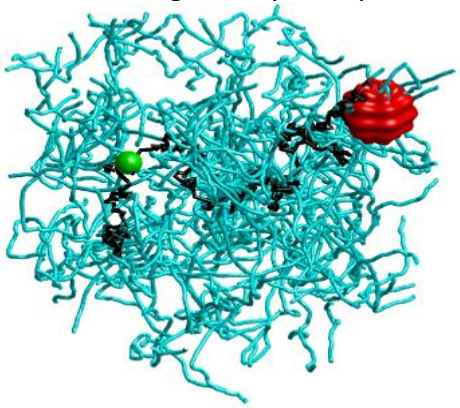
Présentation du sujet de thèse

Sujet de thèse : Description spectrale et probabiliste des réactions contrôlées par diffusion dans des milieux complexes

Directeur de thèse : Denis GREBENKOV (PMC, Ecole Polytechnique)

La majorité des réactions biochimiques et industrielles sont contrôlées par le transport de particules réactives à l'intérieur de milieux complexes tels que le cytoplasme des cellules vivantes, les organes du corps humain ou les réacteurs chimiques. La complexité géométrique de l'environnement cellulaire et l'organisation structurale des organes comme les poumons ou le placenta rendent les processus de diffusion et de réaction très sophistiqués et requièrent des outils théoriques et numériques avancés. Récemment, une nouvelle description théorique des réactions contrôlées par diffusion a été proposée à la base de l'opérateur de Dirichlet-à-Neumann, ce qui ouvre une voie d'analyse riche et complémentaire par rapport à l'approche conventionnelle [1,2].

Le but de la thèse est d'approfondir cette approche originale dans quatre directions complémentaires : une formulation mathématique plus rigoureuse ; un développement des nouvelles méthodes numériques et asymptotiques efficaces pour calculer les propriétés spectrales de cet opérateur dans des milieux de structure complexe ; une analyse de nouveaux mécanismes de réactions sur des surfaces à réactivité variable ; des applications de cette théorie en chimie et en biologie telles que la recherche des cibles partiellement réactives ou spatialement hétérogènes, la distribution des temps de premier passage pour de multiples particules « impatientes » (avec des dissociations éventuelles de la cible), la diffusion dans des milieux hétérogènes dynamiques ou la recherche des cibles diffusantes.



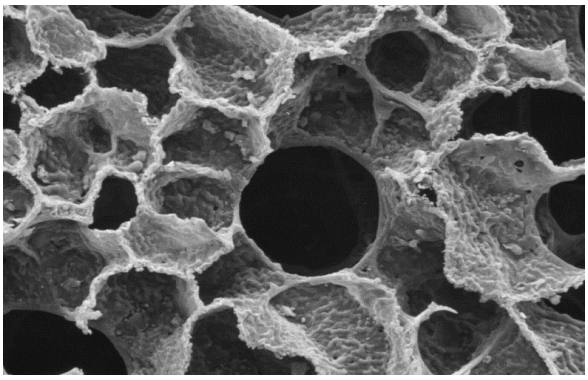


Figure. *A gauche* : Illustration d'une trajectoire aléatoire d'une molécule bioactive (en vert) vers une protéine (en rouge) à travers d'un réseau de filaments d'actine dans un milieu intracellulaire (Ref [3]). *A droite* : Une coupe de l'acinus pulmonaire montre sa microstructure complexe qui détermine la capture de l'oxygène par le sang et donc contrôle la respiration humaine (la photographie est réalisée par Prof. E. Weibel).

Contexte sociétal, économique et/ou industriel :

Le transport diffusif détermine et contrôle les processus biochimiques à l'intérieur des cellules vivantes et joue un rôle dominant à l'échelle des tissus biologiques et des organes, mais aussi à l'échelle des réacteurs chimiques industrielles. Une meilleure compréhension de ces phénomènes permettrait de viser l'administration plus efficace de médicaments dans les traitements médicaux et l'optimisation de la structure géométrique des catalyseurs afin de diminuer leur coût et augmenter des performances. La description théorique actuelle se limite aux réactions surfaciques avec une réactivité constante ce qui ignore des effets importants tels que la passivation ou l'épuisement progressive des catalyseurs ou bien un vieillissement et une dégradation des membranes biologiques. La nouvelle théorie récemment proposée permet de prendre en compte ces effets et ouvre une perspective importante de rapprocher la théorie à l'expérience. De plus, la nouvelle approche traite séparément l'aspect réactif et l'aspect géométrique de la surface ce qui facilite le contrôle et l'optimisation de ses propriétés réactives. Par conséquent, la thèse doit apporter des contributions théoriques majeurs qui ensuite pourraient trouver des applications directes dans l'industrie chimique et pharmacologique.

