

SESSION 2011

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) indépendante

# Chimie

La partie de chimie contient deux parties indépendantes.

## Partie I. La dénaturation des protéines

Les protéines sont des polymères d'acides  $\alpha$ -aminés. Les protéines sont synthétisées par les ribosomes capables de lire l'information encodée dans la séquence d'un ARN messager et d'assembler la combinaison d'acides  $\alpha$ -aminés requise selon le code génétique. La chaîne protéique nouvellement synthétisée se replie pour adopter une structure tridimensionnelle, que l'on appelle également structure native. La forme native d'une protéine définit la façon dont elle interagit avec son environnement. Lorsqu'une protéine est dénaturée, les structures secondaires et tertiaires sont altérées ; cependant les liaisons peptidiques de la chaîne primaire qui relient les acides  $\alpha$ -aminés entre eux restent intactes : le processus de dénaturation est un processus intramoléculaire.

Le but principal de l'étude de la dénaturation et du repliement d'une protéine est de comprendre en détails les principes qui dictent la formation d'une structure native, en particulier le mécanisme par lequel le repliement se passe. Une étude précise de la cinétique du processus de dénaturation ou de repliement permet de discriminer un mécanisme parmi les différents mécanismes possibles et d'obtenir ainsi des informations sur le processus de repliement et sur la structure de la protéine.

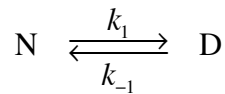
### A. Un peu de chimie des protéines

1. Donner la formule développée d'un acide  $\alpha$ -aminé de configuration L. On notera  $R_{AA}$  le groupement de la chaîne latérale et on prendra soin d'indiquer la stéréochimie des éventuels centres asymétriques.
2. Donner l'équation bilan de formation d'un dipeptide obtenu à partir de deux acides  $\alpha$ -aminés.
3. Par analogie avec l'hydrolyse d'un ester, donner les mécanismes d'hydrolyse d'un dipeptide catalysé (a) par un acide et (b) par une base.
4. Quelles sont les forces impliquées dans la cohésion de la forme native d'une protéine ?
5. Quel agent dénaturant (chimique ou physique) peut entraîner la dénaturation d'une protéine ? Donner un exemple de dénaturation d'une protéine rencontré dans la vie quotidienne.
6. Quel est l'effet de la dénaturation sur l'activité d'une protéine ?

### B. Étude cinétique de la dénaturation d'une protéine : modèle à deux états

La transition réversible entre l'état natif N et l'état dénaturé D d'une petite protéine globulaire peut être modélisée comme un processus à deux états : dans ce cas particulier, des états autres que N et D ne sont jamais présents en quantité significative au cours de la réaction. On peut

ainsi modéliser le processus de dénaturation par un modèle simple à deux états où N et D sont en équilibre. On note  $k_1$  la constante de vitesse associée à l'étape de dénaturation ( $N \rightarrow D$ ) et  $k_{-1}$  la constante de vitesse associée à l'étape de renaturation ( $D \rightarrow N$ ).



On suppose qu'initialement seul l'état N (ou l'état D) est présent. La protéine est soumise à un ajout de dénaturant conduisant à la dénaturation (ou au repliement) de la protéine et à un mélange des espèces N et D. On note  $f_N$  et  $f_D$  les fractions molaires des espèces N et D au temps  $t$  telles que :

$$f_N = \frac{[N]}{[N] + [D]} \quad \text{et} \quad f_D = \frac{[D]}{[N] + [D]}$$

7. Exprimer l'équation de vitesse  $v = -d[N]/dt$  pour cette réaction. En déduire l'expression de  $-df_N/dt$  en fonction de  $k_1, k_{-1}, f_N$  et  $f_D$ .
8. On note  $f_{NE}$  et  $f_{DE}$  les fractions molaires à l'équilibre respectivement de l'espèce N et de l'espèce D. Quelle relation relie la constante de dénaturation  $K = f_{DE}/f_{NE}$  à  $k_1$  et  $k_{-1}$  ?
9. On note  $f_N = f_{NE} + \Delta f_N$  et  $f_D = f_{DE} + \Delta f_D$ , où  $\Delta f_N$  et  $\Delta f_D$  représentent les déviations par rapport aux valeurs à l'équilibre. Exprimer  $-d\Delta f_N/dt$  en fonction de  $k_1, k_{-1}$  et  $\Delta f_N$ .
10. En déduire l'expression de  $\Delta f_N$  en fonction du temps  $t$ . On notera  $\Delta f_N^0 = \Delta f_N(0)$  et on fera apparaître le temps de relaxation  $\tau = 1/(k_1 + k_{-1})$ . On explicitera l'expression de  $\Delta f_N^0$  dans le cas d'un processus de dénaturation ( $f_N(0) = 1$ ).

Expérimentalement, on suit la réaction de dénaturation d'une solution de protéine par spectroscopie UV-visible. On observe la variation au cours du temps du coefficient d'extinction molaire  $\epsilon$  de la solution de protéine à 280 nm. Les espèces N et D d'une protéine ont des coefficients d'extinction molaires différents. On note ces constantes respectivement  $\epsilon_N$  pour l'espèce N et  $\epsilon_D$  pour l'espèce D.

