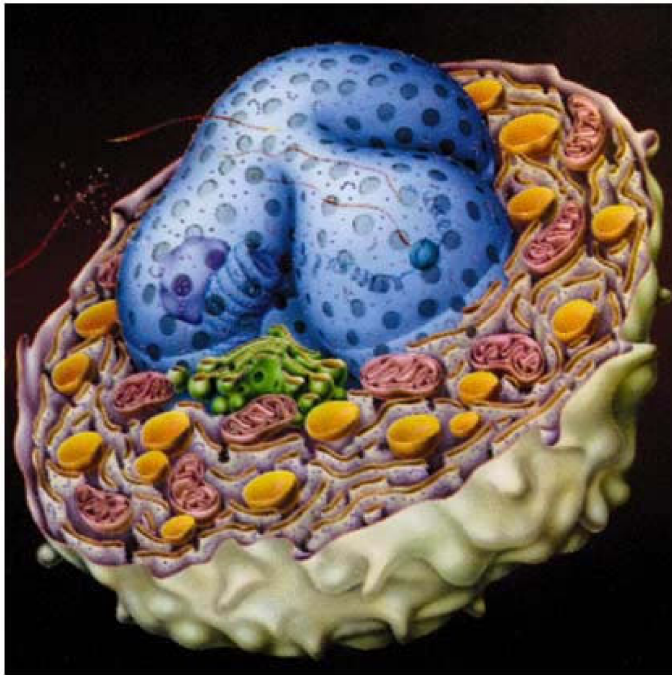
Remi Monasson

## Interactions, entropie et transport dans le cytoplasme

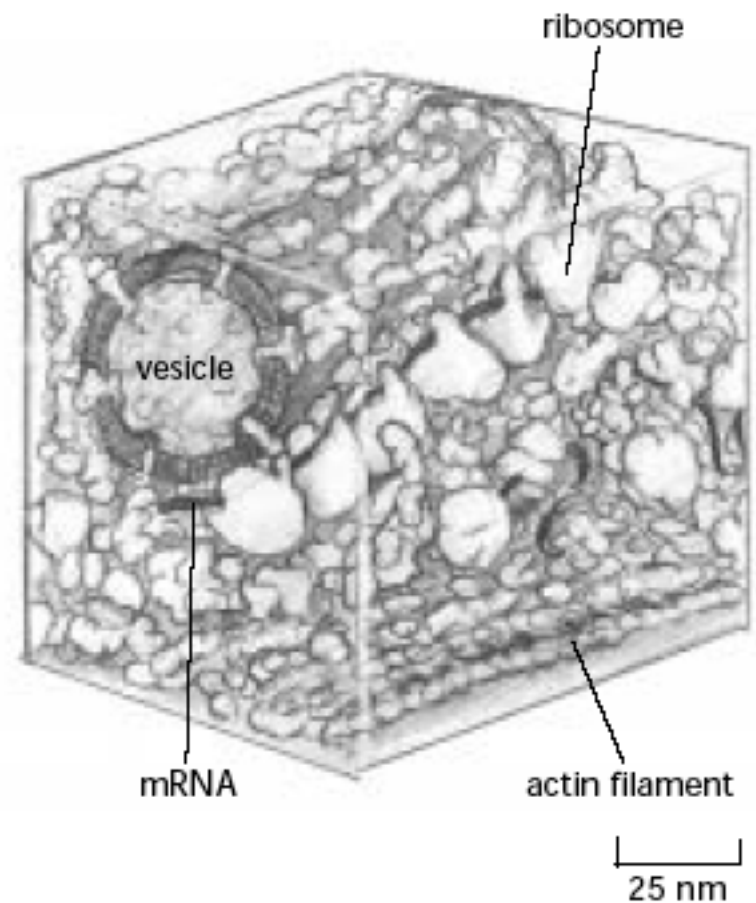
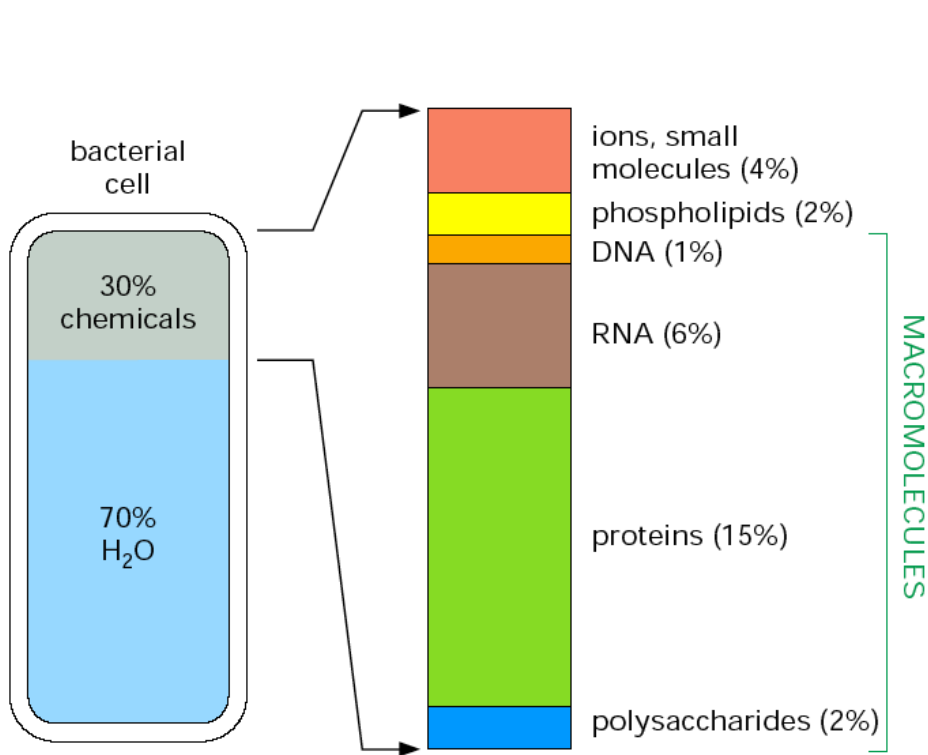
- 1 Le contexte
- 2 Objets en solution : Interactions vs. agitation thermique
- 3 Processus de transport

# 1- Le contexte

## La cellule

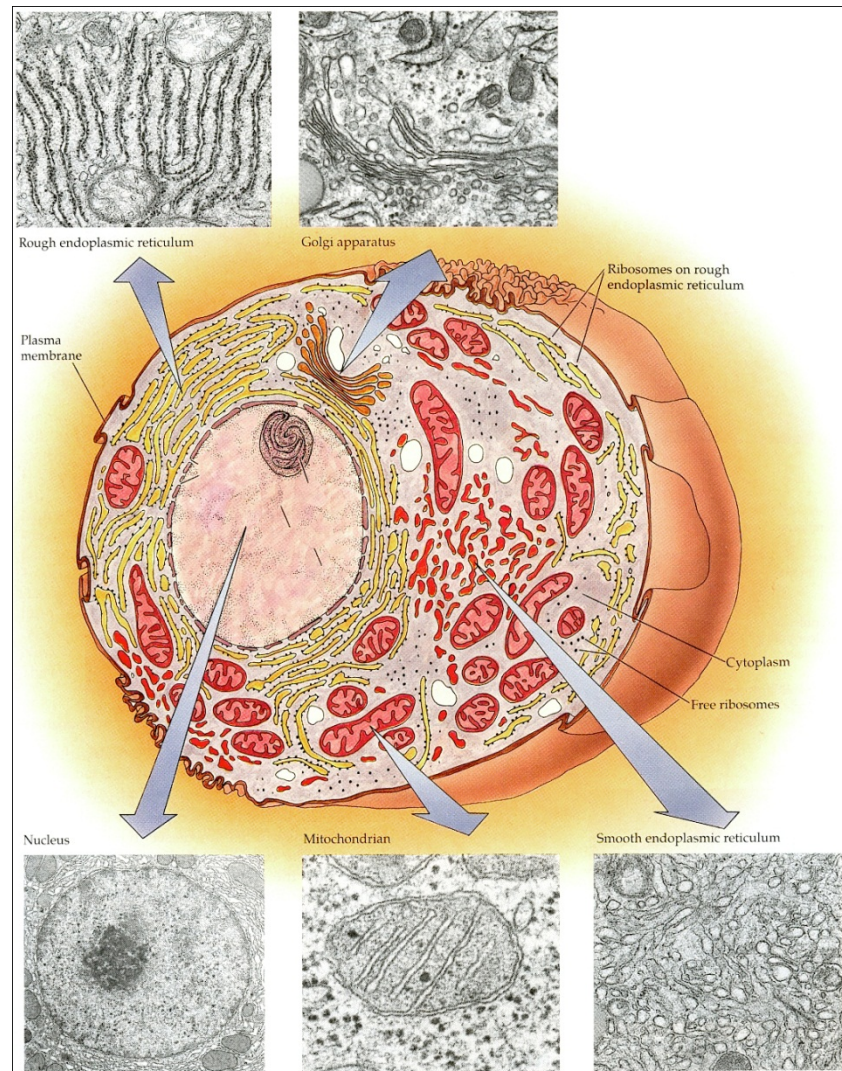
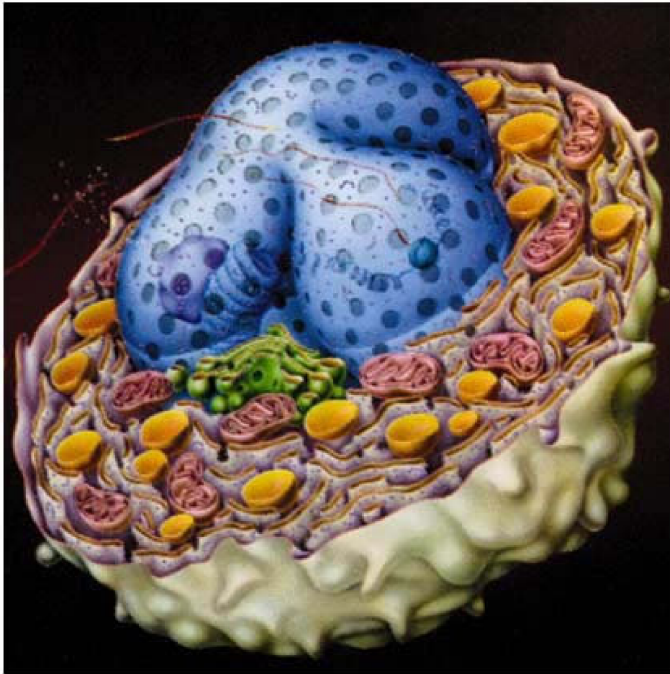


Grosses structures (organites) + cytoplasme



Cytoplasme très encombré

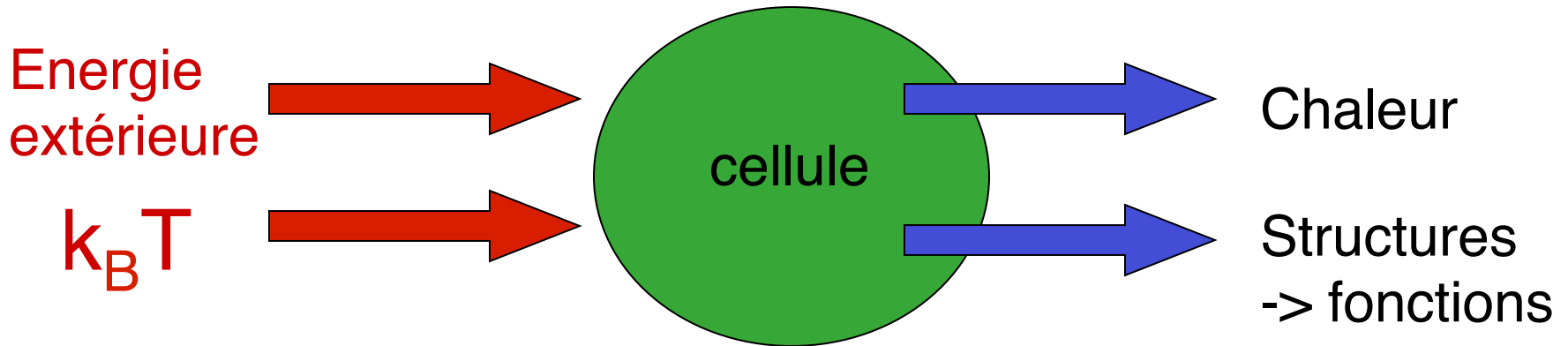
La question :  
La cellule,  
Soupe ou pâté ?



