

Diffusion dans la cellule

Dans ce cours, nous discutons le mouvement diffusif d'objets dans le cytosol : protéines solubles, vésicules transportant du matériel biologique, organelles, condensats

I. Diffusion active et passive

1. Diffusion passive

Nous considérons un objet passif dans le cytoplasme qui est un fluide de viscosité η . Le mouvement de l'objet soumis à une force $\vec{F}$ suit l'équation de Langevin $\gamma \frac{d\vec{r}}{dt} = \vec{F} + \vec{\xi}(t)$

où γ est le coefficient de friction. La force de Langevin a une moyenne nulle $\langle \vec{\xi}(t) \rangle = 0$, et sa corrélation est donnée par $\langle \xi_i(t) \xi_j(t') \rangle = 2kT \gamma \delta_{ij} \delta(t-t')$. Si la force est nulle, l'objet diffuse et son déplacement quadratique moyen est $\langle r^2(t) \rangle = 6Dt$ avec un coefficient de diffusion $D = \frac{kT}{\gamma}$ (Einstein). Équilibre thermodynamique

Une manière équivalente d'étudier la diffusion est d'écrire l'équation de Fokker-Planck pour la probabilité de trouver l'objet à la position $\vec{r}$ à l'instant t :

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \nabla \cdot [D \nabla p + p \frac{\nabla U}{kT}] \quad \text{avec un potentiel externe } \vec{f} = -\nabla U$$

Si $U=0$ pour une particule partant de $\vec{r}=0$ à $t=0$, $p(\vec{r}, t) = \frac{e^{-\frac{r^2}{4Dt}}}{(4\pi Dt)^{3/2}}$

Il existe maintenant des méthodes de super résolution qui permettent de mesurer la diffusion d'objets petits dans une cellule (Dahan et al)

2. Diffusion active

Dans une cellule il y a beaucoup d'objets actifs qui ont une trajectoire ballistique à temps court et un mouvement diffusif à temps long. Les modèles classiques pour décrire ces marches aléatoires persistantes sont

- le modèle d'Orstein-Uhlenbeck dans lequel le bruit a une mémoire $\langle \vec{\xi}(t) \vec{\xi}(t') \rangle = \delta_{ij} kT \alpha \frac{e^{-|t-t'|/\tau}}{\tau}$. A temps court le mouvement est ballistique

avec une vitesse v telle que $v^2 = 3kT/m$ et à temps long, la particule diffuse avec un coefficient de diffusion $D = \frac{v^2 \tau}{3}$

- Run and tumble: la particule a une vitesse finie v qui change de direction de manière aléatoire avec un taux λ . Le coefficient de diffusion est $D = v^2 / 3\lambda$.

- Particule Brownienne active $\frac{dr}{dt} = v \vec{n}$ et $\frac{d\vec{n}}{dt} = \vec{n} \times \vec{\xi}(t)$ où le bruit de rotation est une variable aléatoire $\langle \xi_i(t) \cdot \xi_j(t') \rangle = 2kT D_r \delta(t-t') \delta_{ij}$. Le coefficient de diffusion est $D = \frac{v^2}{3D_r}$.

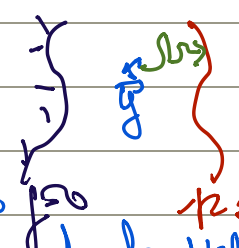
Figure 1 $\swarrow \searrow$ $v\tau$

Un exemple est donné par les bactéries qui suivent une stratégie de run and tumble **Berg et al.** Les cellules dans un tube sont un autre exemple de diffusion active.

II Temps de premier passage **Van Kampen, Bodmer, Elner et al**

Dans une cellule par exemple une réaction doit amener des protéines à l'adhésion où elles sont fonctionnelles pour se lier à un récepteur ou participer à une réaction chimique. Le temps important est le temps de premier passage qui prend la protéine pour attendre pour la première fois son site actif. Le taux de réaction est relié au temps de premier passage moyen $\bar{T}$ par $k = 1/\bar{T}$.

1. Calcul du temps de premier passage

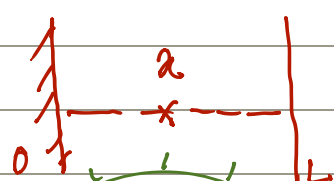
On considère une géométrie entre deux surfaces  et on cherche le temps de premier passage sur la surface droite $x=L$ d'une particule démarrant à la position x . Pour cela on cherche d'abord la probabilité de survie de la particule. Elle satisfait $s(x, t+dt) = \int dx' w(x', dt) s(x', t)$ parce que la marche n'a pas de mémoire au point partant en x' et survit à t .