11. Quel domaine de longueurs d'onde est étudié en spectroscopie UV-visible ?
12. Décrire sommairement le fonctionnement d'un appareil de spectroscopie UV-visible. Quelle est la grandeur physique effectivement mesurée par un tel appareil lors de l'enregistrement d'un spectre ?
13. On note  $A$  l'absorbance de la solution étudiée. Rappeler la définition de cette quantité. Enoncer la loi de Beer-Lambert qui relie l'absorbance  $A$  au coefficient d'extinction molaire  $\epsilon$  en précisant les noms et les unités des quantités qui y apparaissent.
14. Quels sont les acides aminés qui contribuent de manière significative au coefficient d'extinction molaire d'une protéine à 280 nm ? Justifier.
15. Expliquer pourquoi les états N et D d'une protéine ont dans la plupart des cas des coefficients d'extinction molaires différents.
16. Ecrire  $\epsilon$  en fonction de  $\epsilon_N$  et  $\epsilon_D$ .

**17.** On note  $\Delta\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_E$ , où  $\varepsilon_E$  est la valeur de  $\varepsilon$  à l'équilibre. Déterminer l'expression de  $\Delta\varepsilon$  en fonction du temps  $t$ . On fera apparaître dans cette expression la valeur initiale  $\Delta\varepsilon_0 = \Delta\varepsilon(0)$  et le temps de relaxation  $\tau = 1/(k_1 + k_{-1})$  caractéristique du processus. On donnera l'expression de  $\Delta\varepsilon_0$  en fonction de  $\Delta f_N^0$ ,  $\varepsilon_N$  et  $\varepsilon_D$ .

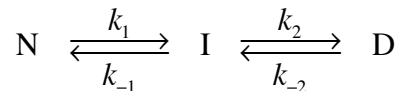
**18.** Tracer l'allure des fonctions  $\varepsilon = g(t)$  et  $\ln(\Delta\varepsilon/\Delta\varepsilon_0) = h(t)$  pour la dénaturation ( $f_N(0) = 1$ ) et pour la renaturation ( $f_N(0) = 0$ ). On supposera  $\varepsilon_N < \varepsilon_D$ . Pour la courbe de  $\varepsilon = g(t)$ , on indiquera  $\varepsilon_N$ ,  $\varepsilon_D$  et  $\varepsilon_E$  sur le graphe (on choisira  $\varepsilon_E$  de manière arbitraire). On indiquera dans chaque cas comment déterminer graphiquement la valeur de  $\tau$ . Quel graphique est le plus approprié pour déterminer  $\tau$  ?

**19.** Donner les expressions de  $k_1$  et de  $k_{-1}$  en fonction du temps de relaxation  $\tau$  et de la constante d'équilibre de dénaturation  $K$ . En déduire l'expression de  $k_1$  et  $k_{-1}$  en fonction de  $\tau$ ,  $\varepsilon_N$ ,  $\varepsilon_D$  et  $\varepsilon_E$ .

**20.** Proposer un protocole expérimental permettant de déterminer les constantes  $k_1$  et  $k_{-1}$  associées au processus de dénaturation d'une protéine.

### C. Étude cinétique de la dénaturation d'une protéine : modèle à trois états

Certaines protéines ne peuvent pas être modélisées par le modèle à deux états. Des espèces autres que N et D peuvent s'accumuler au cours de la réaction de dénaturation ou de renaturation correspondant à des espèces partiellement dénaturées. On considère dans cette partie le cas où l'on a un seul intermédiaire I.



On notera  $f_X$  la fraction molaire de l'espèce X ( $X = N, D$  ou  $I$ ) au temps  $t$ ,  $f_{XE}$  la fraction molaire de l'espèce X à l'équilibre, et  $\Delta f_X = f_X - f_{XE}$ .

**21.** Écrire les équations cinétiques gouvernant les variations temporelles de  $f_N$ ,  $f_D$  et  $f_I$ . Montrer qu'il y a seulement deux équations cinétiques indépendantes.

**22.** En déduire que le système peut être décrit par le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned} -d\Delta f_N/dt &= a_{11} \Delta f_N + a_{12} \Delta f_D \\ -d\Delta f_D/dt &= a_{21} \Delta f_N + a_{22} \Delta f_D \end{aligned}$$

où  $a_{11}$ ,  $a_{12}$ ,  $a_{21}$  et  $a_{22}$  sont des constantes fonctions de  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  et  $k_{-2}$  que l'on explicitera.

**23.** La procédure standard pour résoudre ce type d'équations différentielles est de supposer que les solutions sont de la forme :

$$\begin{aligned} \Delta f_N &= C_1 \exp(-\lambda t) \\ \Delta f_D &= C_2 \exp(-\lambda t) \end{aligned}$$

où  $C_1$ ,  $C_2$  et  $\lambda$  sont des constantes. Montrer que des solutions non triviales sont obtenues pour des valeurs de  $\lambda$  vérifiant :

$$g(\lambda) = \lambda^2 - (a_{11} + a_{22})\lambda + a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} = 0$$

**24.** En déduire que le système peut être caractérisé par deux temps de relaxation  $\tau_1 = 1/\lambda_1$  et  $\tau_2 = 1/\lambda_2$ . Exprimer  $\tau_1$  et  $\tau_2$  en fonction de  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  et  $k_{-2}$ .