Adhésion, coagulation, précipitation, floculation ?

Fonctionnellement, on veut une soupe (au moins partiellement)

# Contexte



Aujourd'hui : cytoplasme et  $k_B T$  seulement !

Problématique similaire dans l'industrie  
encres, crèmes, peintures

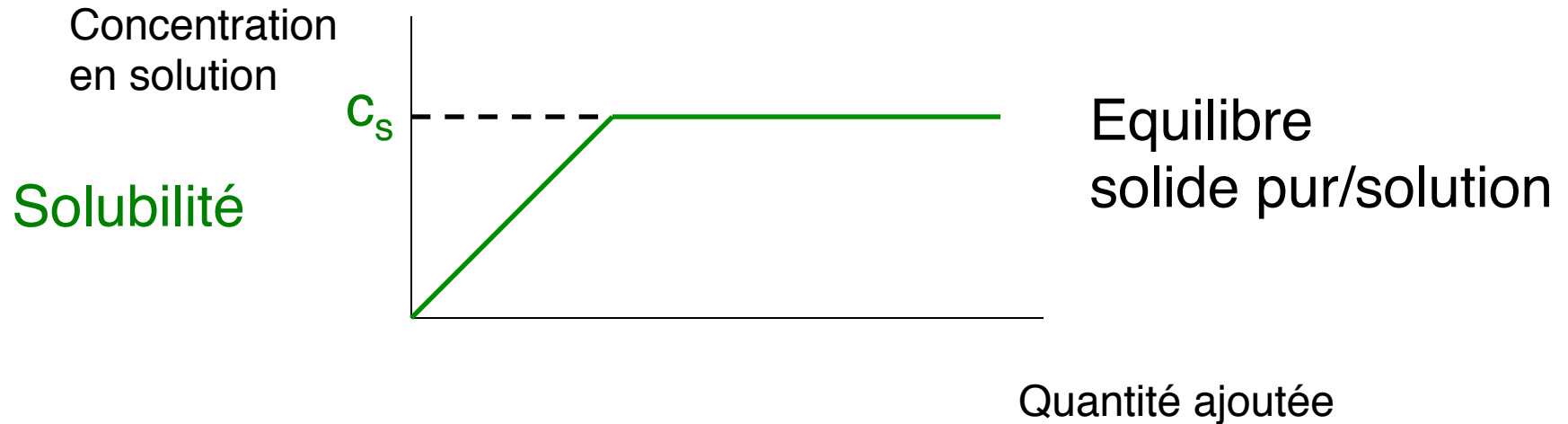
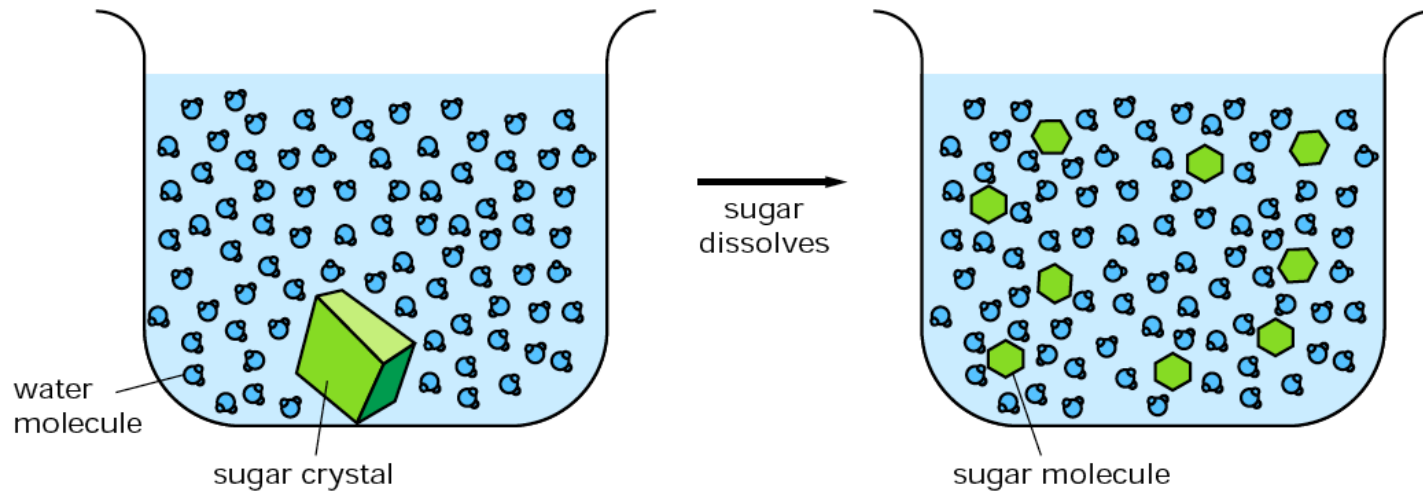
Physique des solutions et des suspensions

Particularités du cas bio: eau + objets complexes

2- objets en solution

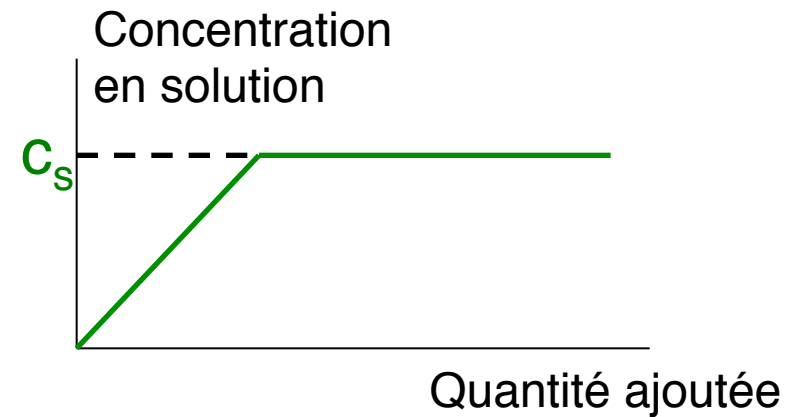
interaction(s) et entropie

## 2a- Dissolution/précipitation



Exemples : glucose = 700g/l, saccharose = 2000g/L (à 20 C)

# Equilibre solide pur/solution



$\mu_{pur}$

$$\mu_{sol} = \mu_{sol}^0 + \underbrace{k_B T \ln(c/c_0)}_{\text{Entropie de translation}} \quad (\text{cf. Gaz parfait})$$

Concentration sur le plateau = solubilité

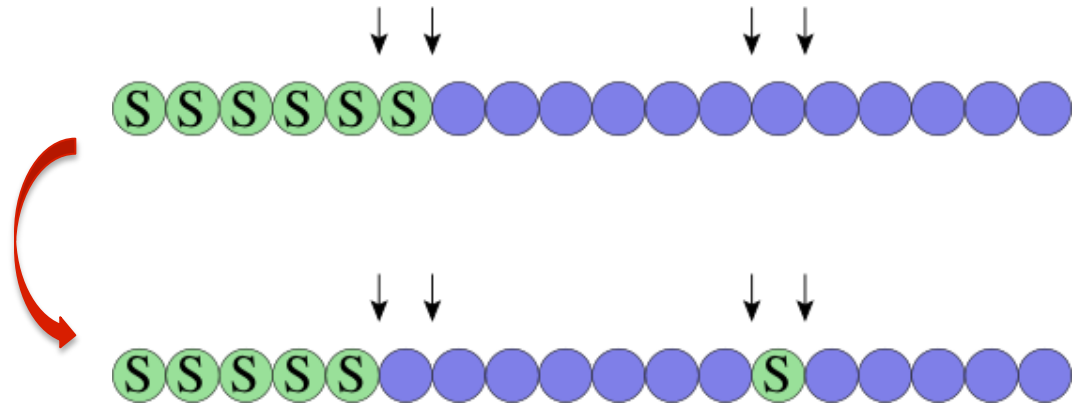
$$c_s = c_0 \exp(-\Delta\mu_s/k_B T)$$

Coût de solubilisation  $\Delta\mu_s = \mu_{sol}^0 - \mu_{pur}$

En général  $\Delta\mu_s > 0$  **Compromis énergie/entropie**  
quand T croît entropie gagne

## Petit modèle 1D

Une particule en solution



Bilan  $\Delta\mu_s = 2\epsilon_{SW} - \epsilon_{SS} - \epsilon_{WW}$

Pour un réseau de connectivité  $z$

$$\Delta\mu_s = z \left( \epsilon_{SW} - \frac{\epsilon_{SS} + \epsilon_{WW}}{2} \right)$$

- Lié au coût des SW créées, mais aussi des SS et WW détruites
- En général  $> 0$  car attirance principale WW ou SS (mais exceptions)
- e.g. eau et huile en fait s'attirent, mais moins que eau-eau

## 2b- Spécificités de l' eau: 1) très polarisable

$$\epsilon_r = 80$$

Compétition entropie/électrostatique

$$k_B T$$

$$V(r) = \frac{e^2}{4\pi\epsilon r}$$

Longueur de Bjerrum

$$l_B = \frac{e^2}{4\pi\epsilon k_B T}$$

Eau

$$\epsilon_r = 80$$

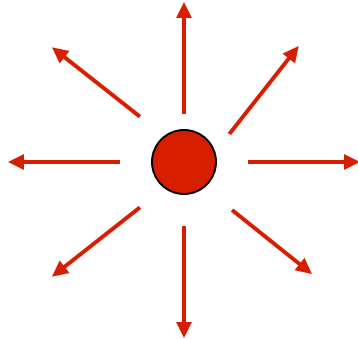
$$l_B = 7 \text{ \AA}$$

Phase organique

$$\epsilon_r = 2 - 4$$

$$l_B > 150 \text{ \AA}$$

## Dissolution d'un ion de charge $q = ze$ et rayon $a$



Champ électrique autour

$$E(r) = q / 4\pi\epsilon r^2$$

Contribution électrostatique à  $\Delta\mu_s$  (self-énergie)

$$\simeq \int d^3\mathbf{r} \frac{1}{2} \epsilon E^2 \simeq \frac{q^2}{4\pi\epsilon a} \simeq z^2 k_B T \frac{l_B}{a}$$