Contexte scientifique :

La théorie actuelle des réactions contrôlées par diffusion est basée sur l'équation de diffusion lorsque l'opérateur de Laplace dirige le transport diffusif tandis que la condition aux bords mixte détermine le mécanisme de la réaction surfacique avec une réactivité constante. En revanche, la nouvelle approche traite simultanément la position d'une molécule diffusante et son temps local sur la surface d'un milieu de confinement, ce qui permet d'introduire des réactions surfaciques par des conditions d'arrêt appropriées. En particulier, il est possible de considérer que la réactivité de la surface varie en fonction du nombre de rencontres avec les molécules diffusantes. Cette description se base sur l'opérateur de Dirichlet-à-Neumann dont les propriétés spectrales n'ont pas été étudiées profondément, surtout pour des milieux complexes. La thèse vise non seulement à élaborer une approche mathématique rigoureuse mais aussi à développer des méthodes numériques efficaces pour étudier cet opérateur, des nouveaux mécanismes de la réaction surfacique associés, et ses applications biophysiques. Il s'agit donc d'un véritable sujet interdisciplinaire à l'interfaces des mathématiques (théorie spectrale, équations aux dérivées partielles, processus stochastiques), des simulations numériques par de multiples méthodes numériques, de la physique, de la chimie et de la biologie.

Démarche :

La thèse se décompose en quatre étapes principales : (i) un développement de techniques efficaces pour calculer les propriétés spectrales de l'opérateur de Dirichlet-à-Neumann dans des milieux complexes ; (ii) une analyse systématique de ses propriétés et de leurs implications sur les réactions contrôlées par diffusion ; cette tache vise à mieux identifier l'aspect géométrique du problème ; (iii) une étude de divers mécanismes de la réaction surfacique liés à une réactivité variable, leur couplage avec la structure géométrique et ses

conséquences pour des applications en chimie et biologie ; (iv) la généralisation de la nouvelle théorie et sa formulation mathématique rigoureuse.

Actions prévues pour la première année :

1) Une étude bibliographique sur l'opérateur de Dirichlet-à-Neumann, ses propriétés spectrales et méthodes numériques conventionnelles ;
2) Un développement d'une technique efficace pour calculer les propriétés spectrales de cet opérateur dans des milieux composes de multiples obstacles sphériques ;
3) Une étude systématique des propriétés spectrales de cet opérateur dans des milieux complexes, l'analyse asymptotique associée.

Actions prévues pour la deuxième année :

1) Une étude de divers mécanismes de la réaction surfacique liés à une réactivité variable ;
2) Leur couplage avec la structure géométrique, possibilité de formulation de nouveaux problèmes d'optimisation sur la microstructure des catalyseurs et la distribution des sites actifs ;
3) Applications en biologie telles que la recherche des cibles partiellement réactives, la distribution des temps de premier passage pour des multiple particules « impatientes » (avec des dissociations éventuelles de la cible), la diffusion dans des milieux hétérogènes dynamiques ou la recherche des cibles diffusantes.

Références bibliographiques :

[1] D. S. Grebenkov, Phys. Rev. Lett. 125, 078102 (2020)
[2] D. S. Grebenkov, J. Chem. Phys. 151, 104108 (2019)
[3] Y. Lanoiselée, N. Moutal, and D. S. Grebenkov, Nature Commun. 9, 4398 (2018)
[4] D. S. Grebenkov, R. Metzler, and G. Oshanin, Commun. Chem. 1, 96 (2018)
[5] D. S. Grebenkov, Phys. Rev. E 100, 062110 (2019)
[6] Y. Almog, D. S. Grebenkov, and B. Helffer, Comm. Part. Diff. Eq. 44, 1542-1604 (2019)
[7] D. S. Grebenkov and S. Traytak, J. Comput. Phys. 379, 91–117 (2019)
[8] M. Filoche, D. S. Grebenkov, J. S. Andrade Jr., B. Sapoval, Proc. Natl. Acad. Sci. 105, 7636-7640 (2008)