

SESSION 2012

SECOND CONCOURS  
ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE

## **CHIMIE-PHYSIQUE**

**Durée : 4 heures**

L'usage des calculatrices électroniques de poche à alimentation autonome, sans imprimante et sans document d'accompagnement, est autorisé. Cependant, une seule calculatrice à la fois est admise sur la table et le poste de travail. Aucun échange entre les candidats n'est permis.

L'énoncé comporte 15 pages.

L'épreuve comporte deux parties (chimie et physique) indépendantes

# Chimie

## Partie A : Comment réduire le taux d'erreur d'un processus biologique ?

Lors de la traduction des protéines, processus fondamental de la biologie, un ribosome produit une protéine en attachant des acides aminés un par un, formant ainsi une chaîne, dite chaîne peptidique. Le type d'acide aminé ajouté à chaque étape à la chaîne peptidique naissante est déterminé par l'information encodée par l'ARN messager (ARNm). Chacun des 20 acides aminés est encodé par un codon, une série de 3 bases nucléiques sur l'ARNm. La correspondance entre les 64 codons et les 20 acides aminés est appelée le code génétique.

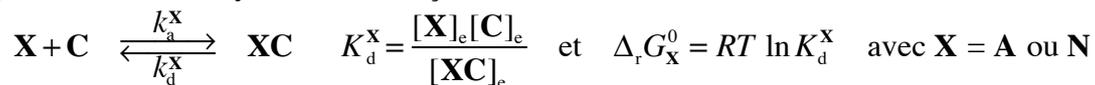
Pour faire une protéine, chaque codon doit être lu et l'acide aminé correspondant doit être apporté dans le ribosome. Chaque acide aminé arrive dans le ribosome connecté à un ARN de transfert (ARNt) spécifique. Cet ARNt possède un site de reconnaissance de 3 bases complémentaire au codon codant pour cet acide aminé. On parle d'ARNt *apparenté* lorsqu'il y a complémentarité parfaite. Cette complémentarité permet l'appariement (ou complexation) de l'ARNt *apparenté* sur un codon spécifique de l'ARNm. Il existe un ARNt *apparenté* pour chacun des codons spécifiant un acide aminé du code génétique.

La traduction communique donc l'information des codons de l'ARNm aux acides aminés de la séquence protéique. Le codon doit donc reconnaître et complexer l'ARNt *apparenté*, et ne pas complexer un ARNt *non-apparenté*. Ce processus moléculaire possède cependant un certain taux d'erreur. Un ARNt *non-apparenté* peut s'attacher au codon, conduisant à l'incorporation d'un acide aminé incorrect dans la protéine traduite et donc à une erreur de traduction. Ces erreurs de traduction apparaissent à une fréquence de  $10^{-5}$ , c'est à dire qu'un acide aminé incorrect est incorporé tous les 100 000 acides aminés. On définit également la fidélité du processus de traduction par l'inverse de ce taux d'erreur. Expérimentalement la fidélité de la traduction des protéines est donc  $10^5$ . On se propose d'expliquer dans ce problème comment une fidélité si haute est possible. Pour ce faire nous allons construire un modèle basé sur la cinétique chimique.

### I. Lecture du codon

On considère dans un premier temps le modèle simple suivant pour la complexation d'un ARNt par un codon. On considère un codon **C** sur l'ARNm dans le ribosome qui encode l'acide aminé à ajouter. Le codon **C** interagit de manière réversible avec l'ARNt *apparenté*, noté **A**, pour former le complexe **AC**. Les cellules contiennent également des ARNt différents qui portent d'autres acides aminés et qui peuvent, bien que moins affins pour le codon **C**, rentrer en compétition pour l'appariement avec le codon **C**. Par simplicité, on considère le cas d'un seul de ces ARNt, celui qui a le plus d'affinité pour **C**. Cet ARNt *non-apparenté*, noté **N**, est celui qui a la probabilité la plus grande de conduire à une reconnaissance incorrecte en s'appariant au codon **C** (formant ainsi le complexe **NC**) et conduire donc à l'incorporation d'un acide aminé incorrect. On peut considérer que la concentration de cet ARNt *non-apparenté* est environ égale à celle de l'ARNt correct.

On peut modéliser le système de la façon suivante :



où pour l'ARNt  $\mathbf{X}$  ( $\mathbf{X} = \mathbf{A}$  ou  $\mathbf{N}$ ),  $k_a^{\mathbf{X}}$  et  $k_d^{\mathbf{X}}$  sont les constantes cinétiques associées respectivement à l'association et à la dissociation du complexe  $\mathbf{XC}$ ,  $K_d^{\mathbf{X}}$  est la constante de dissociation du complexe  $\mathbf{XC}$  (l'indice « e » pour les concentrations indique qu'il s'agit des concentrations à l'équilibre) et  $\Delta_r G_{\mathbf{X}}^0$  est la variation d'enthalpie libre standard de la réaction de formation du complexe avec  $R = 8.314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$  la constante des gaz parfaits et  $T$  la température.