25. La solution générale du système d'équations différentielles peut s'écrire sous la forme :

$$\begin{aligned}\Delta f_N &= B_{11} \exp(-t/\tau_1) + B_{12} \exp(-t/\tau_2) \\ \Delta f_D &= B_{21} \exp(-t/\tau_1) + B_{22} \exp(-t/\tau_2)\end{aligned}$$

où  $B_{11}$ ,  $B_{12}$ ,  $B_{21}$ ,  $B_{22}$  sont des constantes dépendantes des conditions initiales. Montrer que dans ce cas on peut écrire  $\Delta \epsilon$  sous la forme d'une somme de deux exponentielles telle que:

$$\Delta \epsilon = \Delta \epsilon_0 [B_1 \exp(-t/\tau_1) + B_2 \exp(-t/\tau_2)]$$

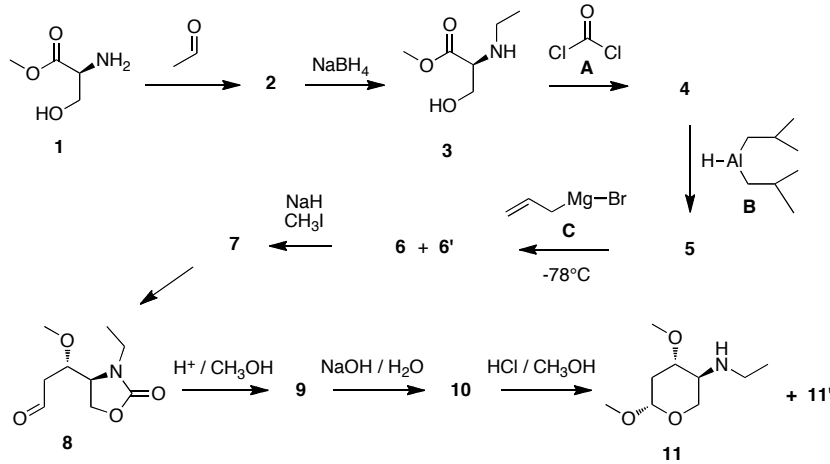
où  $\Delta \epsilon_0 = \Delta \epsilon(0)$ , et  $B_1$  et  $B_2$  sont des constantes dépendantes des conditions initiales que l'on ne demande pas d'explicitier. Montrer que  $B_1 + B_2 = 1$ .

26. En déduire une méthode graphique permettant de déterminer si un processus de dénaturation ou de renaturation s'effectue via un intermédiaire métastable I ou bien s'il est décrit par le modèle simple à deux états.

\*\*\*\*\*

## Partie II. Synthèse du cycle E de la calicheamicine $\gamma_1'$

La calicheamicine  $\gamma_1'$  est un produit naturel produit par des bactéries, appelées *Microsmonospora echinospora ssp calichensis*, découvertes dans des roches crayeuses du Texas. Son action antitumorale forte motiva les scientifiques pour élucider sa structure puis pour en développer une synthèse chimique. Cette partie est basée sur la synthèse totale du cycle E de la calicheamicine  $\gamma_1'$ . La voie de synthèse d'un des intermédiaires est présentée ci-dessous.



27. Quel est le nom en nomenclature officiel du composé **1** ? De quel acide aminé dérive-t-il ? On précisera la série L ou D de l'acide aminé.

28. Donner la stéréochimie R ou S du carbone asymétrique du composé **1**.

Le composé **1** réagit dans un premier temps avec l'acétaldéhyde de formule  $\text{CH}_3\text{CHO}$  pour conduire au composé **2** de formule brute  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ .

**29.** Quel groupement du composé **1** est le plus nucléophile ?

**30.** Proposer un mécanisme pour la réaction de condensation du composé **1** avec l'acétaldéhyde et donner la formule développée du composé **2**. Quel autre produit est formé lors de la réaction ?

**31.** Quel est le nom de la fonction chimique ainsi formée ?

Le composé **3** est ensuite obtenu par réaction du composé **2** avec de borohydrure de sodium  $\text{NaBH}_4$  à  $0^\circ\text{C}$  dans l'éthanol.

**32.** Rappeler le produit obtenu lors de la réaction d'un aldéhyde avec le borohydrure de sodium  $\text{NaBH}_4$ . Quel est le rôle du borohydrure de sodium  $\text{NaBH}_4$  lors de cette réaction? Donner le mécanisme de cette réaction.

**33.** En vous inspirant de ce mécanisme, proposer un mécanisme pour la transformation de **2** en **3**.

**34.** Pourquoi n'utilise-t-on pas l'hydrure d'aluminium et de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ ) pour effectuer cette réaction ?

Le composé **3** réagit ensuite avec le phosgène **A** (ou dichlorure de carbonyle) pour conduire au composé **4** de formule brut  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4$ . Le phosgène peut être décrit comme le dichlorure de l'acide carbonique.

**35.** Rappeler le mécanisme de la réaction d'un alcool et d'une amine avec un chlorure d'acyle.

**36.** En déduire la formule développée du composé **4** et proposer un mécanisme pour cette réaction.

Le composé **4** est ensuite réduit en présence d'un équivalent d'hydrure de diisobutylaluminium **B** dans le tétrahydrofurane anhydre (THF). On obtient le composé **5** de formule brute  $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3$ .

**37.** D'après la formule donnée pour l'hydrure de diisobutylaluminium **B**, combien d'ions hydrures a-t-on par molécule de **B** ?

**38.** En déduire la formule développée du composé **5**.

**39.** Quel composé obtiendrait-on si on utilisait deux équivalents de **B** ?

Par réaction avec le bromure d'allylmagnésium **C** dans le diéthyléther suivie d'une hydrolyse, le composé **5** donne un mélange de deux composés **6** et **6'** de même formule brut  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$  séparables par chromatographie.

**40.** Comment prépare-t-on le bromure d'allylmagnésium **C** ?

**41.** L'électronégativité du carbone vaut  $\chi_{\text{C}} = 2,55$  et celle du magnésium vaut  $\chi_{\text{Mg}} = 1,31$ . Quel est le sens de polarisation de la liaison  $\text{C-Mg}$  dans le bromure d'allylmagnésium **C** ? Le bromure d'allylmagnésium **C** est-il nucléophile ou électrophile ?

42. En déduire le mécanisme de la réaction et donner la formule des composés **6** et **6'**. Pourquoi obtient-on deux composés ?

43. Quelle relation de stéréoisomérisie relie les deux composés **6** et **6'**? À votre avis, obtient-on un mélange équimolaire des deux composés ? Justifier.