Coût : quelques  $k_B T$  dans l'eau

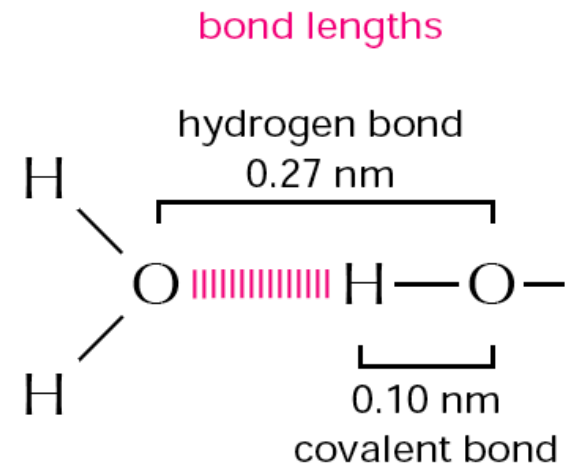
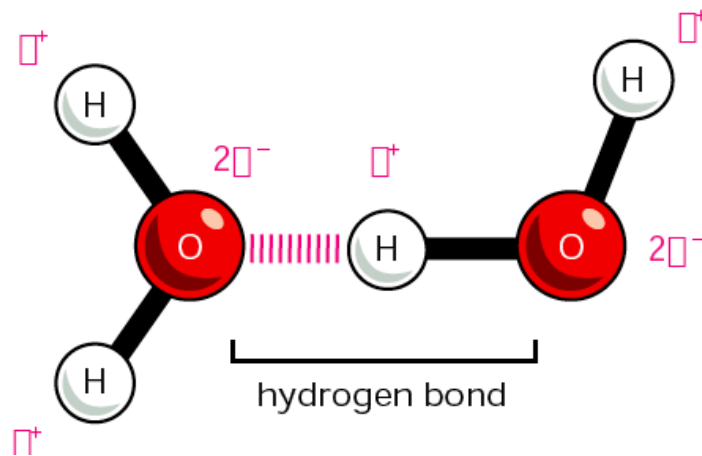
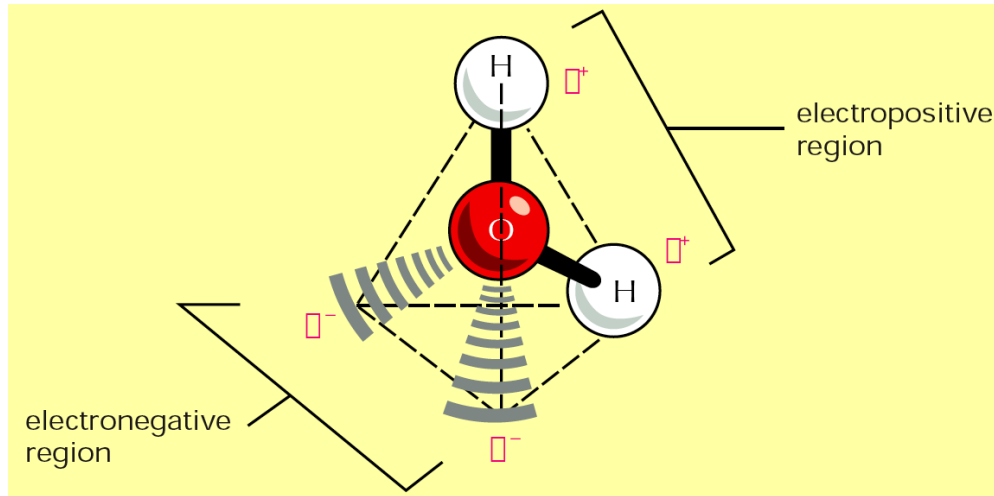
des dizaines de  $k_B T$  dans une phase organique

-> solubilité infime

plus gros pour ions multivalents

argument comparable pour molécules polaires

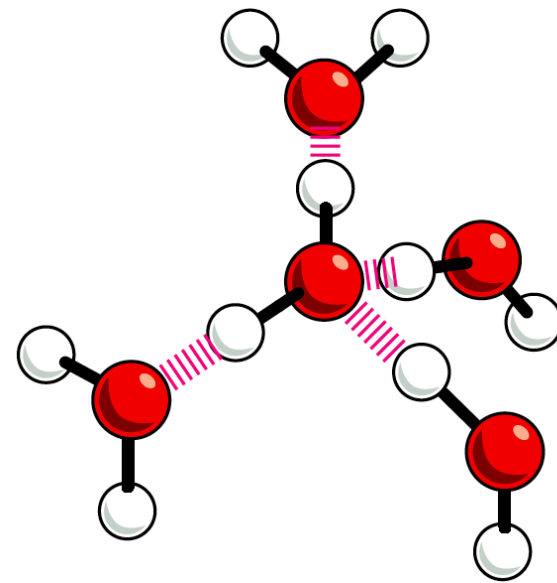
## 2b- Spécificités de l'eau: 2) liaisons Hydrogène



Energie absolue d'ordre  $9 k_B T$  ...  
mais très directionnel ! -> perte en entropie  
Bilan : environ  $1.5 k_B T$  par liaison

Eau solide

Réseau parfait



Eau liquide  
(ambiante)

Du désordre

Chaque O en moyenne  
2 H en liaison covalente  
1.5 H en liaison H



- l'eau est liquide à l'ambiante
- la glace est moins dense que l'eau
- haute tension de surface

Molécule mise dans l'eau amène perturbation du réseau de liaisons H ---> coût de type  $\epsilon_{ww}$

Supportable seulement si :

- groupes chargés ou polaires

- groupes susceptibles de faire des liaisons H

Par exemple très fort pour les hydrocarbonés

Induit une attraction à courte portée entre surfaces « hydrophobes »

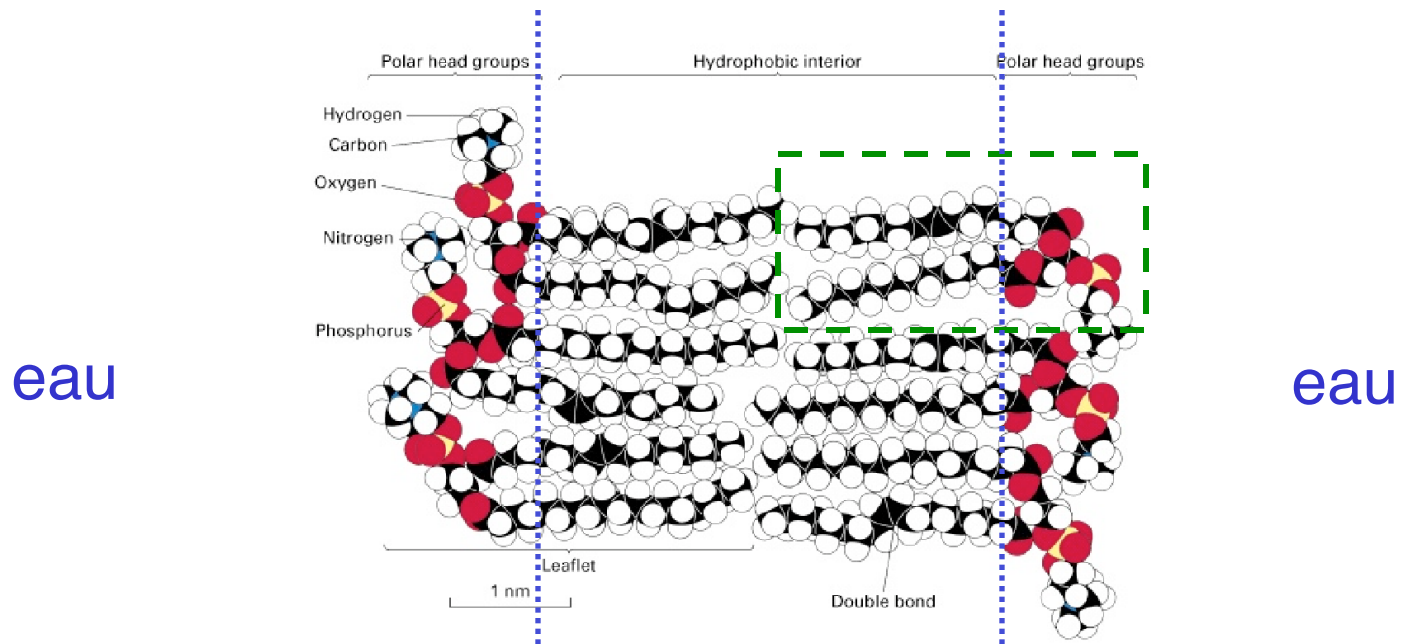
Essentiel pour la formation de structures dans la cellule

# Une conséquence biologique importante :

Phospholipides : longues queues hydrocarbonées

$\Delta\mu_s$  est grand --> très faible solubilité dans l'eau

« précipite » sous forme de bicouches --> membranes



Milieu organique

$$\epsilon_r = 3-4$$

## 2c-Problème des gros objets

1 gros objet =  
3 degrés de liberté (comme un petit)  
beaucoup plus d'énergie de surface