Le processus d'association est en général limité par la diffusion, on peut ainsi faire l'approximation qu'il n'y a pas de discrimination entre  $\mathbf{A}$  et  $\mathbf{N}$  lors de la formation du complexe et écrire  $k_a^{\mathbf{A}} = k_a^{\mathbf{N}} = k_a \approx 10^8 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$

Une façon simple d'expliquer le faible taux d'erreur lors de la traduction est de regarder la discrimination provenant de la *lecture* du codon et donc de regarder la différence de stabilité  $\Delta\Delta G = \Delta_r G_{\mathbf{A}}^0 - \Delta_r G_{\mathbf{N}}^0$  des deux complexes. Expérimentalement, on peut montrer qu'à  $37^\circ\text{C}$  la différence de stabilité engendrée par à un mauvais appariement est  $\Delta\Delta G \approx -18 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . La fidélité du processus de reconnaissance peut être évaluée par le paramètre de sélectivité intrinsèque  $s$  définit par :

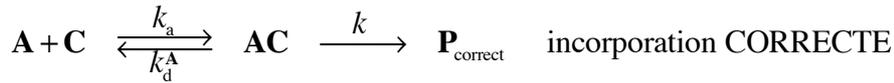
$$s = \frac{K_d^{\mathbf{N}}}{K_d^{\mathbf{A}}} > 1$$

1. Quel est le pourcentage de chance d'avoir un acide aminé incorrect dans une protéine de 1000 acides aminés ?
2. Donner l'expression de  $s$  en fonction de  $\Delta\Delta G$ . Calculer la fidélité du processus de reconnaissance. Est-ce que cette valeur permet d'expliquer la fidélité observée expérimentalement lors de la traduction ?
3. Pour l'ARNt  $\mathbf{X}$ , donner l'expression de  $d[\mathbf{XC}]/dt$ , en fonction de  $[\mathbf{X}]$ ,  $[\mathbf{XC}]$ ,  $[\mathbf{C}]$  et des constantes du problème.
4. En déduire l'expression de  $K_d^{\mathbf{X}}$  en fonction des constantes cinétiques du problème.
5. Montrer que le paramètre de sélectivité intrinsèque  $s$  peut s'écrire :

$$s = \frac{k_d^{\mathbf{N}}}{k_d^{\mathbf{A}}}$$

## II. Traduction avec une étape de lecture

On note  $k$  la constante cinétique associée au transfert de l'acide aminé porté par l'ARNt sur la chaîne peptidique naissante, c'est à dire la constante cinétique de la formation de la liaison peptidique. Etant donné que cette réaction a lieu loin du site de reconnaissance du codon, ce processus ne peut pas distinguer  $\mathbf{A}$  et  $\mathbf{N}$ . La constante  $k$  est donc la même pour les deux ARNt. On a alors :



6. On note  $R_1^{\mathbf{A}} = d[\mathbf{P}_{\text{correct}}]/dt$  la vitesse d'incorporation d'un acide aminé correct. Donner l'expression de  $R_1^{\mathbf{A}}$  en fonction de  $k$  et  $[\mathbf{AC}]$ .

7. En appliquant l'approximation des états quasi-stationnaires aux espèces intermédiaires, montrer que l'on peut écrire  $R_1^{\mathbf{A}}$  sous la forme :

$$R_1^{\mathbf{A}} = \alpha_1^{\mathbf{A}} [\mathbf{A}][\mathbf{C}]$$

avec  $\alpha_1^{\mathbf{A}}$  une constante que l'on exprimera en fonction des constantes cinétiques du problème.

8. On note de même  $R_1^{\mathbf{N}} = d[\mathbf{P}_{\text{incorrect}}]/dt$  la vitesse d'incorporation d'un acide aminé incorrect. Par analogie avec les questions 5 et 6, montrer que

$$R_1^{\mathbf{N}} = \alpha_1^{\mathbf{N}} [\mathbf{N}][\mathbf{C}]$$

avec  $\alpha_1^{\mathbf{N}}$  une constante que l'on exprimera en fonction des constantes cinétiques du problème.

9. On définit la fidélité  $A_1$  du processus de traduction par :

$$A_1 = \frac{\alpha_1^{\mathbf{A}}}{\alpha_1^{\mathbf{N}}} \quad \text{avec} \quad 1 \leq A_1 \leq A_1^{\text{max}}$$

On considère maintenant  $k$  comme une variable. Donner l'expression de  $A_1 = A_1(k)$  en faisant apparaître les paramètres intrinsèques  $k_d^{\mathbf{A}}$  et  $k_d^{\mathbf{N}}$ .

10. Donner l'expression de la fidélité maximale  $A_1^{\text{max}}$ . Quelle condition sur  $k$  doit on avoir pour atteindre  $A_1^{\text{max}}$  ? Commenter.

11. Montrer que :

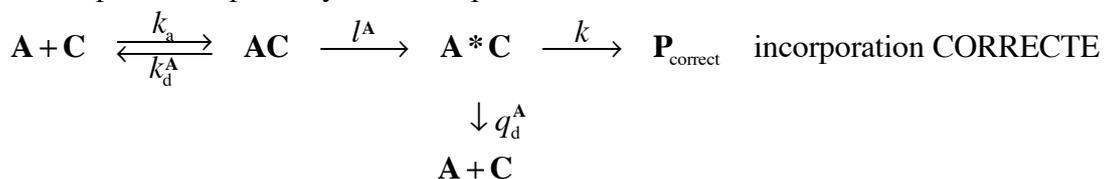
$$A_1^{\text{max}} = s^n$$

avec  $n$  un entier que l'on précisera.

12. En déduire une estimation de  $A_1^{\text{max}}$ . Commenter cette valeur par rapport à la fidélité maximale observée expérimentalement.

