

Signatures hors de l'équilibre dans les systèmes vivants et actifs

Étienne Fodor

L'objectif principal de la physique statistique est de décrire les propriétés de systèmes macroscopiques étant données les interactions de ses constituants microscopiques. Les prédictions de la physique statistique permettent de comparer un large spectre de systèmes à partir d'un nombre réduit d'observables macroscopiques. Les systèmes d'équilibre se caractérisent par des propriétés très particulières à la fois au niveau dynamique et stationnaire. Une propriété importante de ces systèmes est donnée par la réversibilité temporelle de leur dynamique. Cela contraint la relaxation après une perturbation d'être entièrement décrite par les fluctuations spontanées de l'état stationnaire. De plus, les fluctuations d'équilibre sont complètement contrôlées par deux paramètres, la température et le coefficient de friction du thermostat environnant, conférant ainsi un caractère universelle à ces fluctuations.

En s'affranchissant des contraintes d'équilibre, il est possible de définir une large variété de dynamiques hors de l'équilibre. Le premier type de systèmes hors d'équilibre qui viennent à l'esprit sont les systèmes « gelés » au cours de leur relaxation vers l'équilibre. D'autres systèmes peuvent être maintenus hors de l'équilibre par application d'un champ extérieur imposant un flux constant, soit un flux de particules, de courant ou d'énergie. Une classe de systèmes hors de l'équilibre encore différents correspond à ceux pour lesquels de l'énergie est injectée et dissipée au niveau microscopique des constituants individuels¹. Ces systèmes dits actifs sont au centre de ma recherche de thèse. L'énergie présente dans l'environnement, le plus souvent sous forme chimique, est convertie en travail mécanique pour produire un mouvement dirigé.

Au contraire du cas d'équilibre, la violation des lois d'équilibre inhérente aux systèmes actifs permet d'extraire de l'information sur les processus microscopiques constituant le bain d'énergie environnant. Il est possible d'accéder aux détails microscopiques des fluctuations, et de caractériser les échelles de temps, de longueur, et d'énergie correspondantes. Des méthodes récentes de thermodynamique stochastique ont été proposées pour étendre les concepts thermodynamiques aux cas où les fluctuations sont prépondérantes². Elles fournissent un cadre théorique qui permet de relier la rupture de la réversibilité temporelle et les échanges énergétiques microscopiques qui sont à la base de la dynamique hors de l'équilibre.

Traceurs individuels dans les systèmes vivants

Un paradigme de système actif est donné par les systèmes vivants. Dans les cellules, l'injection permanente d'énergie fournie par l'ATP contrôle l'activité des processus hors de l'équilibre intracellulaires. Les moteurs moléculaires convertissent l'énergie chimique fournie par l'hydrolyse de l'ATP pour exercer des forces au sein de la cellule. Les fluctuations qui s'en suivent ont des effets dans de nombreux systèmes vivants, des cellules individuelles aux agrégats cellulaires et tissus épithéliaux. Elles contrôlent la dynamique des composants intracellulaires, telles que les organites, protéines et filaments du cytosquelette³. Des traceurs sont injectés dans la cellule pour sonder ces fluctuations. Les progrès récents des méthodes de détection permettent de suivre ces traceurs pour analyser en détails la statistique de leurs déplacements. De plus, les traceurs peuvent être manipulés pour sonder la réponse du système environnant. En combinant les mesures de fluctuations spontanées et de réponse, l'écart à l'équilibre est généralement quantifié par une température effective dans le domaine fréquentiel⁴. Pour autant, son interprétation physique est au mieux limitée. Non seulement n'existe-t-il aucune interprétation microscopique à cette température, au contraire de l'énergie cinétique d'agitation thermique, mais sa définition dépend par ailleurs de l'observable mesurée.

Afin d'aller au-delà de cette caractérisation des propriétés hors de l'équilibre intracellulaires, il est nécessaire de s'appuyer sur une modélisation de la dynamique des traceurs. A partir d'observations expérimentales, nous

1. M. C. Marchetti *et al.*, *Hydrodynamics of soft active matter*, Rev. Mod. Phys. **85**, 1143 (2013)

2. U. Seifert, *Stochastic thermodynamics, fluctuation theorems and molecular machines*, Rep. Prog. Phys. **75**, 126001 (2012)