Le composé **6** est ensuite alkylé par addition successive d'un équivalent d'hydrure de sodium NaH puis de iodométhane CH<sub>3</sub>I pour donner le composé **7** de formule brute C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>.

44. L'hydrure de sodium est une base de Lewis. Quel est son acide conjugué ?

45. Le pK<sub>A</sub> de ce couple acido-basique dans le diméthylformamide (DMF) est 31. Expliquer pourquoi l'hydrure de sodium NaH est plus approprié que la soude NaOH pour effectuer cette réaction.

46. Écrire le mécanisme de la réaction et donner la formule développée du composé **7**. (On ne demande pas d'indiquer la stéréochimie des centres asymétriques dans cette question.)

Le composé **7** est ensuite oxydé pour conduire au composé **8**.

47. Proposer une réaction permettant l'oxydation du composé **7** en composé **8**. On donnera les réactifs nécessaires et l'équation bilan.

48. D'après la structure donnée pour le composé **8**, déduire la stéréochimie R ou S des centres asymétriques du composé **6** et du composé **7**. Justifier.

Le traitement du composé **8** dans le méthanol dans des conditions de catalyse légèrement acide donne le composé **9** de formule brute C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>.

49. Sachant que lorsque le composé **7** est traité dans les mêmes conditions rien ne se passe, donner le mécanisme de cette réaction et la formule développée du composé **9**.

L'hydrolyse du composé **9** en condition basique (NaOH, H<sub>2</sub>O) conduit au composé **10** de formule brute C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>.

50. Donner la formule développée du composé **10**. Écrire l'équation bilan de cette réaction. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

Le composé **10** dans le méthanol en présence d'acide chlorhydrique HCl conduit aux composés **11** et **11'** de même formule brute.

51. Proposer un mécanisme expliquant l'obtention de deux composés. Donner la formule développée du composé **11'**.

52. Pourquoi se place-t-on dans le méthanol pour effectuer cette réaction ? Quels composés obtiendrait-on si on faisait la réaction dans l'éthanol ?

53. On obtient majoritairement le composé **11**. Expliquer.

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

# Physique

## Lorsque les molécules biologiques se déplacent.

Le monde biologique est dynamique. Les molécules, les organelles subcellulaires, et les cellules, immergés dans un environnement aqueux, sont en mouvement continu. Vivant ou non, tout est soumis aux fluctuations thermiques. A quoi ressemble le monde microscopique ? Comment décrit-on le mouvement de telles particules ? Cette épreuve propose d'aborder les modèles physiques qui permettent de décrire le mouvement des molécules biologiques.

La partie de Physique contient deux parties III et IV reliées entre elles mais qui peuvent être traitées dans l'ensemble de manière indépendante. Certaines questions de la partie IV font appel aux résultats de questions la partie III, il est donc fortement conseillé de lire entièrement le sujet avant de commencer. Les résultats des applications numériques seront donnés dans les unités du système international.

On fait les rappels mathématiques suivant :

- La **valeur moyenne** est la somme des valeurs numériques divisée par le nombre de ces valeurs numériques. On définit ainsi la moyenne  $\langle x \rangle$  des  $N$  valeurs  $x_i$  par la formule :

$$\langle x \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$$

la notation  $\langle \rangle$  signifie « moyenne de ».

- La **valeur quadratique moyenne** est une mesure statistique de l'amplitude d'une grandeur  $x$  variable. Elle est définie comme la racine carrée de la moyenne du carré des valeurs instantanées d'une grandeur  $x$ . On l'appelle également valeur efficace. Elle est notée  $\langle x^2 \rangle^{1/2}$  et est définie par :

$$\langle x^2 \rangle^{1/2} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2}$$

- **Dérivées partielles** : si  $y$  est une fonction de  $x$  et  $t$ , alors on définit ses dérivées partielles par :

$$\frac{\partial y}{\partial x} = \lim_{\delta x \rightarrow 0} \frac{y(x + \delta x, t) - y(x, t)}{\delta x}$$

et

$$\frac{\partial y}{\partial t} = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{y(x, t + \delta t) - y(x, t)}{\delta t}$$



### Partie III. Diffusion simple d'une biomolécule

#### A. Effet de l'agitation thermique sur une particule

La diffusion est la migration aléatoire des molécules ou petites particules due au mouvement généré par l'agitation thermique (ou mouvement Brownien). On note  $E_C$  l'énergie cinétique d'une particule. Une particule à la température absolue  $T$  a en moyenne une énergie cinétique associée au mouvement sur chaque axe égale à  $kT/2$ , où  $k$  est la constante de Boltzmann.

Soit une particule de masse  $m$  se déplaçant sur l'axe des  $x$  avec une vitesse  $\vec{v} = v_x \vec{u}_x$  ( $\vec{u}_x$  est le vecteur unité sur l'axe des  $x$ ).