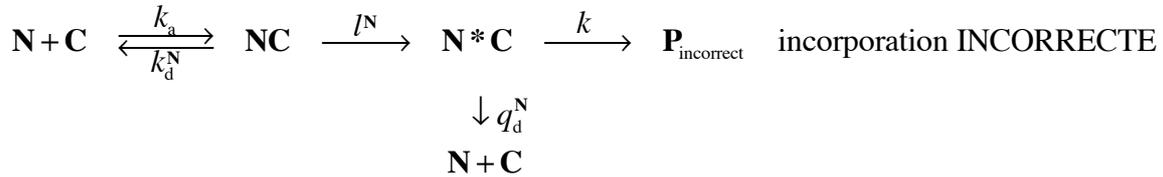
## II. Traduction avec une étape de lecture suivie d'une étape de relecture

Au processus de *lecture* que l'on vient d'étudier s'ajoute également un processus de *relecture*. En réalité, après son appariement avec  $\mathbf{C}$ ,  $\mathbf{A}$  subit une modification chimique :  $\mathbf{A}$  s'apparie à  $\mathbf{C}$  puis est convertit en  $\mathbf{A}^*$ . Cette réaction est irréversible. L'ARNt modifié  $\mathbf{A}^*$  peut soit se dissocier du codon, soit donner son acide aminé à la chaîne peptidique naissante. On peut résumer ce processus par le système d'équations suivant :



où  $l^A$  correspond à la constante cinétique associée à la conversion de  $AC$  en  $A^*C$ , et  $q_d^A$  correspond à la constante cinétique associée à la dissociation du complexe  $A^*C$ .

On peut également définir un schéma similaire pour l'ARNt *non-apparenté*  $N$ . On a alors le système suivant :



où  $l^N = l^A = l$  correspond à la constante cinétique associée à la conversion de  $NC$  en  $N^*C$ ,  $q_d^N$  correspond à la constante cinétique associée à la dissociation du complexe  $N^*C$ .

**13.** On note  $R_2^A = d[P_{\text{correct}}]/dt$  la vitesse d'incorporation d'un acide aminé correct. Donner l'expression de  $R_2^A$  en fonction de  $k$  et  $[A^*C]$ .

**14.** En appliquant l'approximation des états quasi-stationnaires aux espèces intermédiaires, montrer que l'on peut écrire  $R_2^A$  sous la forme :

$$R_2^A = \alpha_2^A [A][C]$$

avec  $\alpha_2^A$  une constante que l'on exprimera en fonction des constantes cinétiques du problème.

**15.** On note de même  $R_2^N = d[P_{\text{incorrect}}]/dt$  la vitesse d'incorporation d'un acide aminé incorrect. Par analogie avec les questions **11** et **12**, montrer que

$$R_2^N = \alpha_2^N [N][C]$$

avec  $\alpha_2^N$  une constante que l'on exprimera en fonction des constantes cinétiques du problème.

**16.** On définit la fidélité  $A_2$  du processus de traduction par :

$$A_2 = \frac{\alpha_2^A}{\alpha_2^N} \quad \text{avec} \quad 1 \leq A_2 \leq A_2^{\text{max}}$$

On considère maintenant  $k$  et  $l$  comme des variables. Donner l'expression de  $A_2 = A_2(k, l)$  en faisant apparaître les paramètres intrinsèques  $k_d^A$ ,  $k_d^N$ ,  $q_d^A$  et  $q_d^N$ .

**17.** Donner l'expression de la fidélité maximale  $A_2^{\text{max}}$  en fonction de  $k_d^A$ ,  $k_d^N$ ,  $q_d^A$  et  $q_d^N$ . Quelles conditions doivent remplir  $k$  et  $l$  pour atteindre la fidélité maximale  $A_2^{\text{max}}$ ? Commenter.

**18.** Etant donné que la dissociation des complexes  $XC$  et  $X^*C$  ( $X = A$  ou  $N$ ) fait intervenir la même interaction anticodon-codon, on peut faire l'approximation  $k_d^X = q_d^X$ . Montrer que :

$$A_2^{\text{max}} = s^n$$

avec  $n$  un entier que l'on précisera. En déduire une estimation de la fidélité maximale  $A_2^{\text{max}}$  que l'on peut atteindre dans ces conditions. Commenter cette valeur par rapport à la fidélité observée expérimentalement.

**19.** On définit les paramètres de répartition  $i = k_d^A/l$  et  $f = q_d^A/k$ . Exprimer  $A_2 = A_2(i, f)$  en faisant apparaître le paramètre de sélectivité intrinsèque  $s$ .

20. On fait l'approximation  $i = f$ . Montrer que  $A_2 = A_2(i)$  s'écrit :

$$A_2 = \left( \frac{1 + si}{1 + i} \right)^2$$

21. En prenant en compte les approximations des questions 17 et 19, déduire que l'on peut écrire la constante de vitesse de formation de la liaison peptidique  $\alpha_2^A = \alpha_2^A(A_2)$  sous la forme :

$$\alpha_2^A = k_a \left( \frac{s - \sqrt{A_2}}{s - 1} \right)^2$$

22. Quelle est la valeur maximale de la constante de formation de la liaison peptidique  $\alpha_2^A(A_2)$  ? Pour quelle valeur de fidélité  $A_2$  obtient-on la valeur maximum de  $\alpha_2^A(A_2)$  ? Interpréter.

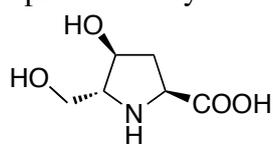
23. Donner une estimation de la constante de formation de la liaison peptidique  $\alpha_2^A$  en utilisant la fidélité observée expérimentalement. Comparer cette valeur avec la valeur maximale de  $\alpha_2^A$ . Commenter la perte de vitesse associée au gain de fidélité.

24. Proposer un moyen d'augmenter la fidélité de la traduction sans modifier la vitesse de la réaction de formation de la liaison peptidique.

