

Chapitre 3

Modèles pour l'ADN

NAINTENANT que nous avons des outils pour décrire la conformation géométrique de la molécule d'ADN, nous sommes en mesure de décrire les expériences de micromanipulation de la section 1.2. Nous présentons des modèles de polymère souvent utilisés dans la littérature.

Nous commençons par deux modèles de polymères flexibles, le modèle de Kuhn (section 3.1) et le modèle d'Edwards (section 3.2). Le modèle le plus simple, celui de Kuhn permet de prédire qualitativement l'existence d'une élasticité d'origine entropique pour une chaîne dont l'énergie interne est nulle. La généralisation à grande échelle de ce modèle est le modèle d'Edwards qui est basé sur la théorie du mouvement brownien. Il a été largement utilisé par son inventeur dans de nombreuses situations physiques.

Ensuite nous présentons le concept de polymère semi-flexible. Nous construisons un modèle discret puis un modèle continu, appelé modèle du ver. Ce dernier reproduit assez fidèlement le comportement élastique de l'ADN sous tension et a été amélioré par l'adjonction d'un terme d'énergie de torsion (modèle de la tige élastique). Une approche analytique de ce modèle conduit à des divergences non physiques.

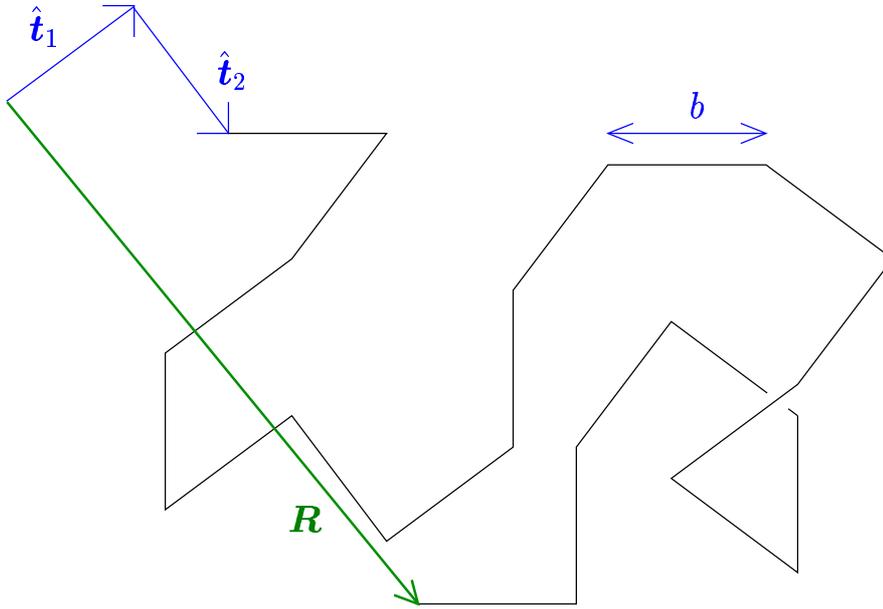


fig. 3.1: Exemple de chaîne librement jointe bidimensionnelle. Les vecteurs $\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \dots$ sont de norme b . \mathbf{R} est le vecteur entre les deux extrémités de la chaîne. Cette chaîne est « fantôme », elle peut passer plusieurs fois par le même point.

3.1 Un modèle simple : le modèle de Kuhn

Lorsqu'une liaison chimique n'est soumise à aucune contrainte angulaire au niveau du monomère, ses deux liaisons sont totalement indépendantes et le polymère est dit **flexible**. La trajectoire effectuée est une *marche aléatoire*, car sur chaque liaison il est impossible de prévoir la direction que l'on suivra le long de la liaison suivante. Si la distance entre monomères est fixée, ce qui est réaliste pour plusieurs polymères usuels, cette marche est à *pas constant*. Le modèle de chaîne le plus simple que l'on puisse construire est celui d'une marche aléatoire à pas constant sans corrélations, il est appelé modèle de Kuhn. Sur la figure 3.1 on a représenté un exemple de marche librement jointe en deux dimensions. On note b la longueur du pas de la marche, $\hat{\mathbf{t}}_i$ la direction du i – ième pas et \mathbf{R} le vecteur reliant les deux extrémités. La longueur de la chaîne librement jointe est $L = Nb$, son extension moyenne \bar{R} est calculable :