Combat  $k_B T$  contre  $R^2/a^2 \Delta\mu_s$

Entropie translationnelle négligeable

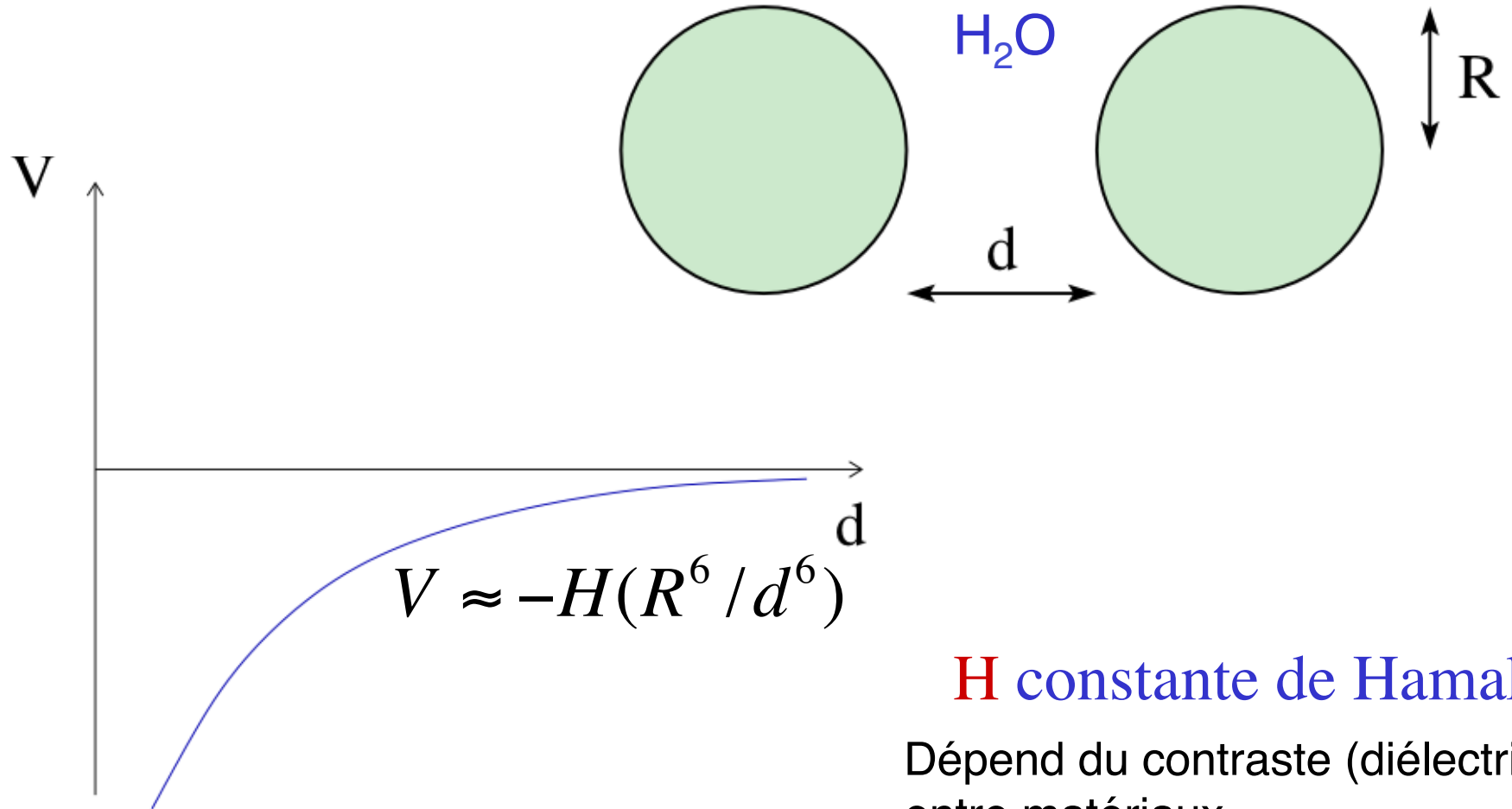


Collage, coagulation, floculation, précipitation

Depuis longtemps, problème industriel : il faut broyer pour disperser

## Pire: attraction longue portée

Van der Waals

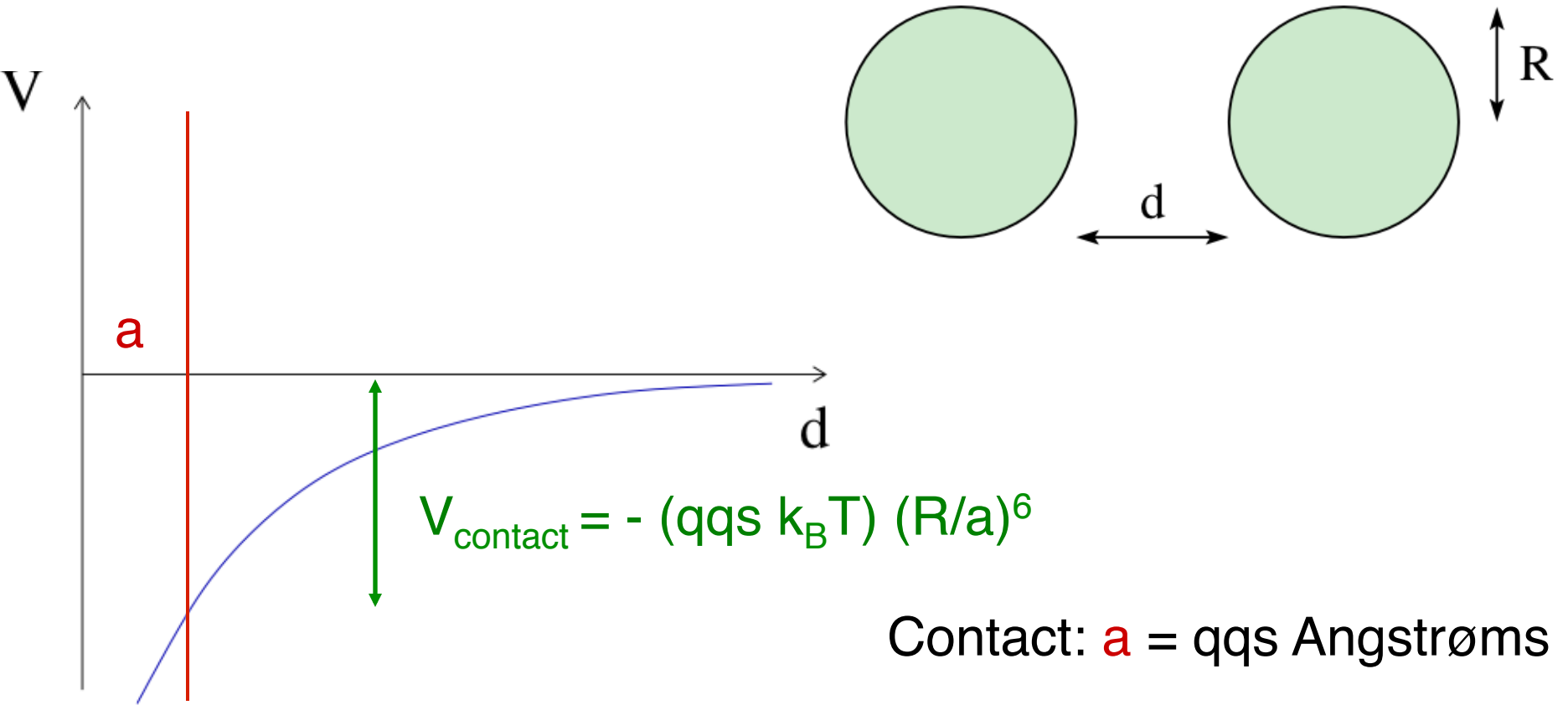


**H** constante de Hamaker

Dépend du contraste (diélectrique)  
entre matériaux

H d'ordre comparable à  $k_B T$

## Flocculation ?

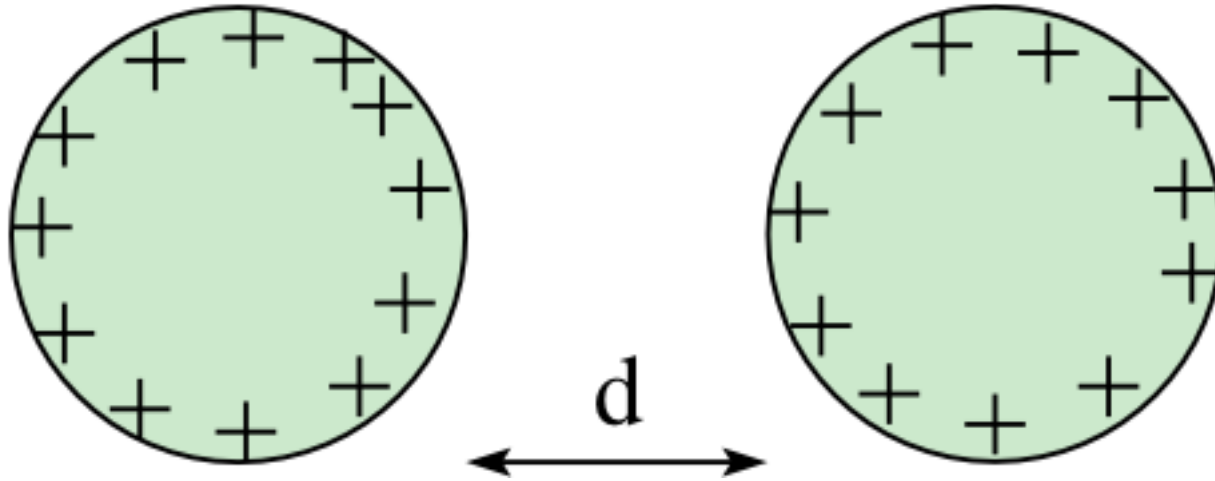


Contact:  $a = qq_s$  Angstrøms

petites protéines:  $R=1\text{nm}$  piégeage modéré

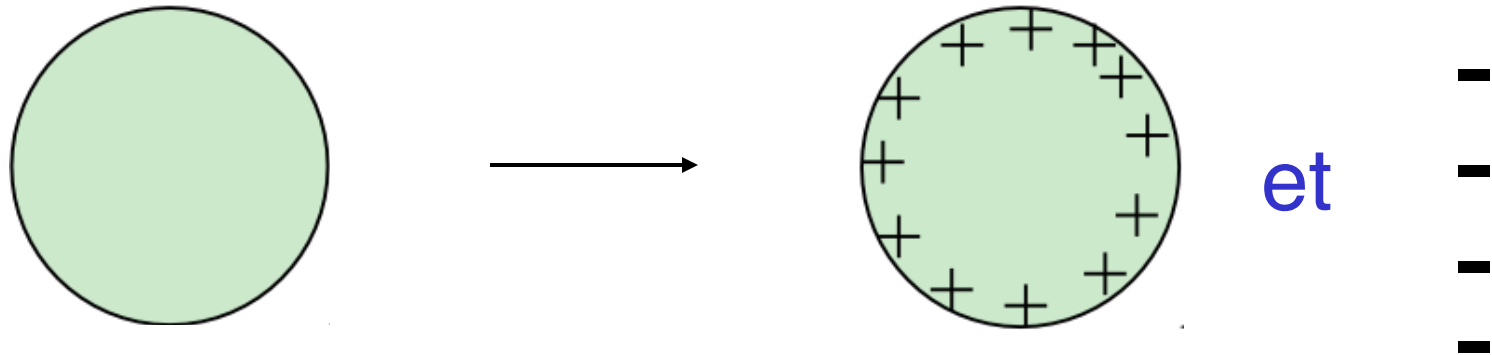
plus gros objet:  $R=1\mu\text{m}$  ---> des milliers de  $k_B T$

## 2-d Sauvetage par l'électrostatique ?



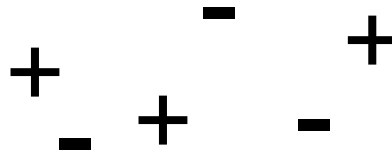
Permet d'induire répulsion à longue portée ?

Mais la vie est différente dans un électrolyte



Tout cela dans la solution saline

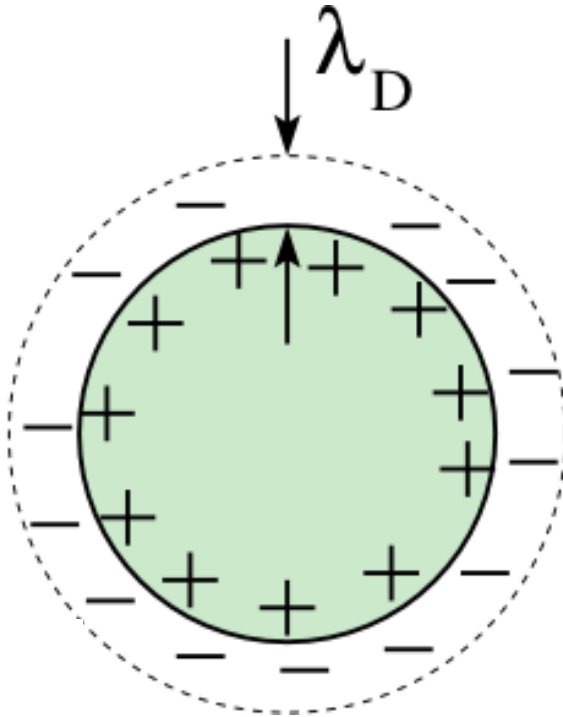
Contre-ions  
relargués



veulent se promener  
 $k_B T$  chacun !

Comment s'organisent les charges en solution?