\*\*\*\*\*

### Partie B : Synthèse de la (-)-Bulgecinine

La Bulgecine C est un antibiotique puissant trouvé dans des cultures de *Pseudomonas acidophila*, *Pseudomonas mesoacidophila* et *chromobacterium violaceum*. La Bulgecine C est un glucoside substitué de la (-)-bulgecinine ou (-)-4-hydroxy-5-hydroxyméthylproline (composé **1** ci-dessous). Ce problème présente la synthèse de la (-)-bulgecinine.

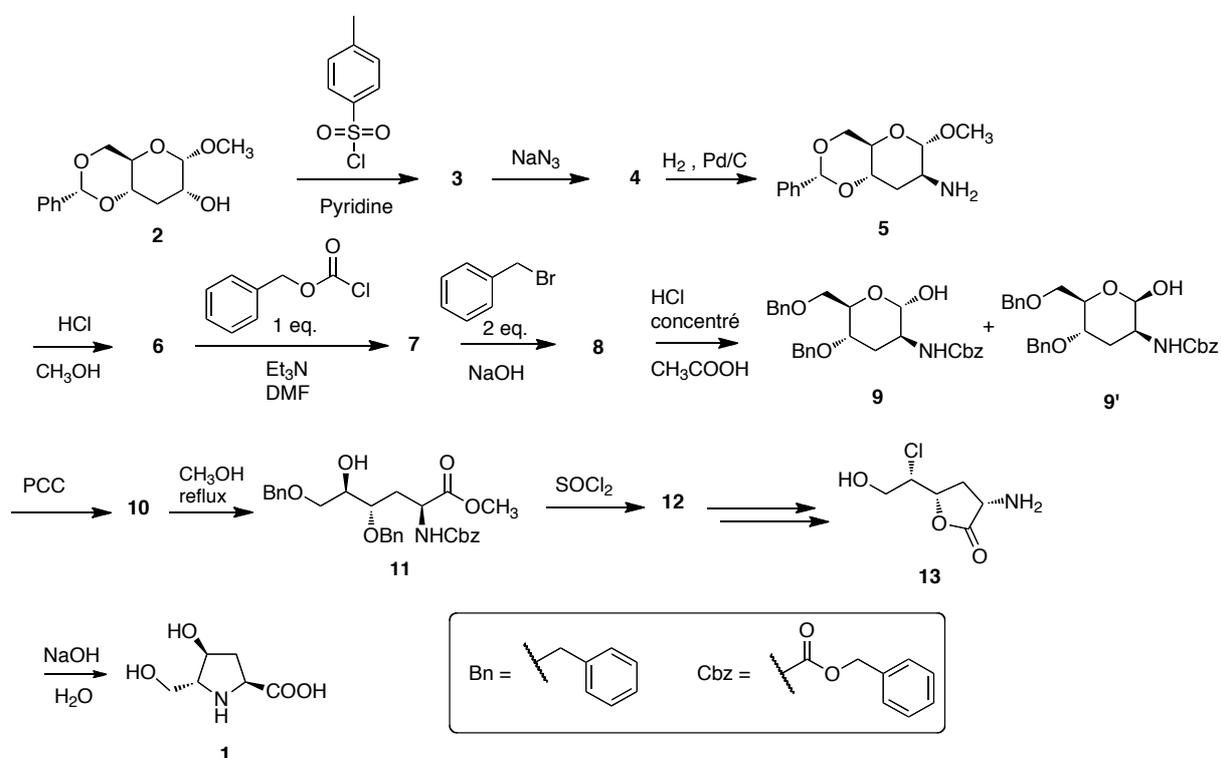


**1**

(-)-Bulgecinine

La (-)-bulgecinine **1** est synthétisée à partir du précurseur **2** dérivé du D-Glucose comme précurseur chiral (voir figure page suivante). Le composé **2** réagit dans un premier temps avec un équivalent de chlorure de paratoluènesulfonyle dans la pyridine pour conduire au composé **3**. Le composé **3** est mis en présence d'azoture de sodium de formule  $\text{NaN}_3$  pour conduire au composé **4** de formule brut  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ . Le composé **4** est réduit en amine **5** par hydrogénation catalytique en présence de dihydrogène et de palladium sur charbon. Le composé **5** est mis en présence d'acide chlorhydrique dans le méthanol pour conduire au composé cyclique **6** de formule brut  $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_4$ . Le composé **6** réagit dans un premier temps avec un équivalent de chlorure de *N*-benzyloxycarbonyl (noté Cbz-Cl) en présence de

triéthylamine dans le diméthylformamide (DMF) pour conduire au composé **7** de formule brut  $C_{15}H_{21}NO_6$ . Le spectre infrarouge du composé **7** montre une bande d'absorption intense à  $1660\text{ cm}^{-1}$  en infrarouge. Le composé **7** réagit ensuite avec deux équivalent de bromure de benzyle (noté Bn-Br) en présence d'hydroxyde de sodium dans le DMF pour conduire au composé **8** de formule brut  $C_{29}H_{33}NO_6$ . Le composé **8** est ensuite hydrolysé en présence d'acide chlorhydrique concentré et d'acide acétique pour donner un mélange non séparable de deux stéréoisomères **9** et **9'**. Le mélange est ensuite oxydé en présence de chlorochromate de pyridinium (PCC) pour conduire à la lactone **10** de formule brut  $C_{28}H_{29}NO_6$ . Le spectre IR de la lactone **10** montre deux bandes d'absorption intenses à  $1665\text{ cm}^{-1}$  et  $1750\text{ cm}^{-1}$ . Ce composé est ensuite chauffé à reflux dans le méthanol pour conduire au composé **11**. Le composé **11** réagit ensuite avec le chlorure de thionyle  $SOCl_2$  pour conduire au composé **12**. Ce dernier subit une étape de déprotection suivie d'une réaction intramoléculaire pour conduire au composé **13**. La (-)-bulgecinine **1** est enfin obtenue par réaction du composé **13** dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.