54. Quelle est l'énergie cinétique  $E_C$  de la particule en fonction de  $m$  et  $v_x$  ?

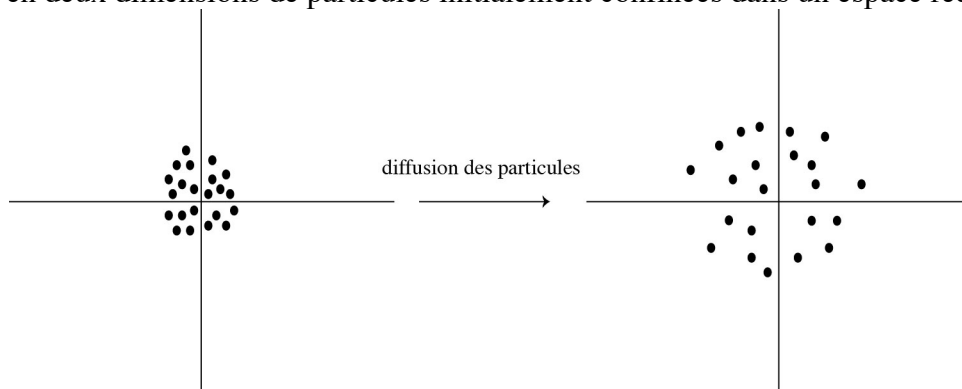
55. Montrer que pour une particule soumise à l'agitation thermique la vitesse quadratique moyenne  $\langle v_x^2 \rangle^{1/2}$  s'écrit:

$$\langle v_x^2 \rangle^{1/2} = \sqrt{\frac{kT}{m}}$$

56. Estimer la vitesse instantanée d'une protéine de poids moléculaire  $14 \text{ kg.mol}^{-1}$  à  $T = 300 \text{ K}$ . On donne le nombre d'Avogadro  $N_A = 6,0 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$  et  $kT = 4,14 \times 10^{-21} \text{ kg.m}^2.\text{s}^{-2}$  à  $300 \text{ K}$ .

#### B. Description microscopique du déplacement de particules en solution

Sous l'effet de la diffusion, des particules initialement confinées dans une petite région de l'espace s'évalent dans toutes les directions, elles diffusent. La figure ci-dessous montre la diffusion en deux dimensions de particules initialement confinées dans un espace réduit.



Une particule ne peut en fait se déplacer très longtemps sans percuter une molécule du milieu (ex. : eau). Soumise aux chocs incessants des molécules du milieu, une particule effectue en fait de petits déplacements dans toutes les directions : elle est forcée d'effectuer une marche, que l'on dit *aléatoire*, composée de pas effectués au hasard dans toutes les directions.

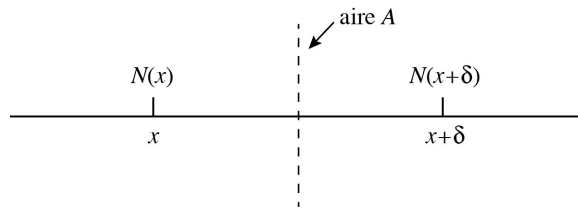
Afin de caractériser l'étalement diffusif, on simplifie le problème en considérant le déplacement d'une particule selon un seul axe  $x$ . On se place dans *un modèle de marche aléatoire à une seule dimension*. La particule commence son déplacement au temps  $t = 0$  à la position  $x = 0$  et exécute une marche aléatoire en suivant les règles suivantes :



**62.** D'après la vitesse d'une protéine due à l'agitation thermique estimée dans la question **56.**, estimer l'ordre de grandeur de la longueur  $\delta$  et la vitesse  $1/\tau$  d'un pas pour une protéine de coefficient de diffusion  $D = 10^{-9} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ . Commenter l'ordre de grandeur de  $\delta$ , la longueur d'un pas.

### C. Description macroscopique du déplacement de particules en solution

On se place de nouveau dans le modèle de la marche aléatoire à une dimension défini en **III.B.**. On suppose que l'on connaît le nombre de particules à chaque point de l'axe des  $x$  au temps  $t$  : il y a  $N(x)$  particules à la position  $x$  et  $N(x + \delta)$  particules à la position  $x + \delta$ . On définit une surface d'aire  $A$  située entre les deux positions et perpendiculaire à l'axe  $x$ .



**63.** Quel est le nombre net de particules ayant traversé la surface vers la droite au temps  $t + \tau$  en fonction de  $N(x)$  et  $N(x + \delta)$ ?

**64.** En déduire le flux net de particules  $J_x$  défini comme le nombre de particules traversant une unité de surface par unité de temps.

**65.** Soit  $C(x)$  la concentration de particules en  $x$  (exprimée en particules/m<sup>3</sup>). Ecrire  $C(x)$  en fonction de  $N(x)$ ,  $A$  et  $\delta$ . Montrer que lorsque  $\delta \rightarrow 0$  on peut écrire le flux net de particules sous la forme :

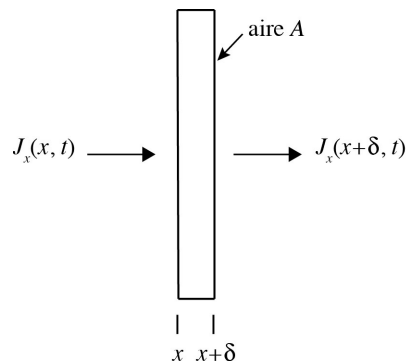
$$J_x = -D \frac{\partial C}{\partial x}$$

où  $D$  est le coefficient de diffusion défini dans la question **60.**

N.B. : Cette équation est connue comme la première loi de Fick.

**66.** Soit un tuyau de longueur  $b$  reliant deux réservoirs maintenus respectivement aux concentrations constantes  $C_1$  et  $C_2$ . Quel est le sens du flux de particules dans le tuyau lorsque  $C_1 < C_2$ ? Donner la valeur de  $J_x$ .

On considère maintenant les flux à travers une boîte fine s'étendant de la position  $x$  à la position  $x + \delta$ . L'aire de chaque face vaut  $A$ . Les faces sont perpendiculaires à l'axe des  $x$ . Au temps  $t$ , le flux entrant par la gauche est  $J_x(x, t)$  et le flux sortant par la droite est  $J_x(x + \delta, t)$ .



67. Quel est le nombre de particules entrant dans la boîte par la gauche pendant une durée  $\tau$  ? Quel est le nombre de particules sortant de la boîte par la droite pendant cette même durée  $\tau$  ?