Structure résultante:



Compromis électrostatique/entropie

$$\lambda_D = \left[ \frac{\epsilon k_B T}{e^2 (\sum_i z_i^2 c_i)} \right]^{1/2}$$

Longueur de Debye

Croît avec T

Décroît avec la salinité

quelques *nm* pour salinités  
de  $10^{-1}$  M à  $10^{-4}$  M

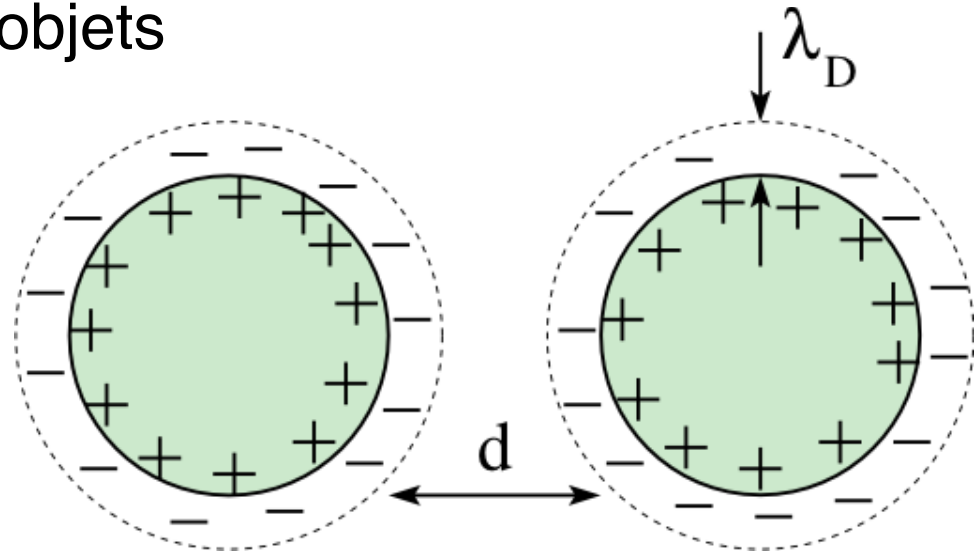
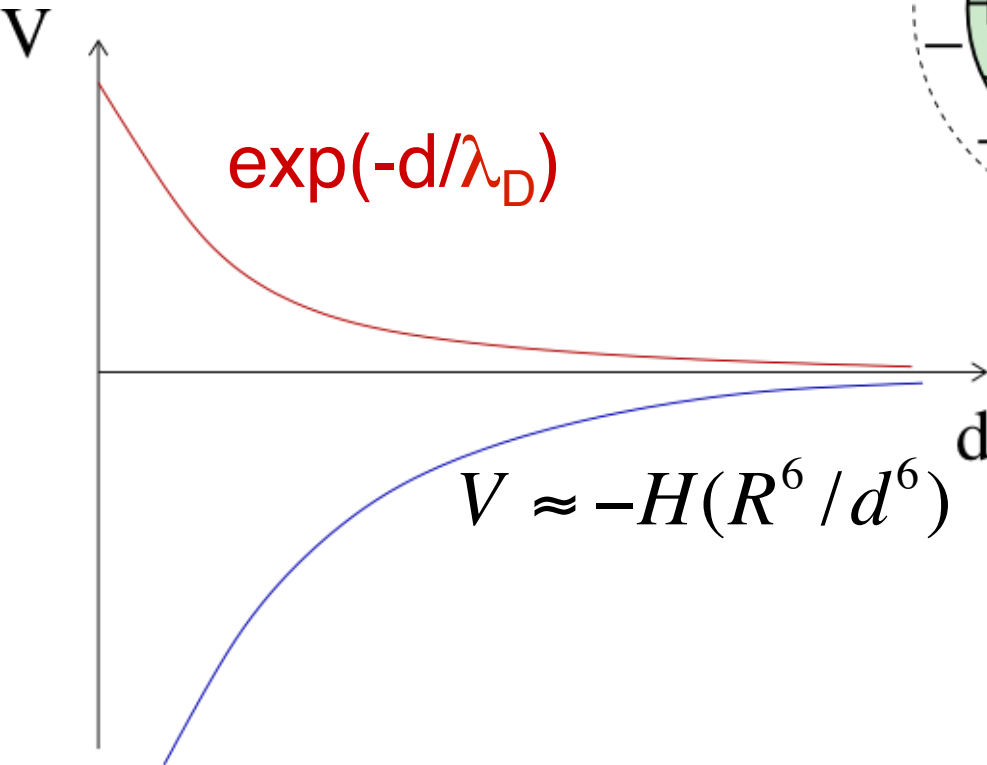
chute exponentielle du potentiel

Objet globalement neutre

Solution neutre autour

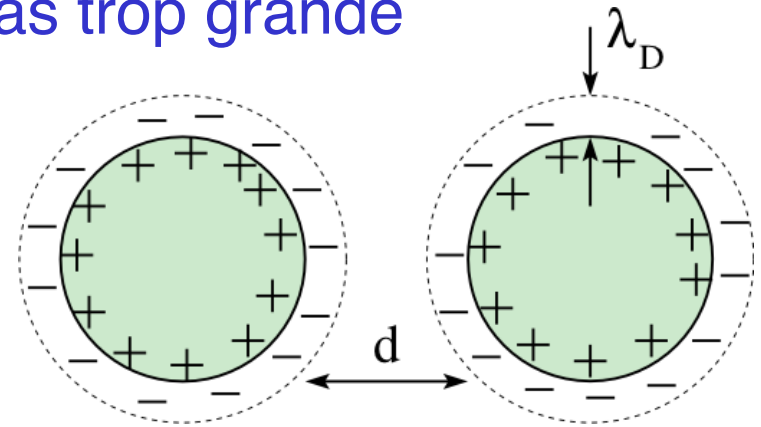
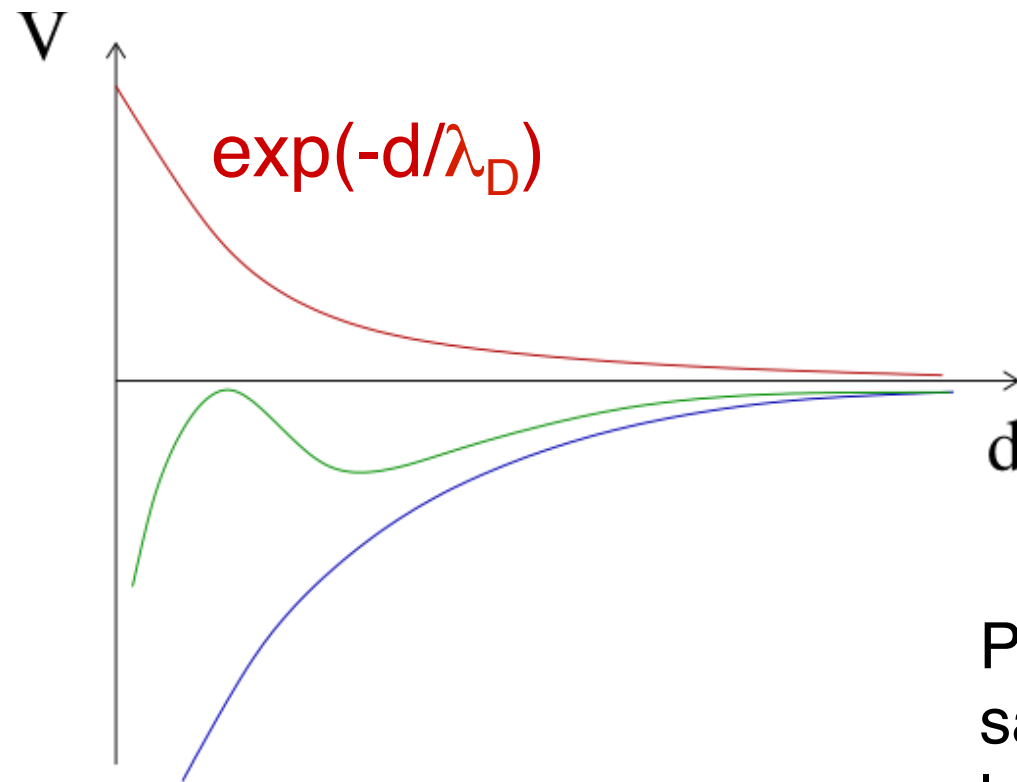
« Ecrantage »  
de la charge  
et du champ

Donc interaction entre deux objets



Van der Waals  
gagne loin et près

Si charge suffisante, et salinité pas trop grande



Piégeage réversible

Permet de rester au contact  
sans coller si rayon de courbure  
local pas trop grand (qqn nm)

Et coulisser pour chercher complémentarités

NB: si salinité augmente, précipitation : application = cristallisation protéines