25. Donner la configuration absolue des centres stéréogènes de la (-)-Bulgecinine.
26. Donner la structure de la (+)-Bulgecinine.
27. Rappeler la structure cyclique du D-glucose.
28. Donner la structure du composé **3** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation. Quel est le nom de la fonction ainsi formée ?
29. L'anion azoture  $N_3^-$  est linéaire. Donner sa structure en représentation de Lewis, ainsi que ses différentes formes mésomères limites. En déduire le centre nucléophile.

- 30.** Donner la structure du composé **4** en précisant sa stéréochimie et le mécanisme de sa formation. Quel est le nom de cette réaction ? Y a-t-il rétention ou inversion de configuration ?
- 31.** Donner la structure du composé cyclique **6**, ainsi que le mécanisme de la réaction. Quel est le produit secondaire formé lors de la réaction ?
- 32.** Identifier les groupements nucléophiles présents dans le composé **6**. Lequel est le plus nucléophile ?
- 33.** Le chlorure de *N*-benzyloxycarbonyl réagit comme un chlorure d'acyle classique. Donner la structure du composé **7** ainsi que le mécanisme de sa formation. Quel est le rôle de la triéthylamine ? Justifier.
- 34.** Attribuer les signaux observés en IR pour le composé **7**.
- 35.** Donner la structure du composé **8**, ainsi que l'équation de réaction de la transformation de **7** en **8**.
- 36.** Donner le mécanisme de formation des deux stéréoisomères **9** et **9'**. Quelle relation de stéréochimie existe entre les composés **9** et **9'**?
- 37.** Donner la structure du composé **10**.
- 38.** Attribuer les signaux observés en IR pour le composé **10**.
- 39.** Donner le mécanisme de la réaction de formation du composé **11**.
- 40.** Donner la structure du composé **12** en précisant sa stéréochimie. Cette réaction est-elle stéréosélective ? stéréospécifique ? Justifier.
- 41.** Proposer un mécanisme pour la transformation de **13** en (-)-Bulgecinine. Justifier la stéréochimie du centre stéréogène formé.
- 42.** Cette synthèse de la (-)-Bulgecinine est-elle stéréosélective ? stéréospécifique ? Justifier.

\*\*\*\*\* FIN DE LA PARTIE DE CHIMIE \*\*\*\*\*

# Physique

L'annexe en page 15 contient des informations, des données numériques et des rappels mathématiques sur les équations différentielles utiles pour la résolution de ce problème. Les résultats numériques seront donnés en précisant les unités. On utilisera les unités du système international (USI).

## I. Modèle simple du déplacement d'un objet biologique.

Une protéine ou une cellule se déplaçant à la vitesse  $\vec{v} = v\vec{u}_x$  dans un liquide visqueux subit une force de frottement fluide due à la viscosité du milieu qui varie linéairement avec la vitesse. On peut modéliser un tel système par objet ponctuel de masse  $m$  accroché à un piston de constante de frottement  $\gamma$ . La force exercée par le piston sur l'objet modélise la force de frottement fluide  $\vec{F}_d = -\gamma\vec{v}$  que subit l'objet lors de son déplacement dans le liquide visqueux. Les protéines et les cellules étant des objets très petits les forces gravitationnelles sont négligeables.

On suppose qu'initialement l'objet de masse  $m$  est immobile et qu'à l'instant  $t = 0$  une force constante  $\vec{F} = F\vec{u}_x$  est appliquée conduisant au déplacement de l'objet à la vitesse  $\vec{v} = v\vec{u}_x$ .



1. Pour une sphère de rayon  $r$  se déplaçant dans un liquide de viscosité  $\eta$ , la constante de frottement est  $\gamma = 6\pi\eta r$ . Donner une estimation de la force de frottement agissant sur une protéine sphérique de diamètre 6 nm se déplaçant dans l'eau à la vitesse de 8 m/s. La viscosité de l'eau  $\eta = 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}^{-1}$ .
2. Comparer cette valeur avec celle du poids d'une protéine de 100 kDa soumis au champ gravitationnel terrestre. Commenter l'approximation qui néglige les forces gravitationnelles.
3. Faire le bilan des forces s'appliquant sur l'objet ponctuel de masse  $m$ .
4. En déduire l'équation différentielle du mouvement vérifiée par  $v$ .
5. Quelle est la vitesse stationnaire terminale  $v(\infty)$  de l'objet ?
6. Montrer que l'évolution temporelle de  $v$  la vitesse de l'objet est décrite par l'équation suivante avec la constante de temps  $\tau$  que l'on écrira en fonction des constantes du problème.

$$v(t) = v(\infty) \left[ 1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \right]$$

7. Dessiner l'allure de l'évolution temporelle de  $v$ .

8. Une bactérie telle que *E. coli* utilise des moteurs moléculaires actionnant des flagelles pour se déplacer. Ces moteurs permettent à une bactérie de se déplacer à environ  $25 \mu\text{m/s}$ . Quelle est la force que doit générer ces moteurs pour pouvoir déplacer une bactérie, sachant que dans le cas d'une bactérie la constante de frottement  $\gamma$  est  $20 \text{ nN}\cdot\text{s/m}$  ?

On considère maintenant une bactérie se déplaçant à la vitesse initiale  $v(0) = 25 \mu\text{m/s}$  suivant l'axe des  $x$  et dont les moteurs s'arrêtent brutalement à l'instant  $t = 0$ .