$$\bar{R}^2 \stackrel{\text{déf.}}{=} \langle \mathbf{R}^2 \rangle = \left\langle \left(\sum_{i=1}^N b \hat{\mathbf{t}}_i \right)^2 \right\rangle = b^2 \sum_{i,j=1}^N \langle \hat{\mathbf{t}}_i \cdot \hat{\mathbf{t}}_j \rangle = Nb^2 \quad (\text{I-3.1})$$

car $\hat{\mathbf{t}}_i$ est unitaire et $\hat{\mathbf{t}}_i$ et $\hat{\mathbf{t}}_j$ sont indépendants si $i \neq j$ donc $\langle \hat{\mathbf{t}}_i \cdot \hat{\mathbf{t}}_j \rangle = \delta_{ij}$. La rigidité d'une chaîne s'apprécie généralement grâce à la *longueur de Kuhn* que l'on définit de

la façon suivante :

$$\ell_K \stackrel{\text{déf.}}{=} \frac{\overline{R}^2}{L} \quad (\text{I-3.2})$$

Pour le modèle de Kuhn on a bien sûr $\ell_K = Nb^2/Nb = b$. Lorsque cette chaîne est soumise à l'application d'une force

$$\mathbf{F} = k_B T \mathbf{f}, \quad \text{de module } F = k_B T f \quad (\text{I-3.3})$$

à ses extrémités, la relation force–extension se calcule analytiquement. Pour un segment soumis à une force $F = k_B T f$, la fonction de partition vaut

$$\mathfrak{z} = \int_{S^2} e^{-\mathbf{f} \cdot (b\hat{\mathbf{t}})} d\hat{\mathbf{t}} = 2\pi \int_0^\pi e^{-fb \cos \theta} \sin \theta d\theta = 4\pi \frac{\text{sh}(fb)}{fb}. \quad (\text{I-3.4})$$

Comme chaque segment est indépendant des autres, la fonction de partition totale est simplement $\mathcal{Z} = \mathfrak{z}^N$, on en déduit l'expression de l'extension relative ζ ,

$$\zeta \stackrel{\text{déf.}}{=} \frac{\langle z \rangle}{L} : \quad (\text{I-3.5})$$

$$\zeta = -\frac{1}{L} \frac{\partial \ln \mathcal{Z}}{\partial f} = \coth(fb) - \frac{1}{fb}. \quad (\text{I-3.6})$$

À faible force on a $\zeta \simeq \frac{1}{3}fb$ et à grande force $\zeta \simeq 1 - \frac{1}{fb}$. Le modèle de Kuhn ne fait intervenir aucune énergie potentielle, ce calcul montre qu'il décrit cependant une *élasticité* dont l'origine est purement entropique.

3.2 Le modèle d'Edwards

En reprenant le principe de marche aléatoire du modèle de Kuhn avec un pas non constant, le théorème de la limite centrale conduit à une description similaire à une diffusion. L'expression obtenue en faisant tendre le nombre de monomères vers l'infini de sorte que la longueur reste fixée à L est le modèle d'Edwards. La fonction de partition est l'intégrale fonctionnelle

$$\mathcal{Z} = \int [\mathcal{D}\mathbf{r}(s)] \exp \left[-\frac{1}{4D} \int_0^L \left(\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial s} \right)^2 ds \right] \exp(-\beta E[\mathbf{r}]). \quad (\text{I-3.7})$$

Le poids statistique ainsi déterminé s'appelle la mesure de Wiener. Cette mesure est caractéristique d'un mouvement brownien. La fonctionnelle d'énergie $E[\mathbf{r}]$ permet d'incorporer dans le modèle des interactions de la chaîne avec elle-même ou d'autres objets, comme des interactions de volume exclu. Ce modèle permet une approche intéressante de la physique des polymères flexibles, permettant notamment de traiter

de manière analytique les effets d'interaction physico-chimique de la molécule. Grâce aux techniques de calcul développées sur les intégrales de chemins il permet de formuler des résultats *exacts* à partir de résultats de la mécanique quantique dans \mathbf{R}^3 . Cependant, certains paramètres physiques ne peuvent pas être intégrés dans un modèle d'Edwards car la courbe brownienne n'est pas différentiable.

3.3 Un modèle discret de polymère semi-flexible

Jusqu'à présent, nous avons parlé de polymères *flexibles*, mais certains polymères possèdent une caractéristique qui en fait des polymères semi-flexibles : ils possèdent une énergie de flexion (voir équation (I-2.7)). Nous reprenons le cheminement effectué pour les polymères flexibles et commençons par un modèle discret dans lequel on intègre cette notion de résistance à la flexion. On la caractérise par une longueur de persistance, seul paramètre dans ce modèle.