Le problème reste pour les gros objets

## Deux recettes de plus pour les gros objets

pertinent : industrie et bio

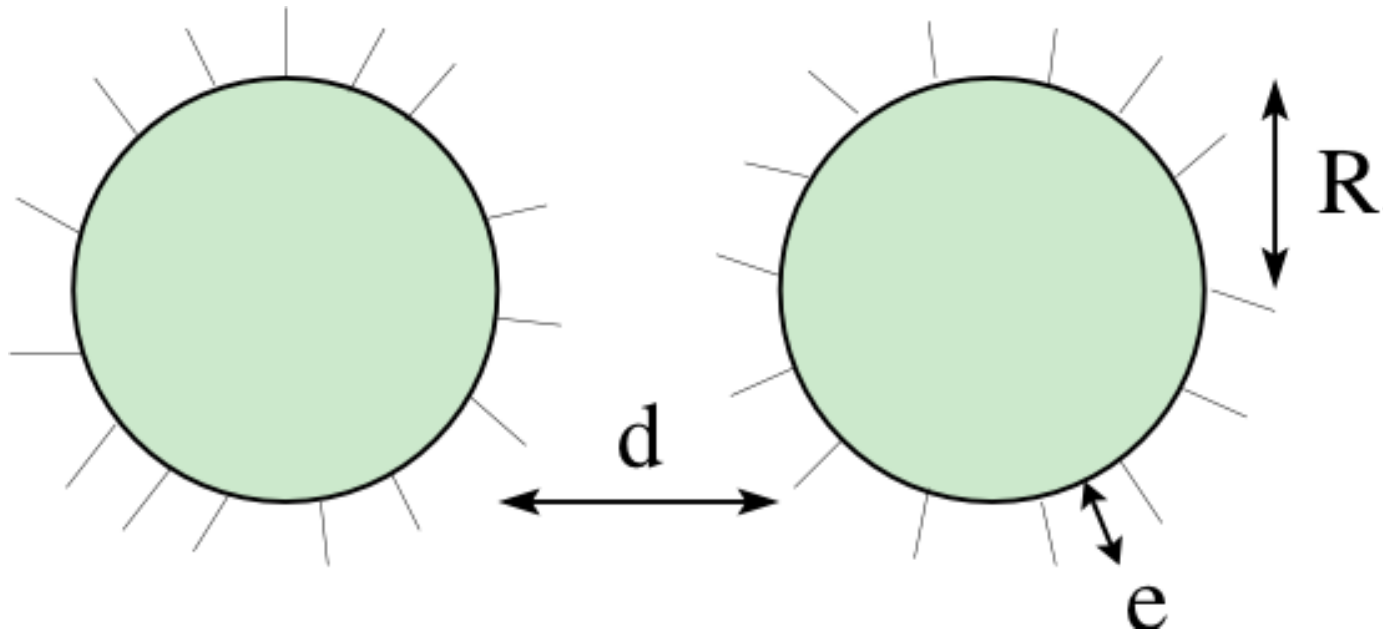
Protection --> répulsion

Déplétion --> attraction

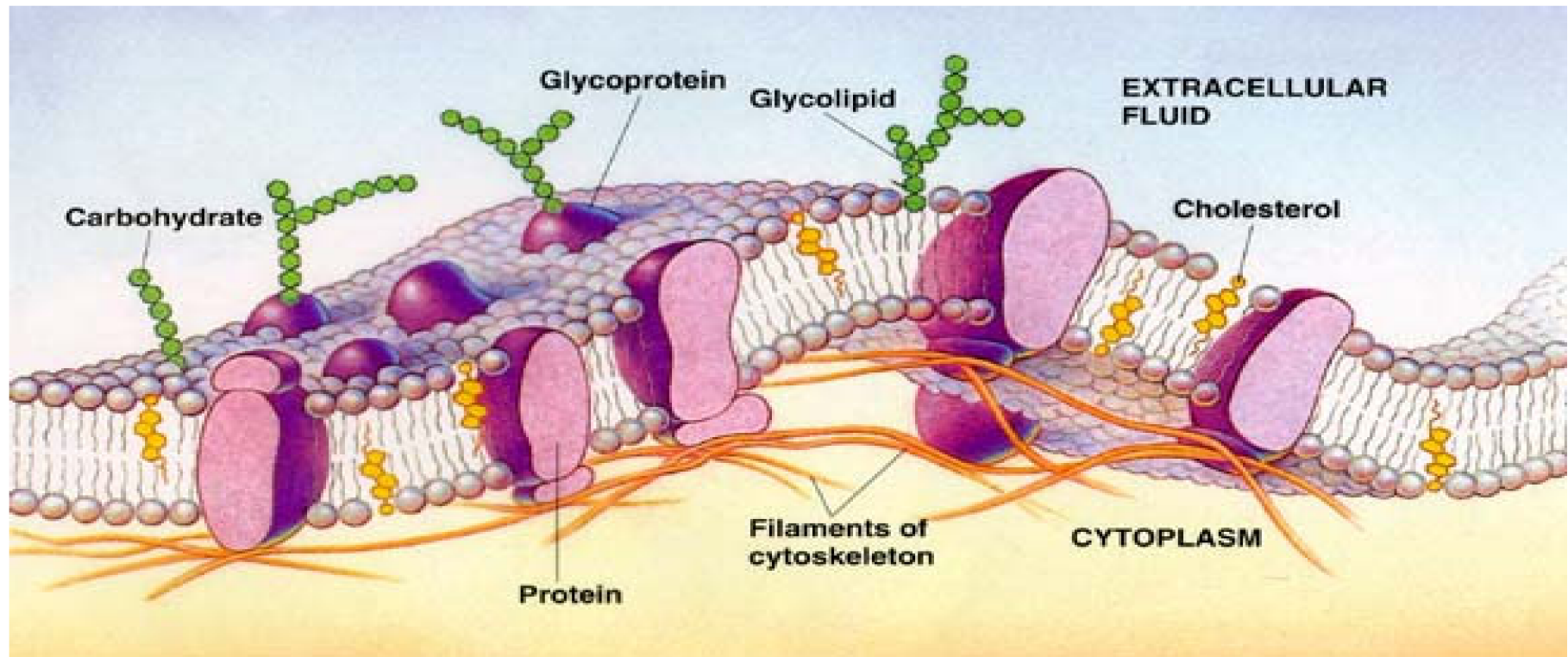
Protection stérique

-> répulsion

Empêcher le plongeon fatal vers le contact  
sans recréer du Van der Waals ?



## Surfaces poilues maintiennent à distance

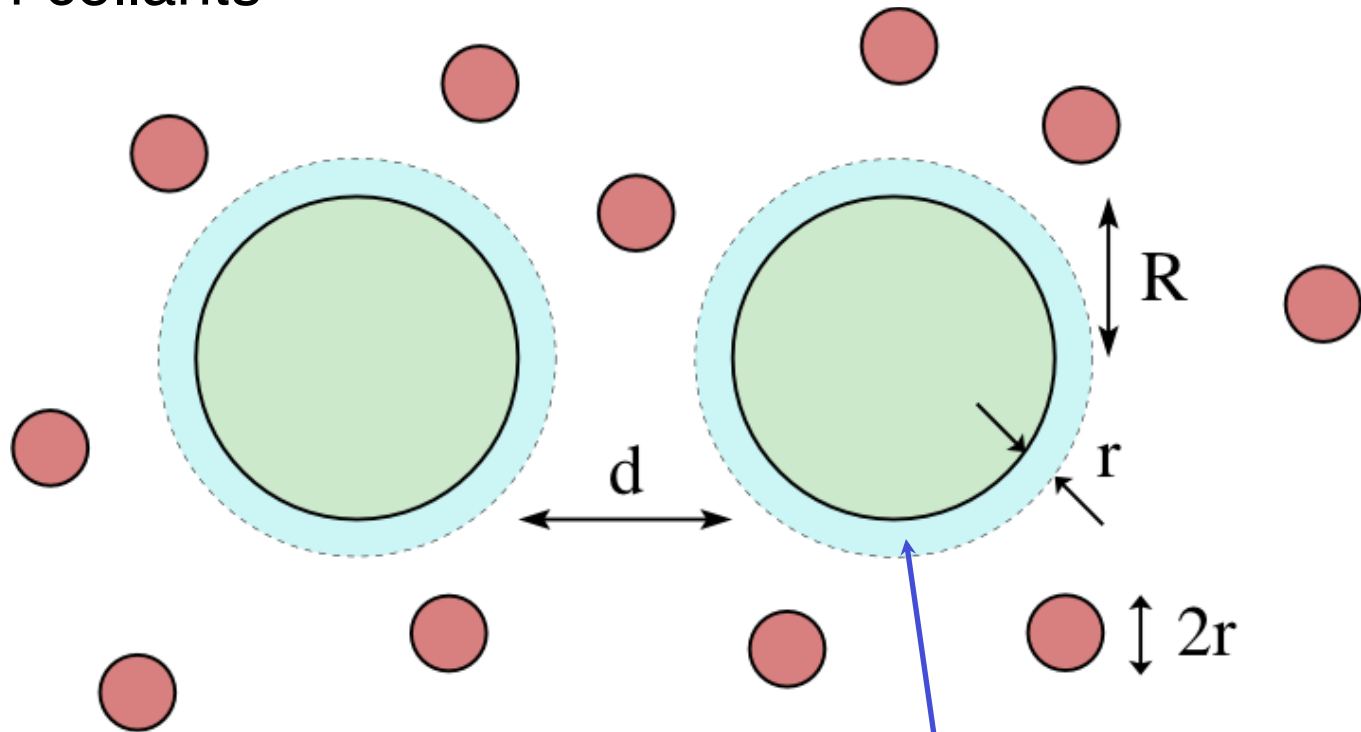


e.g. globules rouges coulissent

Déplétion: beaucoup de petits objets autour -> attraction

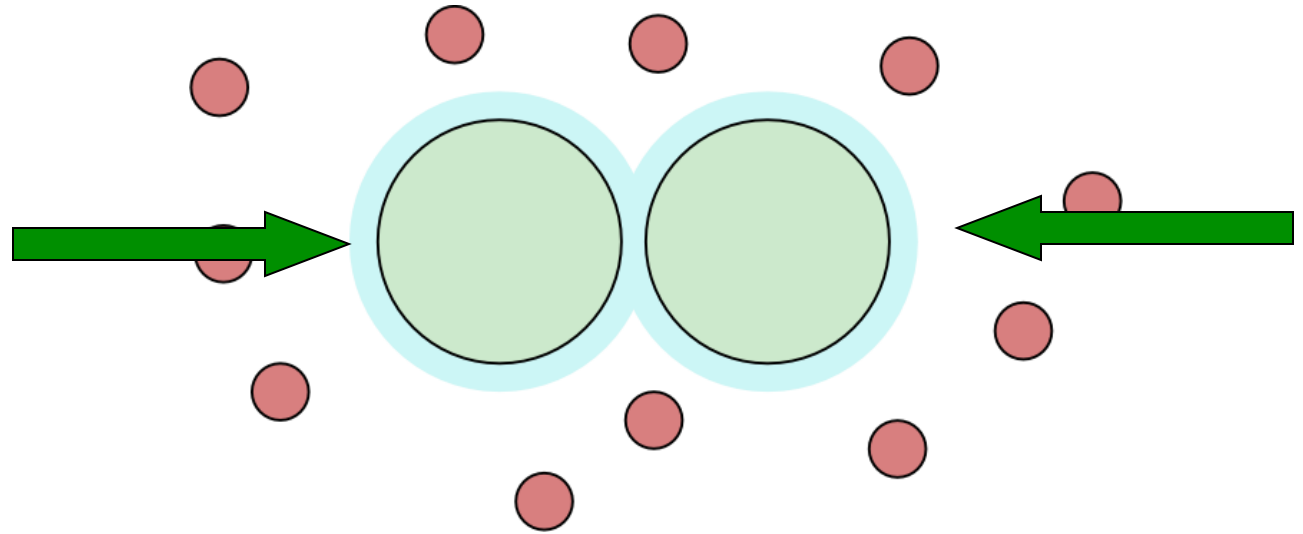
Objets non-collants

$C_0$



Volume interdit pour  
les centres des petits objets  
---> coût entropique  
compétition pour l'eau

# Physique dominée par les nombreux petits objets



## Petites protéines ou polymères font

- diminuer la solubilité de grosses protéines ou chaînes
- accélérer (x10) le taux de croissance de filaments
- augmenter la température de dénaturation de l'ADN

$k_B T$  -> produit de l'ordre chez les gros !

# Interactions: au final...

Physique: entropie  $k_B T$  partout, échelle pertinente

Petites espèces : spécificités de l' eau  
chargées, polaires = solubles,  $l_B=7$  Å  
hydrophobicité

Objets plus gros:

interactions électrostatiques écrantées  $\lambda_D =$  qqs nm  
poils

peuvent permettre de maintenir à quelques nm  
avec attractions faibles

et + si affinités spécifiques

Beaucoup de choses de fait s'agrègent:

phospholipides -> membranes

tubulines -> microtubules

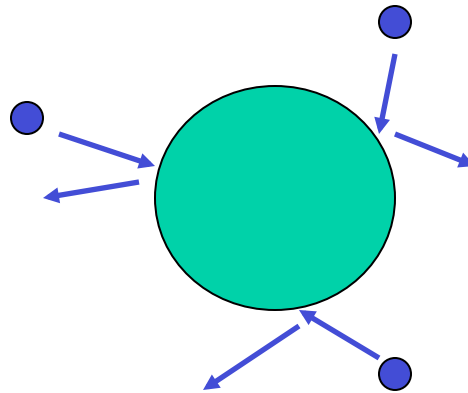
protéines + RNA -> ribosome

Mais pas précipitation  
globale

## 3- Transport et mouvement brownien

# Image

Objet dans solvant



Bombardement  
par particule du solvant  
à la température  $T$

Acquiert énergie cinétique (thermalisation)  
-> mvt erratique à grande échelle

Brown XIX<sup>e</sup> s. grains de pollen

### 3a-Mouvement stochastique : modèle simpliste

Particule masse  $m$  se déplace à 1D suivant Ox

Règles:

- tous les  $\tau$  un choc
- entre les chocs vol libre
- à chaque choc tirage au hasard de la vitesse de sortie:  $\pm v_0$  avec proba  $1/2$

Essentiel: décorrélation, pas de mémoire au delà de  $\tau$

## Diffusion pure

Après  $t = N\tau$  chocs,  
la particule a progressé suivant  $x$  d'une distance  $\Delta x(t)$   
qui est la somme des “pas” entre chocs successifs  $\delta x_i$   
( “pas” entre  $i\tau$  et  $(i+1)\tau$  ) :  $\delta x_i = v_i \tau = \pm v_0 \tau$