$w(x', dt)$ est la probabilité de passer de x' à $x'+\delta x$ en dt . On fait ensuite un développement de Taylor des deux côtés et il apparaît des moments calculés avec w $\langle \delta x \rangle = \int dx' \delta x w(x', dt)$ et $\langle \delta x^2 \rangle = \int dx' \delta x^2 w(x', dt)$ on obtient ainsi une équation pour s qui est $s \frac{ds}{dt} = -\nabla \cdot D \nabla s + \int dx' \vec{v} s$. Trois différences avec l'équation de Fokker-Planck: -1, signe de ∇ et -2 le fait que ∇ n'est pas dans le gradient. L'opérateur agissant sur s est l'adjoint de celui agissant sur ψ . C'est une équation de Fokker-Planck rétrograde où la variable spatiale est la valeur initiale.

la probabilité que la particule n'a pas survécu ($1-s$) est la probabilité que le temps de premier passage $t(y)$ soit inférieur à t^0 . La probabilité $g(t, y)$ est donc $g(t, y) = -\frac{\partial s}{\partial t}$ et le temps de premier passage moyen est $T(y) = \int_0^{+\infty} dt t g(y, t) = + \int_0^{+\infty} s(y, t) dt$. En intégrant l'équation pour s on trouve $D \nabla^2 T(t, \vec{r}) + \vec{j} \cdot \vec{\nabla} T = -1$ avec $T=0$ sur la surface absorbante et $\vec{n} \cdot \vec{\nabla} T = 0$ sur la surface réfléchissante.

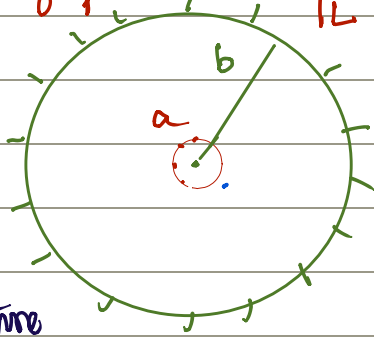
2. Exemple

- En dimension 1



$$f=0 \quad T_1(x) = \frac{L^2 - x^2}{2D}$$

En dimension 2



$$T_2(r) = \frac{a^2 \cdot r^2}{6D} + \frac{b^2}{3aD} - \frac{b^2}{3Dr}$$

$$= \frac{b^2}{3Da} \quad \text{si } a \ll r \ll b$$

$$T_{2d} = \frac{b^2}{2D} \log r/a$$

Différence 1d, 2d, 3d
(L > x)(L > z) ~ Volume

$\vec{n} \cdot \vec{\nabla} T = 0$ surface interne

En une dimension, on peut résoudre l'équation pour le temps de premier passage en présence d'un potentiel $U(x)$ $f = -du$. La solution est $T(x) = \int_x^L dy e^{u(y)/kT} \int_0^y \frac{e^{-u(z)/kT}}{D} dz$. C'est la formule de Kramers

(1940) bien connue des chimistes et peu des physiciens.

Le monde a été le résultat spectaculaire qui généralisent ce résultat. Benichou et Voituriez. Généralisant un système confiné de taille R et donnant une formule générale pour le temps de premier passage d'un point A à un point B distant de r. Si la dimension de l'espace est plus grande que 2 le temps de premier passage est proportionnel au volume du système ou elle est plus petite que 2 $T \propto (R/r)^{2-d} \frac{b^2}{D}$ (cohérent avec les formules ci-dessus) (2010) Rig Diffusion compacte ou non d=2

Majumdar et coll. calculent le temps de premier passage pour une particule ayant une statistique de renouvellement en l'absence de force en utilisant un théorème de Spence Anderson pour déduire à partir de d=1 la valeur en dimension supérieure (2020)

III Modèle de transport dans le cytoplasme Benichou et al.

Dans le cytoplasme les vésicules qui transportent les protéines alternent des périodes de diffusion et des périodes de transport le long des microtubules. Un schéma du modèle est montré sur la figure - les filaments sont des bâtons dans la direction $\vec{m}$ et comme exemple nous supposons que l'orientation est aléatoire. Les durées des phases diffusives et convectives sont des processus de Poisson de durées τ_1 (diff) = $\frac{1}{\bar{\tau}_1}$ et $\tau_2 = \frac{1}{\bar{\tau}_2}$. La cible à atteindre est dans le cytosol et doit être touchée directement par diffusion. Elle est placée au centre d'une sphère de rayon b et a une taille a . Il y a 2 temps de premier passage si le point de départ est dans le cytosol t_1 ou sur un filament t_2 . Les équations pour ces deux temps en fonction de la position $\vec{r}$ du point de départ sont

$$D \nabla^2 t_1 + \frac{1}{\bar{\tau}_1} (t_2 - t_1) = -\frac{1}{\bar{\tau}_1} \quad (\text{obtenus à partir de la probabilité de survie})$$

$$v \vec{m} \cdot \nabla t_2 + \frac{1}{\bar{\tau}_2} (t_2 - t_1) = -\frac{1}{\bar{\tau}_2}$$