La courbure s'écrit, d'après l'équation (I-2.6), comme le module de la dérivée du vecteur tangent. Dans un modèle discret, comme le modèle illustré sur la figure 3.1 chaque segment de longueur b est dirigé selon le vecteur tangent $\hat{\mathbf{t}}_i$. Pour caractériser numériquement la courbure, on choisit généralement de calculer la longueur nécessaire pour que la mémoire de la direction soit perdue. Considérons trois segments successifs de vecteurs tangents $\hat{\mathbf{t}}_0$, $\hat{\mathbf{t}}_1$ et $\hat{\mathbf{t}}_2$. On a

$$\hat{\mathbf{t}}_0 \cdot \hat{\mathbf{t}}_2 = \cos \theta_0 \cos \theta_1 - \sin \theta_0 \sin \theta_1 \cos \phi \quad (\text{I-3.8})$$

où θ_i est l'angle entre les vecteurs $\hat{\mathbf{t}}_i$ et $\hat{\mathbf{t}}_{i+1}$ et ϕ est l'angle entre les plans $(\hat{\mathbf{t}}_0, \hat{\mathbf{t}}_1)$ et $(\hat{\mathbf{t}}_1, \hat{\mathbf{t}}_2)$. Dans notre modèle nous considérerons les angles θ_0 et θ_1 indépendants, et l'angle ϕ uniformément distribué. La moyenne sur toutes les configurations étant notée $\langle \cdot \rangle$, ces hypothèses se traduisent par l'égalité (Landau et Lifschitz, 1980, page 399)

$$\langle \hat{\mathbf{t}}_0 \cdot \hat{\mathbf{t}}_2 \rangle = \langle \cos \theta_0 \cos \theta_1 \rangle = \langle \cos \theta_0 \rangle \langle \cos \theta_1 \rangle = \langle \hat{\mathbf{t}}_0 \cdot \hat{\mathbf{t}}_1 \rangle \langle \hat{\mathbf{t}}_1 \cdot \hat{\mathbf{t}}_2 \rangle. \quad (\text{I-3.9})$$

Si le polymère est homogène, tous les θ_i ont la même distribution de probabilité. L'équation (I-3.9) définit une relation de récurrence dont on déduit

$$\langle \hat{\mathbf{t}}_0 \cdot \hat{\mathbf{t}}_N \rangle = \langle \cos \theta \rangle^N. \quad (\text{I-3.10})$$

Le vecteur entre les deux extrémités de la chaîne $\mathbf{R} = b \sum \hat{\mathbf{t}}_i$ est corrélé à la direction initiale $\hat{\mathbf{t}}_0$ sur une longueur $\langle \hat{\mathbf{t}}_0 \cdot \mathbf{R} \rangle = b \sum \langle \hat{\mathbf{t}}_0 \cdot \hat{\mathbf{t}}_i \rangle$. La limite de cette longueur lorsque N tend vers $+\infty$ est la distance le long de laquelle une chaîne garde en mémoire sa direction initiale. On appelle cette longueur la **longueur de persistance** dont l'expression pour ce modèle est

$$\ell_p = \frac{b}{1 - \langle \cos \theta \rangle}. \quad (\text{I-3.11})$$

3.4 Le modèle du ver

Kratky et Porod ont proposé un modèle de polymère semi-flexible d'une courbe différentiable, basé sur la courbure (Kratky et Porod, 1949) que l'on appelle généralement *modèle du ver**. Nous allons maintenant le décrire et relier la notion de longueur de persistance à celle de module de flexion.

3.4.a Construction du modèle

Le modèle du ver est la limite de notre modèle discret semi-flexible lorsque la distance entre monomères b tend vers 0 à longueur de persistance fixée. La forme de l'expression donnant l'énergie de flexion

$$E_{\text{flexion}} = \frac{A}{2} \int \kappa^2 = \frac{A}{2} \int_0^L \left(\frac{\partial \hat{\mathbf{t}}}{\partial s} \right)^2 ds \quad (\text{I-2.7})$$

suggère, par analogie avec l'équation (I-3.7), que le vecteur suit une diffusion gaussienne sur la sphère, de coefficient de diffusion

$$D_{\text{ver}} = \frac{k_B T}{2A}. \quad (\text{I-3.12})$$

De même que le modèle d'Edwards présente une analogie avec la mécanique quantique dans un espace euclidien, le modèle du ver présentera une analogie avec la mécanique quantique sur la sphère \mathcal{S}^2 .