68. On note  $C(t)$  la concentration en particules dans la boîte au temps  $t$  et  $C(t + \tau)$  la concentration en particules dans la boîte au temps  $t + \tau$ . Donner l'expression de la vitesse de remplissage  $v_r$  de la boîte pendant le temps  $\tau$  en fonction de  $C(t)$ ,  $C(t + \tau)$  et  $\tau$ , puis en fonction de  $J_x(x, t)$ ,  $J_x(x + \delta, t)$  et  $\delta$ .

69. Montrer que lorsque  $\tau \rightarrow 0$  et  $\delta \rightarrow 0$ , on peut déduire de la question précédente la relation suivante :

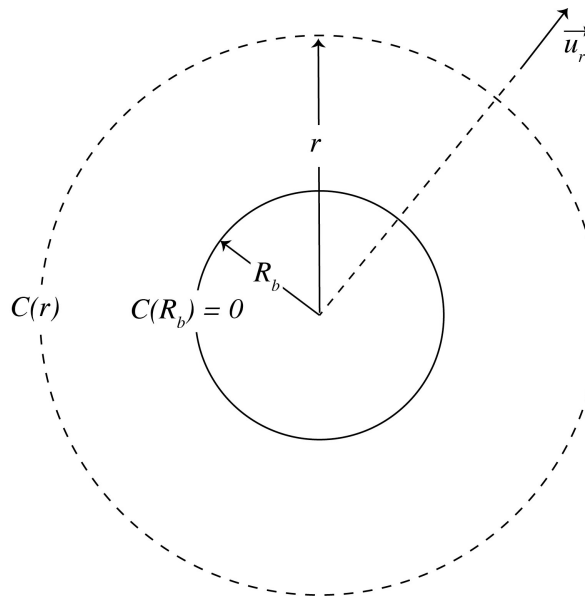
$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}$$

qui indique comment une distribution non uniforme de particules se redistribue dans le temps.

N.B. : Cette équation est connue comme la deuxième loi de Fick.

#### D. La diffusion fixe une limite fondamentale au métabolisme bactérien

On considère le problème à géométrie sphérique suivant. Soit une cellule bactérienne dans un lac. On modélise la cellule bactérienne par une sphère de rayon  $R_b$ . La bactérie est en suspension dans le lac et elle a besoin d'oxygène pour survivre. L'oxygène dissout dans l'eau est à la concentration  $C_0$ . Le lac est très grand, de telle sorte que la bactérie n'affecte pas le niveau d'oxygène global du lac. On considère que très loin de la bactérie la concentration en oxygène  $C(r = \infty) = C_0$ . Cependant à proximité de la bactérie, la concentration en oxygène diminue car l'oxygène est consommé par la bactérie. La concentration à proximité de la bactérie atteint un état stationnaire : elle ne dépend plus du temps ( $\partial C / \partial t = 0$ ). On suppose que chaque molécule d'oxygène atteignant la surface de la bactérie est absorbée et consommée par la bactérie. On a ainsi  $C(R_b) = 0$ . On note  $D$  le coefficient de diffusion de l'oxygène dans l'eau.



Pour des problèmes à symétrie sphérique, le flux de molécules est radial. En coordonnées sphériques  $(r, \theta, \varphi)$ , les lois de Fick données dans les questions **65.** et **69.** s'écrivent:

$$J_r = -D \partial C / \partial r$$

et

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right)$$

**70.** Montrer qu'à l'état stationnaire l'expression de la concentration est :

$$C(r) = C_0 \left( 1 - \frac{R_b}{r} \right)$$

**71.** Donner l'expression du flux d'oxygène  $J_r(r)$  en fonction de  $D$ ,  $C_0$ ,  $r$  et  $R_b$ . Dans quel sens se déplace l'oxygène ?

**72.** Déterminer le nombre de molécules traversant une sphère de rayon  $R \geq R_b$  par unité de temps en fonction de  $D$ ,  $R_b$  et  $C_0$ .

**73.** En déduire le nombre  $I$  de molécules d'oxygène consommées par la bactérie par unité de temps. Comment varie la consommation d'oxygène d'une bactérie en fonction sa taille ? Comment varient cependant selon vous les besoins en oxygène d'une bactérie en fonction de sa taille ? En déduire qu'une bactérie doit avoir une taille limite sous peine d'asphyxie.

**74.** Evaluer l'expression de  $I$  pour les valeurs numériques suivantes :  $R_b = 10^{-6}$  m,  $C_0 = 0,2$  mol.m<sup>-3</sup> et  $D = 2 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>.

**75.** Une mesure adéquate de l'activité métabolique globale d'un organisme est de diviser sa vitesse de consommation d'oxygène par sa masse. Calculer l'activité métabolique maximum pour une bactérie de rayon arbitraire  $R_b$ . On prendra  $C_0 = 0,2$  mol.m<sup>-3</sup> et  $\rho_b = 1200$  kg.m<sup>-3</sup> pour la densité d'une bactérie.

**76.** L'activité métabolique d'une bactérie est en réalité 0,01 mol.kg<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>. Quelle limite obtient-on pour le rayon  $R_b$  d'une bactérie ? Comparer cette valeur à la taille réelle d'une bactérie. Quelle stratégie les bactéries utilisent-elle pour s'affranchir de cette limite ?

#### Partie IV. Diffusion d'une biomolécule en présence d'une force externe stationnaire

Cette partie s'intéresse au devenir d'une particule soumise aux lois de la diffusion mais à laquelle on impose une force externe stationnaire supplémentaire.