9. Écrire l'équation différentielle du mouvement vérifiée par  $v$  dans ce cas.

10. En déduire l'expression de  $v(t)$  en fonction de la vitesse initiale  $v(0)$ , et des constantes du problème.

11. Dessiner l'allure de l'évolution temporelle de la vitesse  $v$  dans ce cas.

12. Montrer que la distance parcourue par la bactérie avant de s'arrêter peut s'écrire sous la forme :

$$x = v(0) \cdot \tau$$

13. Calculer la distance parcourue par une bactérie sphérique de  $1 \mu\text{m}$  de rayon et de densité  $\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$  une fois que ces moteurs s'arrêtent. On prendra de nouveau  $20 \text{ nN}\cdot\text{s/m}$  pour le coefficient de frottement de la bactérie dans l'eau. Commenter cette valeur par rapport à une taille caractéristique que vous jugerez pertinente.

## II. Modèle simple de la déformation d'un objet biologique viscoélastique.

Une protéine est un objet flexible (ou viscoélastique) capable d'adopter différentes conformations. Une protéine qui subit un changement conformationnel important dans un liquide dû à une force  $\vec{F} = F\vec{u}_x$  peut être modélisée par un objet ponctuel de masse  $m$  (symbolisé par le point sur le schéma ci-dessous) relié à un ressort de constante de raideur  $\kappa$  en parallèle avec un piston de constante de frottement  $\gamma$ . Le ressort modélise la raideur de la protéine et le piston les forces de frottement fluide. On considère dans cette partie que la masse de la protéine  $m$  est nulle ( $m = 0$ ).

Le ressort est au repos à l'instant  $t = 0$ . On applique une force constante  $\vec{F} = F\vec{u}_x$  conduisant à l'élongation  $x$ .



14. Rappeler l'expression de la force exercée par le ressort sur l'objet ponctuel.

15. Faire le bilan des forces s'appliquant sur la masse  $m$ . En déduire l'équation différentielle vérifiée par  $x$ .

16. Quelle est la longueur d'élongation  $x(\infty)$  à l'état stationnaire ?

17. Montrer que l'élongation du ressort dans ce cas est décrit par l'équation suivante avec la constante de temps  $\tau'$  exprimée en fonction des constantes du problème:

$$x(t) = x(\infty) \left[ 1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau'}\right) \right]$$

18. Dessiner l'allure de l'évolution temporelle de  $x$ .

On suppose maintenant que la protéine est maintenue dans une conformation étirée par une contrainte, par exemple, un « crochet interne ». Un modèle mécanique pour cet arrangement est un ressort en parallèle avec un piston et un crochet. Supposons maintenant que la contrainte est soudainement relâchée.

19. Ecrire l'expression de  $x(t)$ . On fera apparaître l'élongation initiale  $x(0)$  et la constante  $\tau'$ .

20. La constante  $\tau'$  est appelé temps de relaxation et donne l'ordre de grandeur de la durée nécessaire à la protéine pour atteindre sa conformation d'équilibre. Sachant que pour une protéine globulaire de 100 kDa, la constante de frottement  $\gamma$  vaut 60 pN.s/m et que l'élément élastique à une raideur  $\kappa$  de 4 pN/nm, estimer le temps nécessaire à la protéine pour relaxer dans son état de repos.

### III. Modèle complet de la déformation d'un objet biologique viscoélastique

On considère maintenant le cas décrit dans la partie II mais cette fois-ci sans négliger la masse de la protéine. Une protéine est modélisée par un objet ponctuel de masse  $m$  relié à un ressort de constante de raideur  $\kappa = 4$  pN/nm en parallèle avec un piston de constante de frottement  $\gamma = 60$  pN.s/m. À l'instant  $t = 0$ , la masse immobile ( $v(0) = 0$ ) est soumise à une force  $\vec{F} = F\vec{u}_x$  conduisant au déplacement  $x$ .



21. Écrire l'équation différentielle vérifiée par  $x$ .

22. Montrer que dans le cas d'une protéine de masse  $m = 160 \times 10^{-24}$  kg, on peut écrire  $x(t)$  sous la forme :

$$x(t) = x(\infty) \left[ 1 - \frac{\tau_1}{\tau_1 - \tau_2} \exp\left(-\frac{t}{\tau_1}\right) + \frac{\tau_2}{\tau_1 - \tau_2} \exp\left(-\frac{t}{\tau_2}\right) \right]$$

où  $\tau_1 = \frac{2m}{\gamma + \sqrt{\gamma^2 - 4m\kappa}}$  et  $\tau_2 = \frac{2m}{\gamma - \sqrt{\gamma^2 - 4m\kappa}}$ . On exprimera le déplacement à l'état stationnaire  $x(\infty)$  en fonction des constantes du problème.

23. Dessiner l'allure de l'évolution temporelle de  $x$ .

24. Quel est dans ce cas le signe de  $\gamma v - ma$  ? Quelles forces dominent entre les forces d'inertie et les forces visqueuses ?

25. Rappeler l'expression du travail  $w$  d'une force  $F$  pour un déplacement  $x$ .

26. Montrer que dans le cas ci-dessus on peut écrire :

$$w = q + e + u$$

avec  $u = \frac{1}{2}\kappa x^2$  l'énergie potentielle du ressort ;  $e = \frac{1}{2}mv^2$  l'énergie cinétique de la masse  $m$  ;  $q = \int_0^t \gamma v(t')^2 dt'$  la chaleur dissipée lors du mouvement. Que signifie cette égalité ?