3.4.b Longueur de persistance

On présente ici un raisonnement analogue à celui du calcul de la longueur de persistance de la section précédente. On établit ainsi le lien entre la longueur de persistance ℓ_p et le module de flexion A . Le vecteur tangent $\hat{\mathbf{t}}(s)$ suit une diffusion sur la sphère, la distribution de probabilité $P(\hat{\mathbf{t}}, s)$ vérifie ainsi une équation de Fokker-Planck

$$\frac{\partial P}{\partial s}(\hat{\mathbf{t}}, s) = D_{\text{ver}} \Delta_{\hat{\mathbf{t}}} P(\hat{\mathbf{t}}, s). \quad (\text{I-3.13})$$

La corrélation du vecteur tangent vérifie

$$\langle \hat{\mathbf{t}}(0) \cdot \hat{\mathbf{t}}(s) \rangle = \exp(-2sD_{\text{ver}}). \quad (\text{I-3.14})$$

On obtient, par le même raisonnement que dans la section précédente

$$\ell_p \stackrel{\text{déf.}}{=} \int_0^\infty \langle \hat{\mathbf{t}}(0) \cdot \hat{\mathbf{t}}(s) \rangle ds = \frac{1}{2D_{\text{ver}}}, \quad (\text{I-3.15})$$

* « worm-like chain » en anglais

et le module de flexion, seul paramètre du modèle du ver, s'écrit

$$\boxed{A = k_B T \ell_p}. \quad (\text{I-3.16})$$

La taille $\overline{R}^2 = \langle (\mathbf{r}(L) - \mathbf{r}(0))^2 \rangle$ du polymère se calcule grâce à (I-3.14)

$$\begin{aligned} \overline{R}^2 &= \int_0^L \int_0^L \langle \hat{\mathbf{t}}(s) - \hat{\mathbf{t}}(s') \rangle ds ds' = \int_0^L \int_0^L \exp\left(-\frac{|s' - s|}{\ell_p}\right) ds ds' \\ &= 2L\ell_p - 2\ell_p^2 (1 - e^{-L/\ell_p}) \end{aligned} \quad (\text{I-3.17})$$

et on en déduit la longueur de Kuhn pour le modèle du ver dans la limite $L \rightarrow \infty$:

$$\boxed{\ell_K = 2\ell_p}. \quad (\text{I-3.18})$$

3.4.c Distribution de probabilité de la vrille

Le modèle du ver est décrit par une marche aléatoire d'un point sur une sphère. Lorsque ce point reste à une distance angulaire très petite de son point de départ la marche aléatoire est quasi-plane, (par exemple si la marche aléatoire commence en $\theta = 0$ sur la sphère, la condition évoquée est $\theta(s) \ll 1$). Cette remarque permet dans cette limite d'appliquer les résultats connus pour les marches aléatoires planes.

C'est le cas lorsque la chaîne est courte, dans ce cas l'hypothèse $\theta \ll 1$ est vérifiée. Le vecteur tangent $\hat{\mathbf{t}}$ reste toujours dans l'hémisphère $\theta < \pi/2$ de la sphère unité, on applique la formule de Fuller (I-2.24) avec $\nu = 0$ l'égalité modulo 2 devenant une égalité dans \mathbf{R} (voir paragraphe 2.5.a). Le vecteur $\hat{\mathbf{t}}$ couvre une partie très restreinte de la sphère que l'on approxime par un plan. Ceci nous permet alors d'utiliser un théorème dû à Paul Lévy sur la distribution de probabilité de la surface algébrique entourée par un brownien sur un plan (Lévy, 1948). Avec les notations (I-2.24) la probabilité de la vrille w vaut

$$p(w) = \frac{\pi \ell_p}{L} \frac{1}{\text{ch}^2\left(\frac{2\pi w \ell_p}{L}\right)} \quad (\text{I-3.19})$$

lorsque $L/\ell_p \ll 1$. La probabilité est presque nulle sauf pour des valeurs de la vrille $|W_r| \leq \frac{1}{2\pi} \frac{L}{\ell_p}$.

Notre cherchons dans la suite la distribution de probabilité de la vrille des chaînes longues, pour lesquelles il n'existe pas de formule analytique connue (chapitre 4). Dans la prochaine section on montre que certains travaux prédisent que cette distribution de probabilité dépend de la longueur mais aussi de la discrétisation.