##### A. Modèle de la marche aléatoire avec une force externe stationnaire.

On se place dans le modèle à une dimension de la marche aléatoire décrit en **III.B.** On considère une particule de masse  $m$  à la position  $x$  animée d'une vitesse initiale  $\vec{v} = \pm v_x \vec{u}_x$  soumise à une force extérieure stationnaire,  $\vec{F} = F_x \vec{u}_x$ , agissant dans la direction  $+x$ . Pendant le temps  $\tau$ , une particule initialement en  $x$  animée d'une vitesse initiale  $+v_x$  parcourt une

distance  $\delta_+$ , et une particule initialement en  $x$  animée d'une vitesse initiale  $-v_x$  parcourt une distance  $\delta_-$ .

**77.** Quelle est selon le second principe de Newton l'accélération uniforme  $a$  subie par la particule ?

**78.** Donner les expressions des distances  $\delta_+$  et  $\delta_-$  en fonction de  $v_x$ ,  $a$  et  $\tau$ .

**79.** En déduire que le déplacement moyen  $d_m$  d'une particule pendant le temps  $\tau$  peut s'écrire :

$$d_m = \frac{a\tau^2}{2}$$

**80.** En déduire l'expression de la vitesse moyenne  $v_d$  de la particule en fonction de  $F_x$  et de la grandeur  $f = 2m/\tau$ . Dans quel sens dérive la particule ?

**81.** La grandeur  $f$  est en fait le coefficient de friction de la particule dans le liquide. Montrer que l'expression de la vitesse déterminée dans la question **80.** est équivalente à celle de la vitesse limite d'une particule de masse  $m$  dans un fluide visqueux soumise à une force extérieure  $\vec{F} = F_x \vec{u}_x$  et à une force de friction  $\vec{F}_{\text{friction}}$  définie par  $\vec{F}_{\text{friction}} = -f\vec{v} = -f v \vec{u}_x$ . On écrira dans un premier temps l'équation différentielle du mouvement vérifiée par  $v$ , puis on montrera qu'il existe une vitesse limite stationnaire.

**82.** Montrer que l'on peut relier le coefficient de friction  $f$  au coefficient de diffusion  $D$  de la particule par l'expression:

$$f = \frac{kT}{D}$$

où  $k$  est la constante de Boltzmann et  $T$  la température de la solution.

**83.** Le coefficient de friction  $f$  d'une particule dépend de la géométrie de la particule et de la viscosité du milieu. Lorsqu'une particule est large par rapport aux molécules composant le milieu dans lequel elle est en suspension, il est possible d'utiliser les équations régissant le mouvement des fluides visqueux pour calculer le coefficient de friction  $f$ . D'après la loi de Stokes, la force de friction qui s'applique sur une particule sphérique de rayon  $R$  se déplaçant à la vitesse  $\vec{v} = v \vec{u}_x$  dans un liquide visqueux de viscosité  $\eta$  vaut :

$$\vec{F}_{\text{friction}} = -6\pi\eta R \vec{v}$$

En déduire l'expression du coefficient de friction  $f_{\text{sphère}}$  et du coefficient de diffusion  $D_{\text{sphère}}$  pour une sphère de rayon  $R$  en fonction de  $k$ ,  $T$ ,  $\eta$  et  $R$ . Comment varie le coefficient de diffusion en fonction de la taille de la sphère ?

**84.** Calculer  $f_{\text{sphère}}$  et  $D_{\text{sphère}}$  pour une sphère de rayon  $R = 10^{-6}$  m dans l'eau à température ambiante. On donne pour l'eau  $\eta = 10^{-3}$  kg.s<sup>-1</sup>.m<sup>-1</sup> et  $kT = 4,14 \times 10^{-21}$  kg. m<sup>2</sup>.s<sup>-2</sup> à 300 K.

## B. Sédimentation et centrifugation

Le modèle de diffusion avec application d'une force externe stationnaire peut être utilisé pour modéliser le phénomène de sédimentation d'une particule soumise à un champ gravitationnel  $g$  constant. Cela permet en particulier de comprendre le fonctionnement d'une centrifugeuse, l'un des outils les plus utilisés par les biochimistes et biologistes moléculaire. Il est en effet

souvent intéressant pour purifier certaines biomolécules de les séparer du milieu dans lequel elles se trouvent. La centrifugation est un moyen particulièrement efficace d'effectuer cela et fournit un exemple simple de diffusion avec force externe stationnaire. Le processus de centrifugation implique d'appliquer un champ gravitationnel élevé sur une solution de biomolécules.

Une biomolécule de masse  $m$ , de volume  $V$  et de coefficient de friction  $f$  en suspension dans un fluide de densité  $\rho$  et de viscosité  $\eta$  est soumis à un champ gravitationnel d'accélération  $g$  constant vers le bas selon l'axe  $z$ .

**85.** Faire le bilan des forces qui s'appliquent sur la particule (on inclura la force de friction  $\vec{F}_{\text{friction}} = -f\vec{v}$ ). En déduire l'équation différentielle du mouvement vérifiée par  $v$ .

**86.** Donner l'expression de la vitesse stationnaire de sédimentation  $v_s$  en fonction de  $m$ ,  $V$ ,  $\rho$ ,  $g$  et  $f$ .

**87.** On peut définir une masse effective  $m'$  pour décrire la particule définie par  $m' = m - \rho V$ . Quelle condition sur  $m'$  est nécessaire pour avoir sédimentation de la particule ?

**88.** Montrer que la vitesse stationnaire de sédimentation  $v_s$  peut s'écrire sous la forme :

$$v_s = Sg$$

où  $S$  est définie comme la vitesse de sédimentation par unité d'accélération. Donner l'expression de  $S$  en fonction  $m'$ ,  $D$ ,  $k$  et  $T$ .