Où l'on a remplacé la condition aux limites absorbante par une absorption finie sur toute la cible. On prend la limite $k \rightarrow +\infty$. On suppose que le point de la phase diffusore et pour simplifier le fait qu'on ne connaît pas la position de la cible on calcule le temps de premier passage moyen $t_m = \frac{1}{V} \int d\vec{r} t_1(\vec{r})$. Le gain dû à l'intermittence est défini par $G = k \bar{\tau}_2 a$ où $k = 1/t_m$ et $\bar{\tau}_2 a = \frac{b^3}{3Da}$.

Le résultat essentiel est que si la taille de la cible est plus grande que $a_c = \frac{6D}{v}$. Il y a des valeurs de $\bar{\tau}_1$ et $\bar{\tau}_2$ pour lesquelles G est optimal. La valeur optimale de $\bar{\tau}_2$ est $\bar{\tau}_2^{opt} \approx \frac{a}{v}$. La dépendance en $\bar{\tau}_1$ est très faible mais il y a une valeur optimale $\bar{\tau}_1^{opt} = \frac{6D}{v^2}$. C'est la valeur pour laquelle la diffusion est aussi rapide que le mouvement ballistique. La valeur de $\bar{\tau}_2$ permet de voir la cible 1 fois. Le gain de l'intermittence est $G = 0,25 \frac{a^{1/2}}{v}$ ou $\frac{a}{v^2}$.

Le valeur critique de la taille de la cible varie comme $\frac{1}{v}$ où D est le rayon de la particule. Pour une protéine solée $v = 1 \mu\text{m/s}$, on trouve $a_c = 1 \mu\text{m}$ et l'intermittence n'est pas utile. Pour une vésicule $a_c = 10 \text{ nm}$ ($a = 10 \mu\text{m}$) et l'intermittence est toujours utile. Pour de telles vésicules, le gain est de l'ordre de 10. **figures Bénichou et al.**

Une autre limitation de ce calcul un peu caricatural est qu'il oublie la réorganisation du cytosquelette. ① Vols de Lévy

IV Diffusion dans un milieu cellulaire encombré
la cellule est un milieu dense que l'on pourrait comparer à

des systèmes colloïdaux denses. Mais malgré de nombreux travaux, il n'existe pas de théorie simple sur les systèmes colloïdaux denses. (Travaux récents de O. Bénichou ou P. Iliev). La cellule est aussi un milieu plus complexe que celui de polymères et des structures membranaires.

Le coefficient d'auto-diffusion d'une solution colloïdale concentrée peut être développé en puissances de la concentration. Si les colloïdes sont des sphères dures, le calcul (qui est compliqué) donne

$$D(c) = D_0 (1 - 1,83 c + k_2 c^2)$$

Le terme d'ordre 1 est dû à Batchelor 1976. Le terme d'ordre 2 est dû à Beenack et Mazur 1983. Leur calcul implique des approximations et on trouve des résultats différents à temps courts et à temps longs (effets de cage). La valeur de k_2 dépend du modèle utilisé.

À plus forte densité on peut utiliser des modèles plus phénoménologiques.

Dans des cellules des expériences ont été faites par le groupe de M. Delannay. Leur idée est que l'encombrement dans une cellule est dû aux ribosomes qui sont très nombreux. Ils produisent dans la cellule des particules qu'ils appellent GEM. Genetically encoded multimeric particles qui sont aussi fluorescentes car elles sont liées à une GFP. On peut varier la taille des GEM entre 20 et 400 nm et modifier le nombre de ribosomes en introduisant une dose de rapamycine. C'est la protéine TORC1 qui règle le nombre de ribosomes dans la cellule.

Une augmentation importante du nombre de ribosomes n'affecte pas la diffusion de petits objets (protéines solées ou petite molécule). Mais elle affecte la diffusion de gros objets qui ne passent pas entre les trous des ribosomes. Les expériences sont faites à la fois sur des levures et sur un type cellulaire HEK 293.

Pour interpréter les résultats les auteurs utilisent la théorie de volume libre qui a été proposée pour les liquides par Dodge (et utilisée pour les nerfs). La théorie est basée sur la statistique du volume libre (taille des "trous" dans le fluide qui permet le déplacement). Elle prédit une viscosité qui varie comme $\eta = \eta_0 e^{A V_0 / V_f}$ où V_f est le volume libre par molécule et V_0 la taille d'une molécule. On peut écrire le rapport $\frac{\eta_f}{\eta} = \frac{\phi_m - \phi}{\phi}$ où ϕ est la fraction volumique et ϕ_m la fraction volumique maximale.