Le mouvement est aléatoire, stochastique,  
en moyenne

$$\langle \Delta x(t) \rangle = 0$$

$$\langle \Delta x^2(t) \rangle = N v_0^2 \tau^2 = (v_0^2 \tau) t \quad \text{car indépendance}$$

$$\langle \Delta x^2(t) \rangle = 2 D t$$

$$D = \frac{1}{2} v_0^2 \tau$$

Coefficient de diffusion

Plus généralement:

$$\langle \Delta x^2(t) \rangle = 2 D t$$

Loi des Grands Nombres

Coefficient de diffusion

Théorème de la limite centrale

- > les variances s'ajoutent  $\langle \Delta x^2 \rangle = N \langle \delta x^2 \rangle$
  - > distribution à temps longs est une Gaussienne de variance décrite par D
  - > la variance doit exister : comportement superdiffusif, Lois de Lévy
- ne demande que l'indépendance entre évènements successifs
  - ne dépend pas du choix du modèle microscopique, et toute l'information microscopique (ici  $v_0, \tau$ ) est condensée dans D, seule variable observable !
  - colorant: taille grandit comme  $t^{1/2}$
  - en dimension 3 :  $\langle r^2(t) \rangle = \langle x^2(t) \rangle + \langle y^2(t) \rangle + \langle z^2(t) \rangle = 6 D t$

### 3b- Influence d' une force extérieure constante

Règles:

- tous les  $\tau$  un choc
- entre les chocs vol libre
- à chaque choc tirage au hasard de la vitesse de sortie:  $\pm v_0$  avec proba 1/2

On ajoute une force  $F$  constante:

$$\rightarrow \delta x_i = v_i \tau + 1/2 F \tau^2 / m$$

Après  $t = N\tau$

$$\rightarrow \langle \Delta x(t) \rangle = (1/2 F \tau / m) \cdot t = \langle v \rangle t$$

-----> Vitesse moyenne

$$\langle v \rangle = F / \gamma$$

[  $\gamma$  : coefficient de friction ]

avec :

$$\gamma = 2m/\tau = mv_0^2/D = k_B T/D$$

Équipartition  $mv_0^2/2 = k_B T/2$

$$D = k_B T / \gamma$$

Einstein 1905

### 3c-Description globale: conservation

Description globale: un ensemble de traceurs décrits par leur concentration  $c(\mathbf{r},t)$

Décrire le transport est décrire l'évolution de ce champ

Conservation:

$$\partial c / \partial t + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0$$

Où  $\mathbf{J}(\mathbf{r},t)$  est le courant/flux de particules.

Exemple simple: si les particules vont à une vitesse  $\mathbf{v}(\mathbf{r},t)$ , sans diffusion, alors:

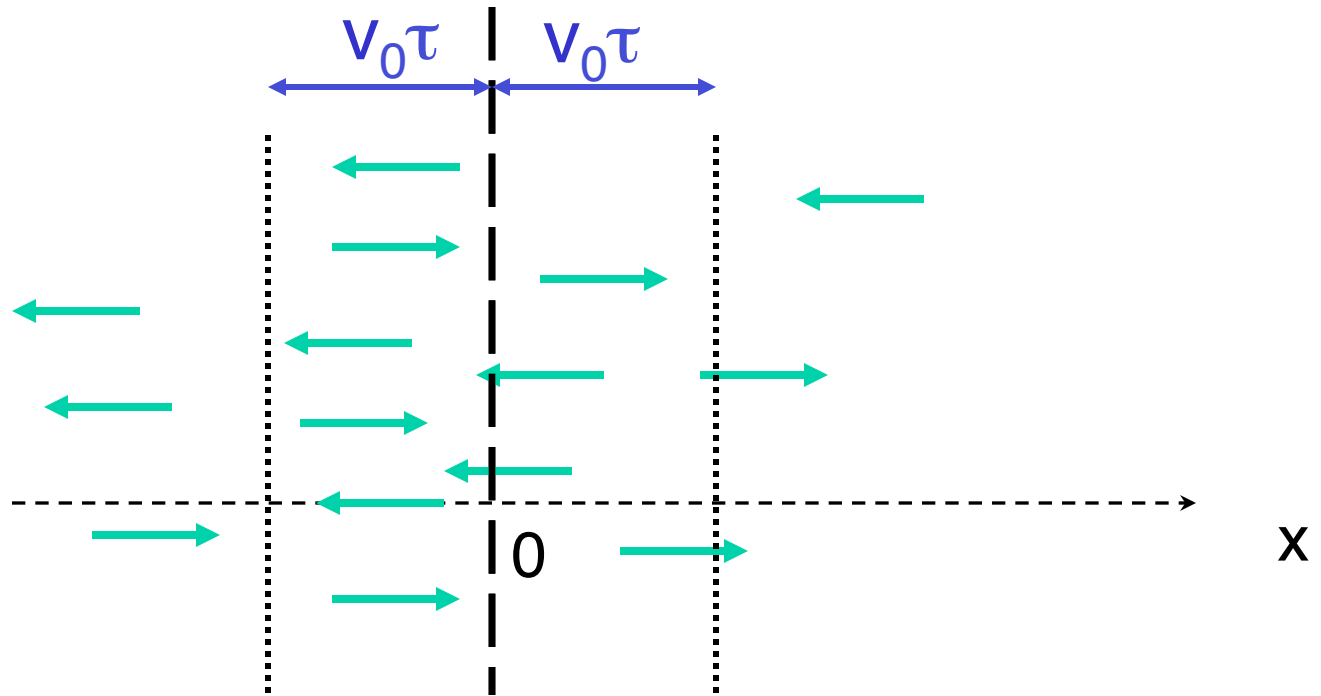
$$\mathbf{J} = c\mathbf{v} = c\mathbf{F}/\gamma$$

↑  
sous une force  $F$

Courant dans un cas de diffusion pure ?

Retour au modèle simplifié : particules avec  $\pm v_0$

Traverse la surface  $x=0$  pendant un intervalle de temps  $\tau$  ?

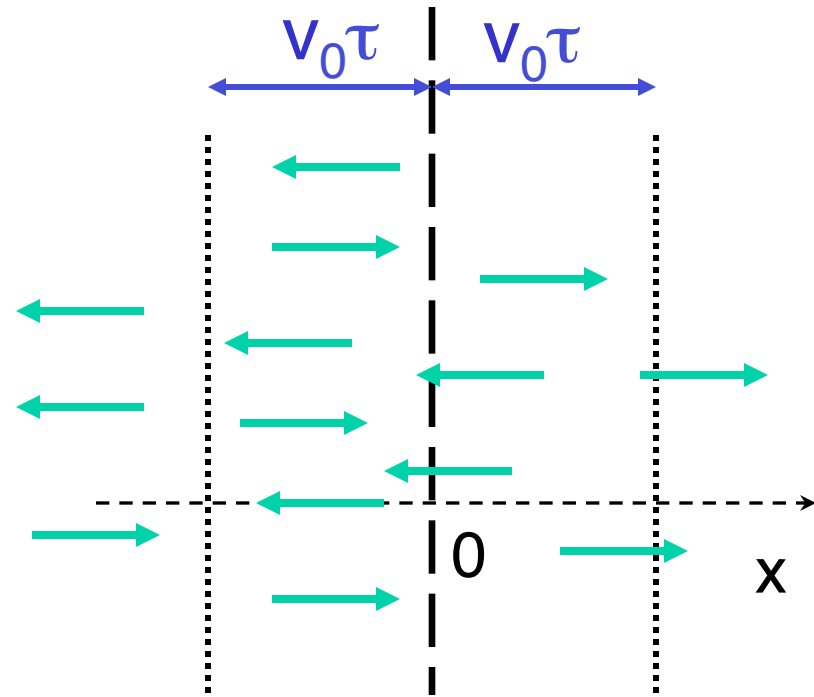


$$J\tau = \frac{1}{2} \int_{-v_0\tau}^0 dx \, c(x) - \frac{1}{2} \int_0^{v_0\tau} dx \, c(x)$$

$$J\tau = \frac{1}{2} \int_{-v_0\tau}^0 dx \, c(x) - \frac{1}{2} \int_0^{v_0\tau} dx \, c(x)$$

avec  $v_0\tau$  petit

$$J(0,t) \simeq -\frac{1}{2} v_0^2 \tau \frac{\partial c}{\partial x}(0,t) = -D \frac{\partial c}{\partial x}(0,t)$$



$$\mathbf{J} = -D \text{ grad } c$$

Flux diffusif alors qu'à l'échelle de la particule pas de biais !

Tend à équilibrer les concentrations

## équation de Fokker-Planck

Evolution d'un ensemble de particules sous l'action

- d'un champ de force  $\mathbf{F}(\mathbf{r},t)$
- de l'agitation thermique

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial c / \partial t + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0 \\ \mathbf{J} = c \underbrace{\mathbf{F} / \gamma} - D \nabla c \end{array} \right.$$

Vitesse moyenne due à force  $\mathbf{F}$

## équation de Fokker-Planck

$$\begin{cases} \partial c / \partial t + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0 \\ \mathbf{J} = c \mathbf{F} / \gamma - D \nabla c \end{cases}$$

- Régime permanent  $\mathbf{J}=0$   
si force potentielle  $\mathbf{F} = - \text{grad} U$  on a  $c = \text{cste} \exp(-U/\gamma D)$

Identique à Boltzmann si  $\gamma D = k_B T$  Einstein 1905

- Solution: particules lâchées en  $\mathbf{r}_0$ ,  
sans force extérieure  
sous force extérieure constante ?  
$$c(\mathbf{r}, t = 0) = c_0 \delta^d(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)$$
$$c(\mathbf{r}, t) = c_0 (2\pi\sigma^2)^{-d/2} \exp\left(-\frac{(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)^2}{2\sigma^2}\right)$$
$$\sigma^2 = 2Dt$$

Gaussienne

- Dimensionnellement, diffusion domine à temps courts,  
puis effets de force/flot.  $x_{\text{typique}}$  ?  $D/x \sim F/\gamma$

## Relation d' Einstein: $\gamma D = k_B T$

- un exemple de théorème Fluctuation/Dissipation relie fluctuations spontanées à réponse à une force

- échanges particules/milieu

- en milieu visqueux  $\gamma \sim 6\pi\eta R$  -->  $D = k_B T / 6\pi\eta R$

- Historique: mesure  $\gamma$  et  $D$  --->  $k_B T$  Einstein 1905  
donne taille/nombre des “grains de matière”

- Ordres de grandeur dans l'eau:

molécule de  $R \sim 1 \text{ \AA}$   $D \sim 2 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s} = 2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$

protéine de  $R \sim 10 \text{ nm}$   $D \sim 2 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s} = 20 \mu\text{m}^2/\text{s}$

bille de  $R \sim 1 \mu\text{m}$   $D \sim 2 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s} = 0.2 \mu\text{m}^2/\text{s}$