3. C. P. Brangwynne *et al.*, *Cytoplasmic diffusion: molecular motors mix it up*, J. Cell Biol. **183**, 583 (2008)

4. D. Mizuno *et al.*, *Nonequilibrium mechanics of active cytoskeletal networks*, Science **315**, 370 (2007)

proposons une représentation phénoménologique du remodelage permanent de l'environnement intracellulaire en terme d'une cage active soumise à des sauts aléatoires⁵. Notre modèle minimal reproduit qualitativement et quantitativement les fluctuations et l'écart à l'équilibre mesurés expérimentalement. Il fournit un cadre pertinent pour analyser les fluctuations et la réponse de systèmes vivants concrets, permettant ainsi d'extraire de l'information sur l'activité intracellulaire. Afin de vérifier nos prédictions sur des données expérimentales, nous examinons trois systèmes vivants différents. En premier lieu, nous étudions la dynamique de traceurs injectés dans des cellules de mélanome sous trois conditions : lorsque les moteurs sont inhibés, lorsque les cellules sont appauvries en ATP, et pour des cellules non-traitées comme contrôle. Nous démontrons que nos prédictions sont cohérentes avec une série de mesures, confirmant ainsi la validité de notre représentation phénoménologique. Nous fournissons une caractérisation quantitative des fluctuations actives en termes d'échelles de temps, de longueur et d'énergie⁶. Dans un second temps, nous présentons l'analyse détaillée des fluctuations dans des ovocytes de souris, sondées à partir de la dynamique de vésicules intracellulaires⁷. Nous évaluons les flux d'énergie entre les processus actifs, les vésicules et le thermostat environnant. En particulier, nous mettons en évidence l'efficacité limitée du transfert d'énergie entre le remodelage du cytosquelette et le déplacement des vésicules⁸. Enfin, nous étudions la dynamique de tissus épithéliaux à travers les fluctuations des jonctions tri-cellulaires, aussi appelées vertex. L'analyse de ces fluctuations apporte une lecture synthétique de l'effet des inhibiteurs agissant sur la voie signalétique qui régule l'activité des moteurs⁹.

Particules auto-propulsées en interaction

Un autre exemple canonique de systèmes actifs correspond à ceux composés de constituants auto-propulsés en interaction. Les premières études expérimentales de ces systèmes ont considéré des systèmes biologiques pour lesquels la phénoménologie émergente était le résultat d'un grand nombre d'ingrédients complexes. Les effets conjugués de l'auto-propulsion, de l'alignement et des interactions hydrodynamiques contrôlent la dynamique d'amas denses de bactéries¹⁰. Afin de réaliser des systèmes biomimétiques minimaux, différents type de colloïdes auto-propulsés ont été synthétisés durant la dernière décennie. Par exemple, les particules Janus sont composées de deux faces distinctes aux propriétés physiques et/ou chimiques différentes¹¹. Cette rupture de symétrie spatiale induit un gradient local dans l'environnement ambiant, d'origine thermique, électrique ou chimique, qui résulte en un mouvement dirigé. Inspirés par ces systèmes expérimentaux, des travaux théoriques récents se sont concentrés sur des modèles minimaux de particules actives en interaction. Ces travaux ont notamment mis en lumière un mécanisme de transition vers le mouvement dirigé en présence d'alignement¹², ainsi que la possibilité d'une séparation de phase induite par la motilité même dans le cas d'interaction purement répulsive¹³.

Malgré la nature hors de l'équilibre des particules actives, il est souvent difficile d'identifier précisément les signatures hors de l'équilibre dans les propriétés émergentes. Par exemple, il n'y a pas de courant de masse dans la séparation de phase induite par la motilité. Par ailleurs, le lien avec la physique d'équilibre subsiste parfois même pour des systèmes avec des courants stationnaires ; la transition vers le mouvement dirigé équivaut dans certains cas à une transition liquide-gaz¹⁴. Il reste à déterminer dans quelle mesure les concepts d'équilibre sont pertinents pour décrire la matière active. Construire une approche thermodynamique de la matière active nécessite d'abord de comprendre comment les systèmes actifs s'écartent de l'équilibre. Nous examinons les propriétés hors de l'équilibre d'une dynamique spécifique pour laquelle l'auto-propulsion est incarnée par une source de bruit persistant. Nous déterminons l'état stationnaire à travers un traitement perturbatif systématique. Cela nous permet de quantifier la rupture de la réversibilité temporelle de la dynamique et de délimiter un régime d'équilibre effectif¹⁵.

5. É. Fodor *et al.*, *Energetics of active fluctuations in living cells*, Phys. Rev. E **90**, 042724 (2014)

6. É. Fodor *et al.*, *Activity-driven fluctuations in living cells*, EPL **110**, 48005 (2015)

7. W. W. Ahmed *et al.*, *Active mechanics reveal molecular-scale kinetics in living oocyte*, arXiv:1510.08299

8. É. Fodor *et al.*, *Nonequilibrium dissipation in living oocytes*, EPL **116**, 30008 (2016)

9. É. Fodor *et al.*, *From motor-induced fluctuations to mesoscopic dynamics in epithelial tissues*, arXiv:1512.01476

10. A. Sokolov *et al.*, *Concentration Dependence of the Collective Dynamics of Swimming Bacteria*, Phys. Rev. Lett. **98**, 158102 (2007)

11. J. Palacci *et al.*, *Living Crystals of Light-Activated Colloidal Surfers*, Science **339**, 936 (2013)

12. T. Vicsek *et al.*, *Novel Type of Phase Transition in a System of Self-Driven Particles*, Phys. Rev. Lett. **75**, 1226 (1995)

13. J. Tailleur and M. E. Cates, *Statistical Mechanics of Interacting Run-and-Tumble Bacteria*, Phys. Rev. Lett. **100**, 218103 (2008)

14. A. P. Solon *et al.*, *Revisiting the Flocking Transition Using Active Spins*, Phys. Rev. Lett. **111**, 078101 (2013)

15. É. Fodor *et al.*, *How Far from Equilibrium Is Active Matter?*, Phys. Rev. Lett. **117**, 038103 (2016)