**89.** On considère deux particules sphériques de masses effectives  $m'$  identiques mais de tailles différentes. Quelle particule sédimente le plus vite ?

**90.** La vitesse de sédimentation par unité d'accélération  $S$  est caractéristique d'une particule. Son unité est le Svedberg. 1 Svedberg vaut  $10^{-13}$  s. La valeur de  $S$  pour un ribosome de la bactérie *Escherichia coli* est 70 Svedberg. L'accélération due au champ gravitationnel terrestre  $g_T$  est  $9.8 \text{ m.s}^{-2}$ . En déduire la vitesse de sédimentation d'un ribosome dans une ultracentrifugeuse atteignant  $100\,000 \times g_T$ . Comparer cette vitesse avec la vitesse de la particule due à l'agitation thermique (la masse molaire d'un ribosome est  $4 \times 10^3 \text{ kg.mol}^{-1}$ ) (voir également les questions **55.** et **56.**). Commenter.

**91.** En vous aidant de la définition du coefficient de friction pour une sphère de rayon  $R$  donnée dans la question **83.**, donner l'expression de la vitesse de sédimentation  $v_{S,\text{sphère}}$  d'une sphère de rayon  $R$  et de densité  $\rho_s$  en fonction de  $R$ ,  $g$ ,  $\eta$ ,  $\rho$  et  $\rho_s$ . Calculer la vitesse de sédimentation d'une particule sphérique de rayon  $R = 10^{-6} \text{ m}$  et de densité  $\rho_s = 1200 \text{ kg.m}^{-3}$  dans l'eau dans le champ gravitationnel terrestre. On rappelle que pour l'eau  $\rho = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$  et  $\eta = 10^{-3} \text{ kg.s}^{-1}.\text{m}^{-1}$ , et que l'accélération due au champ gravitationnel terrestre  $g_T$  est  $9.8 \text{ m.s}^{-2}$ .

**92.** On considère deux protéines globulaires A et B de taille différente. On considère que ces protéines sont des particules sphériques de même densité. Quelle protéine sédimente le plus vite ? Si l'on sait que A a une vitesse de sédimentation  $v_{S,A}$  deux fois plus grande que celle de B ( $v_{S,A} = 2 v_{S,B}$ ), que peut on dire sur les coefficients de diffusion  $D_A$  et  $D_B$  des deux protéines ?

La dépendance de la vitesse de sédimentation en fonction de la taille des particules permet de séparer des particules par centrifugation. Dans une centrifugeuse, la force centrifuge n'est pas la seule à agir sur les particules, la diffusion agit également. Lorsque l'on applique le champ gravitationnel, les molécules dérivent et s'étalent par diffusion. On considère un mélange de deux protéines A et B formant une très fine bande en haut d'un tube contenant un liquide visqueux, et on applique un champ gravitationnel intense dans la direction  $+z$  (l'axe des  $z$  est orienté vers le bas). On considère qu'à  $t = 0$  toutes les particules sont en  $z = 0$ , et que le champ gravitationnel est allumé à  $t = 0$ . On note  $D_A$  et  $D_B$  les coefficients de diffusion des deux protéines dans le milieu, et  $v_{s,A}$  et  $v_{s,B}$  leur vitesse de sédimentation. On suppose que la protéine A sédimente plus vite que la protéine B ( $v_{s,A} > v_{s,B}$ ).

**93.** Donner au temps  $t$  la largeur  $R_{d,X}(t)$  de la bande de diffusion et la position  $z_X(t)$  du centre de la bande pour la protéine X ( $X = A$  ou B). Quelle condition doit-on avoir pour séparer les deux populations ?

**94.** En déduire le temps de séparation minimal  $t_{\text{sep}}$  nécessaire pour séparer les deux protéines. On donnera l'expression de  $t_{\text{sep}}$  en fonction de  $v_{s,A}$ ,  $v_{s,B}$ ,  $D_A$ , et  $D_B$ .

**95.** Sachant que la séparation a lieu dans un tube de longueur finie  $L$ . Quelle condition sur  $L$  doit-on avoir pour séparer les deux protéines avant qu'elles n'atteignent le fond du tube ? En déduire le champ gravitationnel  $g_{C,\text{min}}$  minimum à appliquer pour séparer les deux protéines. On donnera l'expression de  $g_{C,\text{min}}$  en fonction de  $L$ ,  $m'_A$ ,  $f_A$ ,  $D_A$ ,  $m'_B$ ,  $f_B$ , et  $D_B$ , où  $m'_A$  et  $m'_B$  sont les masses effectives de A et B, et  $f_A$  et  $f_B$  leurs coefficients de friction.

**96.** On souhaite séparer deux protéines de même densité  $\rho_{\text{protéine}} = 1350 \text{ kg.m}^{-3}$ . Elles ont des diamètres de respectivement 4 nm et 5 nm. Un mélange de deux protéines est déposé en une couche mince en haut d'un tube de centrifugation de 1 cm de long contenant de l'eau à température ambiante. Quel doit être le champ gravitationnel  $g_{C,\text{min}}$  pour que les deux protéines soient séparées avant qu'elles n'atteignent le fond du tube ? Donner ensuite le ratio  $g_{C,\text{min}}/g_T$ . On rappelle que pour l'eau  $\rho = 1000 \text{ kg.m}^{-3}$  et  $\eta = 10^{-3} \text{ kg.s}^{-1}.\text{m}^{-1}$ , que  $kT = 4,14 \times 10^{-21} \text{ kg.m}^2.\text{s}^{-2}$  à 300 K et que l'accélération due au champ gravitationnel terrestre  $g_T$  est  $9.8 \text{ m.s}^{-2}$ .

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

FIN DE L'EPREUVE