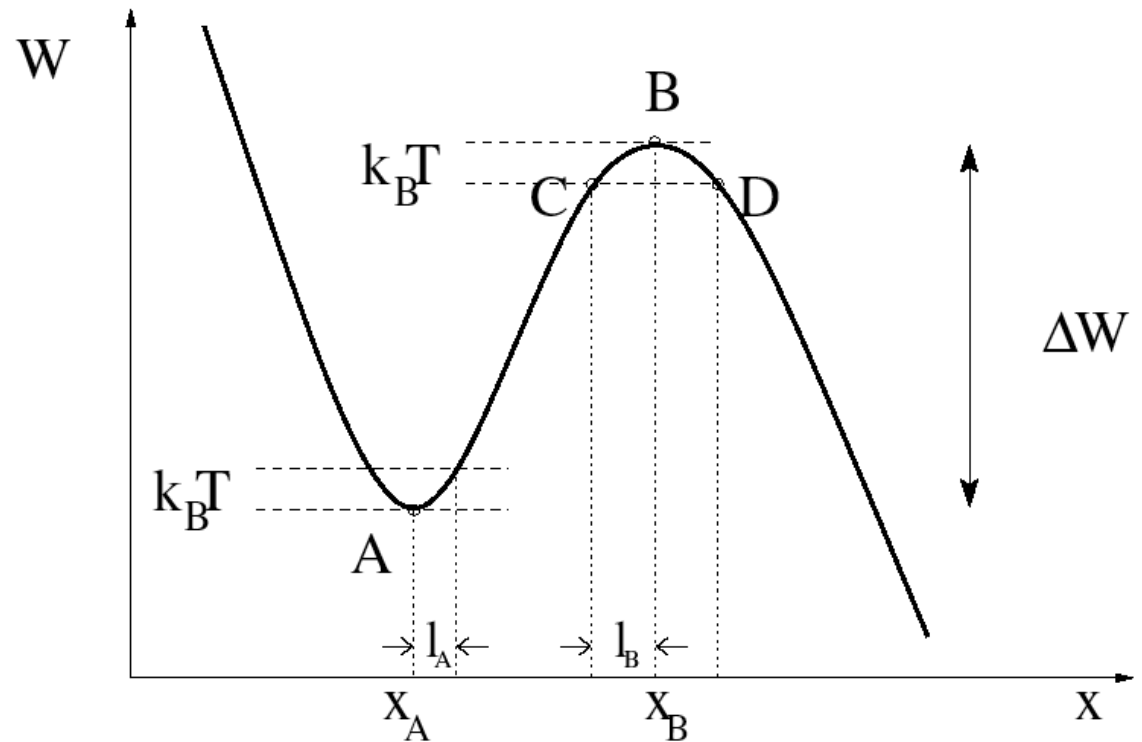
bille de  $R \sim 1 \text{ mm}$   $D \sim 2 \cdot 10^{-16} \text{ m}^2/\text{s} = 2 \cdot 10^{-10} \text{ mm}^2/\text{s}$

## 3d-Piégeage

Modèle 1D simple

A est un piège,

agitation thermique  
permet-elle d'en sortir ?



Valable pour transport 1D,  
mais aussi paradigme pour changements de conformation,  
transition/réaction chimique, rupture de liaison, ...  
(mais nb de degrés de liberté peut être important)

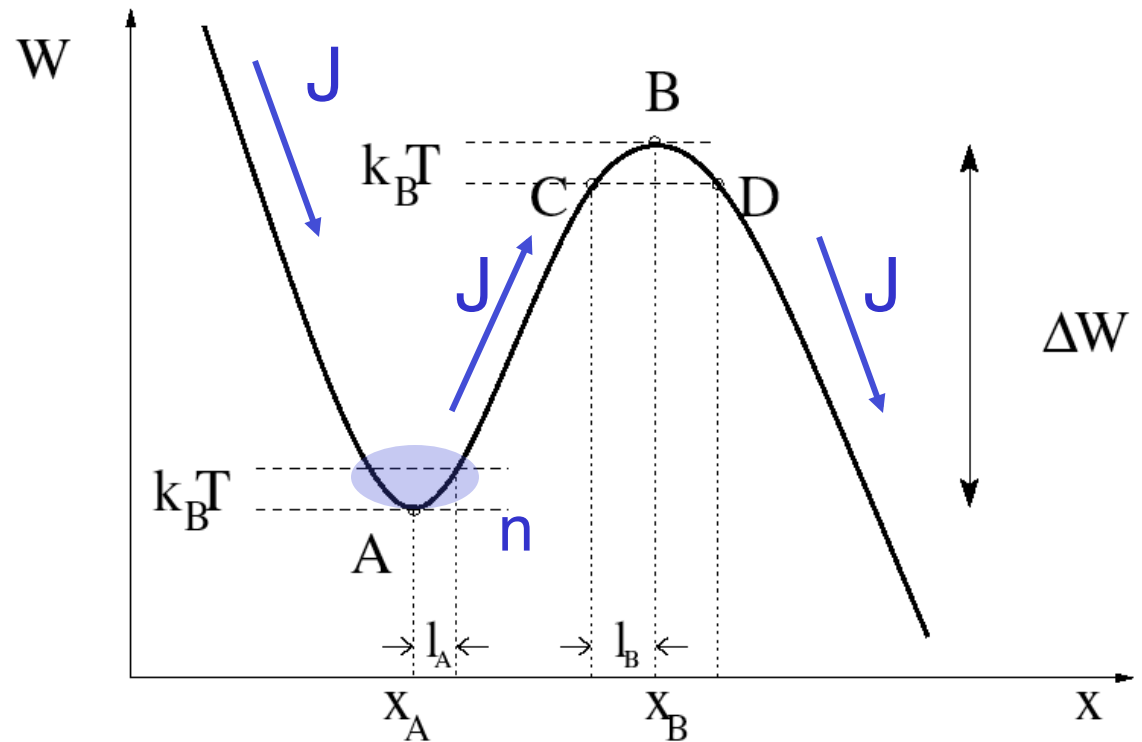
## Formule de Kramers

Limite  $\Delta W \gg k_B T$

$$\partial c / \partial t + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0$$

$$\mathbf{J} = c \mathbf{F} / \gamma - D \nabla c$$

$$\mathbf{F} = - \text{grad } W$$



En régime permanent, avec J injecté et extrait

$$J = n / \tau$$

$$\tau = \tau_0 \exp(\Delta W / k_B T)$$

limite  $\Delta W \gg k_B T$

## 4b- Kramers

Physique:

Equilibre dans le puits

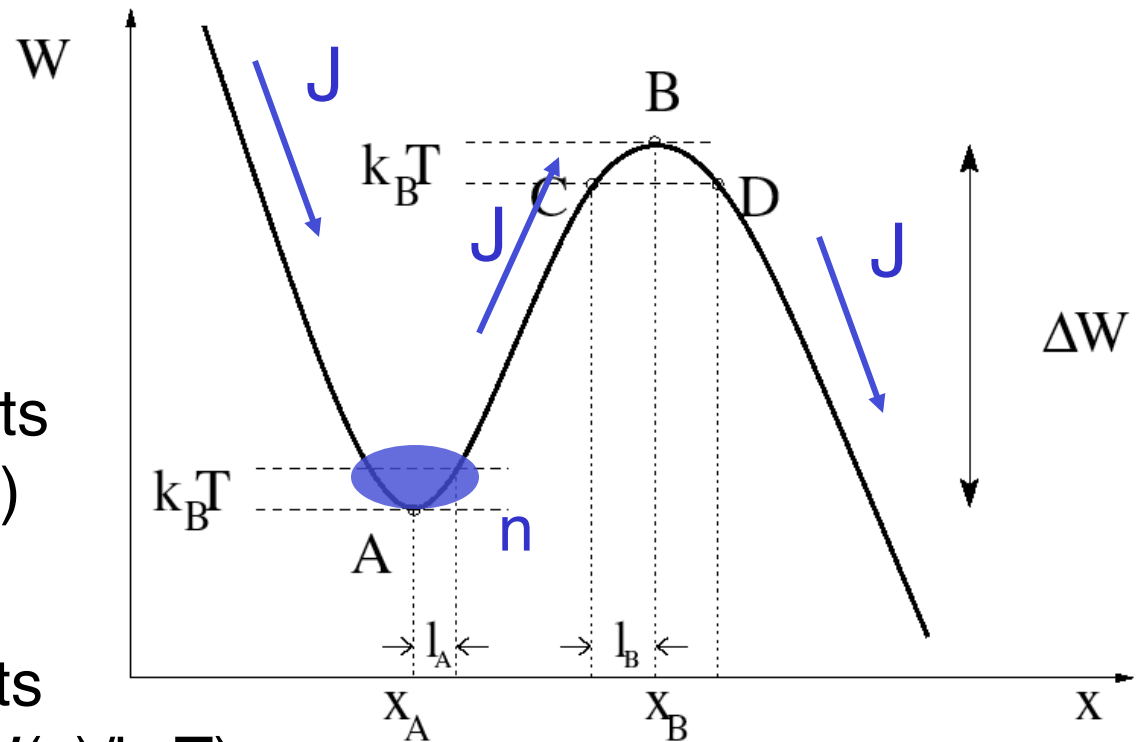
$$c_C \sim c_A \exp(-\Delta W/k_B T)$$

$n \sim$  integrale sur puits  
de  $c(x) = c_A \exp(-\Delta W(x)/k_B T)$

Diffusion domine au sommet

$$J \sim D (c_C - c_D)/2l_B$$

puis  $c_D \sim 0$



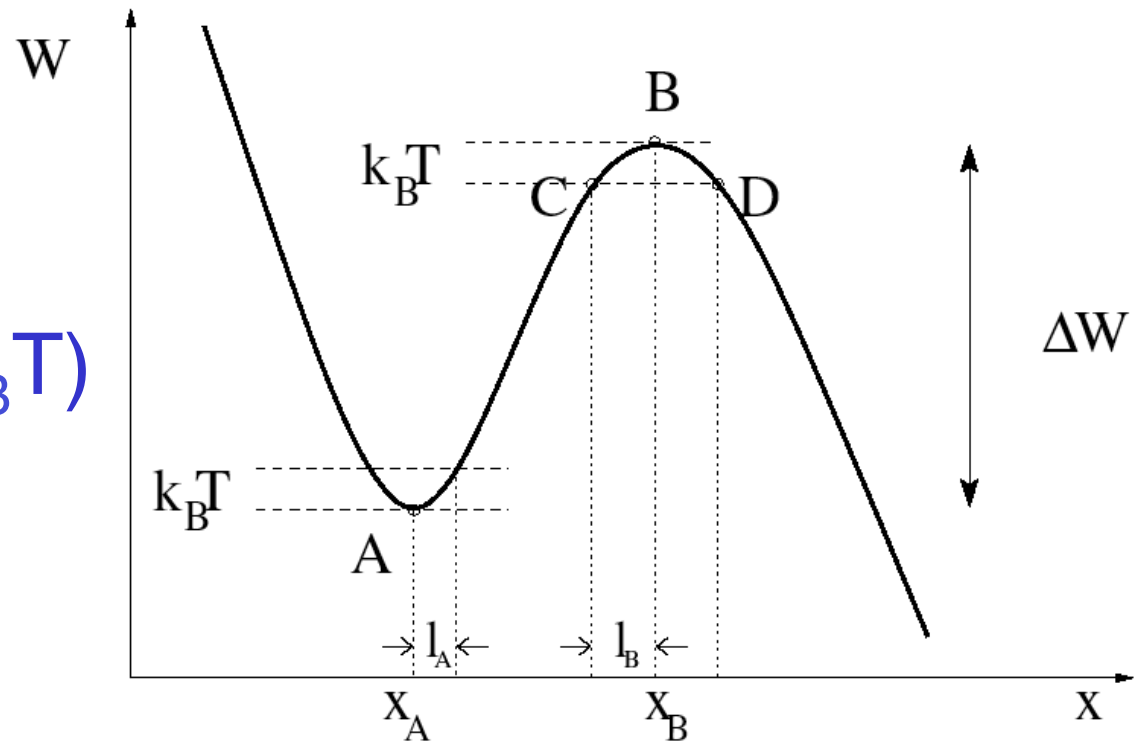
$$J = n/\tau$$

$$\tau = \tau_0 \exp(\Delta W/k_B T)$$

Kramers

$$\tau = \tau_0 \exp(\Delta W/k_B T)$$

$$\tau_0 \approx l_A l_B / D$$



Dimensionnellement ok

Dépend seulement des voisinages de  $A$  et  $B$

$$\tau_0 = 2\pi \frac{k_B T}{D} (W''(x_A) |W''(x_B)|)^{-1/2} = \pi l_A l_B / D$$