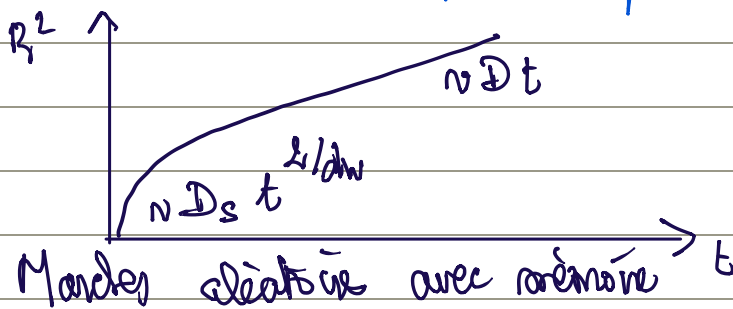
d'emplément maximal. Le coefficient de diffusion s'écrit alors $D = D_0 \tilde{e}^{\frac{A_0}{q_m - 4}}$. C'est l'équivalent des lois de Vogel-Fulcher ou Williams-Landel-Ferry pour les ions et les polymères vitreux.

Au delà de ce travail d'autres modèles sont utilisés

le cytosquelette des cellules est dans un état vitreux. Cela a été proposé par **J. Fredberg** à Harvard. Son groupe fait des mesures de rhéologie en mesurant le module complexe $G(\omega)$. Les résultats sont interprétés par un modèle appelé "Soft Glassy Material" à une dimension introduit par **J.P. Bouchaud** et appliqué à ces questions de rhéologie par **Cécile Legoux et al.**

- Diffusion fractionnaire: dans certains modèles les particules sont sous-diffusives $r^2(t) \propto t^{2\alpha}$ où $\alpha < \frac{1}{2}$ (nous verrons que la diffusion est au-delà la dimension de marche $\alpha = \frac{1}{2}$). Il y a ainsi une série de modèles pour lesquels on peut calculer cette dimension dont le modèle de polymères de Rouse et Zimm d'abord pour Rouse d'après 3 pour Zimm

la variation du déplacement quadratique moyen a l'allure suivante



Dans de nombreux cas dans les suspensions colloïdales l'exposant n'est qu'un exposant effectif qui décroît en croissant.

J. Brémont

Les effets d'encombrement sont essentiels car ils ralentissent tous les phénomènes rhéologiques! Nous les avons pris partiellement en compte par une racine η de la cellule mais ils peuvent être beaucoup plus compliqués.

Il faut aussi noter que dans la cellule il y a de très nombreux phénomènes actifs qui accélèrent les processus et s'opposent aux effets d'encombrement.

$\frac{R_g}{\text{mètre}}$ $t = r^{dw}$ et dw est bien la dimension fractale de la

l'équation de diffusion fractionnaire s'écrit

$$\frac{\partial p}{\partial t} = D \nabla^{dw} p$$

si dw est entier l'équation est bien définie, ce n'est plus le cas si

α est non entier. On peut alors penser la transformée de Fourier.

① Les théories concourant à l'intermittence pour les problèmes de réaction sont les théories qui remplacent la diffusion Brownienne par des sauts ou marches de Lévy. Le saut de Lévy est une marche aléatoire ou les pas ont une distribution très large $p(l) \sim \frac{cte}{l^{1+\beta}}$ où $\beta > 2$ à la fois $\langle l \rangle$ et $\langle l^2 \rangle$ sont bien définies et la marche aléatoire est une diffusion classique $\langle R^2 \rangle \sim Dt$. Si $1 < \beta < 2$ $\langle l \rangle$ est fini mais $\langle l^2 \rangle \rightarrow \infty$.

Pour un saut de Lévy, tous les pas ont la même durée et si $1 < \beta < 2$ la marche aléatoire est surdiffusive $\langle R^2 \rangle \sim t^{3/\beta}$ si $\beta = 2$ marche aléatoire et si $\beta = 1$ mouvement ballistique. J.P.ouchaud

Pour une marche de Lévy, la durée du pas est proportionnelle à sa longueur $\langle R^2 \rangle \sim t^{3/\beta}$. Les temps de premiers passages pour des marches ou sauts de Lévy ont été étudiés par exemple par Palyulin et al

② $1 \rightarrow (t, y) = \int_0^t g(t', y) dt'$

③ On parle de réaction intermittente

④ HEK cellules rénales embryonnaires humaines (Gjithera)