#### IV. Agitation thermique et diffusion

Aux forces mécaniques discutées ci-dessus agissant sur les protéines et les cellules s'ajoutent des *forces thermiques* issues de la collision avec l'eau et les autres molécules dans le fluide. Pendant chaque courte collision, le changement de quantité de mouvement des molécules de fluide induit une force spontanée sur l'objet frappé. Ces forces de collision sont appelées forces thermiques car leur amplitude est proportionnelle à la température du fluide. Le mouvement résultant est appelé *mouvement thermique*. Etant donné que ces forces sont dirigées de manière aléatoire, le mouvement est caractérisé par de fréquents changements de direction et est appelé *diffusion*. La diffusion d'une particule libre est également appelée *mouvement Brownien*.

La diffusion est une forme de mouvement aléatoire qui est caractérisée par de fréquents et abrupts changements de direction. Le caractère aléatoire est le résultat de collisions avec les molécules du milieu, qui elles-mêmes se déplacent de manière aléatoire. La conséquence du mouvement aléatoire des molécules est qu'en moyenne les molécules ont tendance à se déplacer des régions de hautes concentrations vers les régions de basses concentrations. On peut ainsi montrer que, dans un système unidimensionnel, le flux de particule  $J_{\text{diffusion}}(x)$ , défini comme le nombre de molécules traversant une surface par unités de temps et de surface, est proportionnelle au gradient de concentration  $dc/dx$  et vérifie l'équation suivante :

$$J_{\text{diffusion}}(x) = -D \frac{dc}{dx}(x)$$

avec  $c(x)$  la concentration de molécules à la position  $x$  (en molécules/m<sup>3</sup>) et  $D$  le coefficient de diffusion de la particule.

Dans un système unidimensionnel, la redistribution d'une distribution non uniforme de particules au cours du temps est caractérisée par l'équation suivante :

$$\frac{\partial c}{\partial t}(x,t) = -\frac{\partial J_{\text{diffusion}}}{\partial x}(x,t)$$

On définit la densité de probabilité  $p(x)$  de trouver une particule à la position  $x$  par :

$$p(x) = \frac{c(x)}{N}$$

avec  $N$  la concentration totale de molécules.

La densité de probabilité  $p(x)$  vérifie la condition d'unité  $\int_x p(x) dx = 1$ .

On définit également le flux de densité de probabilité par :

$$j_{\text{diffusion}}(x) = \frac{J_{\text{diffusion}}(x)}{N}$$

On considère une particule se déplaçant dans un fluide avec un coefficient de frottement  $\gamma$  et un coefficient de diffusion  $D$ . Une force externe  $F(x)$  agissant sur la particule diffusante cause sa dérive à la vitesse stationnaire  $v_{\text{dérive}}(x)$ . Un flux additionnel  $J_{\text{dérive}}(x) = v_{\text{dérive}}(x) \cdot c(x)$  s'ajoute alors au flux  $J_{\text{diffusion}}(x)$  résultant de la diffusion.

**27.** Donner, en justifiant par une analyse dimensionnelle, les unités du coefficient de diffusion  $D$ .

**28.** Écrire  $v_{\text{dérive}}(x)$  en fonction de  $F(x)$  et des constantes du problème.

**29.** En déduire l'expression du flux global de densité de probabilité  $j(x) = j_{\text{diffusion}}(x) + j_{\text{dérive}}(x)$  (avec  $j_{\text{dérive}}(x) = J_{\text{dérive}}(x)/N$ ) en fonction de  $D$ ,  $\gamma$ ,  $F(x)$  et  $p(x)$ .

**30.** Montrer qu'à l'état stationnaire en présence d'une force  $F(x)$ , la densité de probabilité  $p(x)$  vérifie l'équation :

$$\frac{\partial p}{\partial x}(x) - \frac{F(x)}{E} p(x) = -\frac{j_0}{D}$$

avec  $E$  une constante que l'on explicitera en fonction des constantes du problème et  $j_0$  le flux de densité de probabilité à l'état stationnaire.

**31.** Montrer qu'à l'état stationnaire, la densité de probabilité peut s'écrire sous la forme :

$$p(x) = \left\{ A - \frac{j_0}{D} B(x) \right\} \exp \left[ -\frac{U(x)}{E} \right]$$

où  $A$  est une constante,  $B(x)$  est une fonction de  $x$  vérifiant  $dB/dx = \exp[U(x)/E]$ ,  $U(x)$  est l'énergie potentielle d'une particule à la position  $x$  associée à la force  $F(x)$  définie par  $F(x) = -dU(x)/dx$ .

**32.** A l'état stationnaire, la densité de probabilité suit la loi de Boltzmann qui stipule que :

$$p(x) = \frac{1}{Z} \exp \left[ -\frac{U(x)}{kT} \right]$$

où  $1/Z$  est une constante permettant de satisfaire la condition d'unité,  $k$  est la constante de Boltzmann et  $T$  est la température. Déduire les conditions permettant de mettre en accord les deux expressions de  $p(x)$  données dans les questions **32** et **33**.

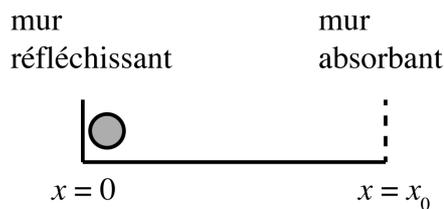
**33.** En déduire (i) la valeur du flux de densité de probabilité à l'état stationnaire  $j_0$  et (ii) l'expression du coefficient de diffusion  $D$  en fonction de  $k$ ,  $T$  et  $\gamma$ .

**34.** En s'aidant de la formule de la constante de frottement  $\gamma$  donnée à la question **1**, expliquer comment varie le coefficient de diffusion d'une particule en fonction de sa taille et en fonction de la viscosité  $\eta$  du milieu.

**35.** Un ion  $\text{Na}^+$  a un coefficient de diffusion  $D_{\text{Na}}$  de  $1.33 \times 10^{-9}$  USI à  $25^\circ\text{C}$ . Quel est le rayon apparent de l'ion  $\text{Na}^+$ ? On prendra  $\eta = 0.89$  mPa.s et  $kT = 4.12 \times 10^{-21}$  J.

On considère une boîte unidimensionnelle dans laquelle est positionné un mur réfléchissant à  $x = 0$  et un mur absorbant à  $x = x_0$ . Par définition,  $p(x_0) = 0$ . On place une molécule à  $x = 0$ . On définit le temps de premier passage  $t_0$  comme le temps moyen nécessaire à une particule relâchée en  $x = 0$  pour parcourir la distance  $x_0$ . Une façon de calculer le temps de premier passage est d'imaginer qu'il y a beaucoup de molécules dans la boîte, et que chaque fois qu'une molécule touche le mur absorbant elle est instantanément remplacée à l'origine. Au bout d'un moment, la distribution des molécules atteint un état stationnaire et on peut montrer que dans ce cas le temps de premier passage  $t_0$  peut s'écrire :

$$t_0 = \frac{1}{j(x_0)}$$



**36.** Montrer qu'à l'état stationnaire en l'absence de force externe :

$$p(x) = -\frac{2x}{x_0^2} + \frac{2}{x_0}$$

**37.** En déduire l'expression de  $t_0$  en fonction de  $x_0$  et  $D$ .

**38.** Une solution générale pour le temps de premier passage  $t_0$  en présence d'une force externe  $F(x)$  est donnée par l'équation suivante :

$$t_0 = \frac{1}{D} \int_0^{x_0} \exp\left[-\frac{U(x)}{kT}\right] \left\{ \int_x^{x_0} \exp\left[\frac{U(y)}{kT}\right] dy \right\} dx$$

Montrer que l'expression du temps de premier passage  $t_0$  lorsque l'on applique une force  $F(x) = F$  constante s'écrit :

$$t_0 = \left(\frac{1}{D}\right) \left(\frac{kT}{F}\right)^2 \left\{ \exp\left(-\frac{Fx_0}{kT}\right) - 1 + \frac{Fx_0}{kT} \right\}$$

**39.** On considère une protéine de coefficient de diffusion  $67 \times 10^{-12}$  USI. Combien de temps mettra-t-elle pour parcourir 40 nm en l'absence de force externe ?

**40.** On suppose maintenant une force  $F = 1$  pN. Combien de temps mettra la protéine pour parcourir 40 nm si elle se déplace dans le sens de la force ? Combien de temps mettra la protéine pour parcourir 40 nm si elle se déplace dans le sens inverse de la force ? On prendra  $kT = 4.12 \times 10^{-21}$  J. Commenter.

\*\*\*\*\* FIN DE LA PARTIE DE PHYSIQUE \*\*\*\*\*

FIN DE L'ÉPREUVE

# Annexes : quelques rappels

## Unités

On caractérise la taille des protéines par leur masse molaire exprimée en dalton (Da). 1 Da = 1 g/mol

## Constantes

Nombre d'Avogadro  $N_A = 6.02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

L'accélération due au champ gravitationnel terrestre  $g_T$  est  $9.8 \text{ m.s}^{-2}$

Viscosité de l'eau  $\eta = 10^{-3} \text{ Pa.s}^{-1}$

## Rappels mathématiques sur les équations différentielles

- Une équation différentielle du premier ordre à coefficient constant du type :

$$a \frac{dx}{dt} + bx = c$$

avec a, b, c constantes, a pour solution :

$$x(t) = A \exp\left(-\frac{b}{a}t\right) + \frac{c}{b}$$

où A est une constante à déterminer en fonction des conditions initiales.

- Une équation différentielle du second ordre de type :

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \omega_0^2 x = C$$

avec  $\omega_0$  et C constantes, a pour solution

$$x(t) = A \cos(\omega_0 t + \varphi) + \frac{C}{\omega_0^2}$$

où A et  $\varphi$  sont des constantes à déterminer en fonction des conditions initiales.

- Une équation différentielle du second ordre de type :

$$\frac{d^2x}{dt^2} + 2\lambda \frac{dx}{dt} + \omega_0^2 x = y$$

avec  $\lambda$ ,  $\omega_0$  et y constantes, a pour solutions les équations  $x'(t) = x_0 + x(t)$ , où  $x_0$  est une solution particulière de l'équation et  $x(t)$  est une solution générale de l'équation homogène associée :

$$\frac{d^2x}{dt^2} + 2\lambda \frac{dx}{dt} + \omega_0^2 x = 0$$

L'équation homogène associée possède suivant le signe de  $\lambda^2 - \omega_0^2$  les solutions suivantes :

- si  $\lambda^2 > \omega_0^2$ ,  $x(t) = \exp(-\lambda t) [A \exp(\alpha t) + B \exp(-\alpha t)]$  avec  $\alpha = \sqrt{\lambda^2 - \omega_0^2}$
- si  $\lambda^2 = \omega_0^2$ ,  $x(t) = \exp(-\lambda t) (At + B)$
- si  $\lambda^2 < \omega_0^2$ ,  $x(t) = \exp(-\lambda t) [A \cos(\omega t) + B \sin(\omega t)]$  avec  $\omega = \sqrt{\omega_0^2 - \lambda^2}$

où A et B sont des constantes à déterminer en fonction des conditions initiales.