3.4.d Modèle du ver sous tension

Expression de l'énergie

Le modèle du ver est basé sur l'énergie de flexion locale (I-2.7). Les expériences de micromanipulation de molécule unique décrites dans la section 1.2 soumettent de plus le polymère à une force \mathbf{F} constante. Une énergie d'extension doit être ajoutée à l'énergie de flexion

$$E_{\text{extension}} = \mathbf{F} \cdot (\mathbf{r}(L) - \mathbf{r}(0)) = \mathbf{F} \cdot \int_0^L \hat{\mathbf{t}}(s) ds. \quad (\text{I-3.20})$$

Le modèle décrit par l'énergie $E_{\text{flexion}} + E_{\text{extension}}$ est le modèle du ver sous tension. Il a été étudié analytiquement et numériquement par de nombreux groupes motivés par les expériences de manipulation de l'ADN. L'objet de cette section est de présenter les principaux résultats qu'ils ont publiés. La présence de la force fait que la diffusion du vecteur tangent sur la sphère est régie par l'équation de transfert pour la fonction de partition \mathcal{Z} du système

$$\frac{\partial \mathcal{Z}}{\partial s} = \frac{1}{2\ell_p} \Delta_{\hat{\mathbf{t}}} \mathcal{Z} + (\mathbf{f} \cdot \hat{\mathbf{t}}) \mathcal{Z}. \quad (\text{I-3.21})$$

Le vecteur tangent $\hat{\mathbf{t}}(s)$ est écrit en coordonnées sphériques $(\theta(s), \varphi(s))$, de sorte que la notation θ désigne la même notion que l'angle θ dans le modèle discret de la section 3.3. On abrégera également la dérivation selon s par un point : $\cdot \stackrel{\text{déf.}}{=} \frac{\partial}{\partial s}$. Avec ces notations, l'énergie du ver sous tension est

$$\frac{E_{\text{ver}}}{k_B T} = \int_0^L \left[\frac{\ell_p}{2} \left(\dot{\theta}^2 + \sin^2 \theta \dot{\varphi}^2 \right) - f \cos \theta \right] ds \quad (\text{I-3.22})$$

Analogie avec un système quantique

Les équations (I-3.13) et (I-3.21) ressemblent structurellement à des équations de Schrödinger pour un temps imaginaire. Cette remarque est à la base de la méthode de résolution du modèle du ver. Grâce à une transformation de l'abscisse s en temps imaginaire, on formule la fonction de partition sous la forme d'une amplitude de Feynman entre les états décrits par $\hat{\mathbf{t}}(0)$ et $\hat{\mathbf{t}}(L)$. L'analogie de la constante de Planck est la température $k_B T$. On effectue la rotation de Wick $s/\ell_p \leftrightarrow it$. L'hamiltonien obtenu à partir de (I-3.21) décrit alors une charge $q = 1$ se déplaçant sur une sphère et soumise à un champ électrique $f\ell_p$

$$\beta \hat{H}_{\text{ver}} = -\frac{1}{2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} - f \ell_p \cos \theta. \quad (\text{I-3.23})$$

La fonction de partition s'écrit (Fixman et Kovač, 1973),

$$\mathcal{Z}_{\text{ver}} = \left\langle \hat{\mathbf{t}}(L) \left| \exp \left(-\frac{L}{\ell_p} \beta \hat{H}_{\text{ver}} \right) \right| \hat{\mathbf{t}}(0) \right\rangle \quad (\text{I-3.24})$$

et ainsi on sait résoudre ce modèle en introduisant les valeurs propres de \hat{H} , que l'on note $u_n(f\ell_p)$ avec $n \geq 0$, u_0 étant l'énergie du niveau fondamental. Comme dans la pratique $L \gg \ell_p$, seul ce terme est important, l'énergie libre du ver s'écrit sous la forme

$$\mathcal{F}_{\text{ver}} = u_0(f\ell_p) \frac{L}{\ell_p}. \quad (\text{I-3.25})$$

Le premier terme ($u_0(f\ell_p)$) est l'énergie du fondamental de \hat{H}_{ver} . On peut se contenter de résoudre l'équation aux valeurs propres de \hat{H}_{ver} pour chercher la plus petite valeur propre réelle. Le second terme (L/ℓ_p) exprime l'extensivité de l'énergie libre.

Courbe force–extension

Nous sommes à présent en mesure de calculer les courbes force–extension du modèle du ver, afin de les confronter aux expériences. Le dernier pas à franchir est celui de la résolution de l'équation aux valeurs propres de l'hamiltonien (I-3.23) avec les conditions aux bords $\hat{\mathbf{t}}(0) = \hat{\mathbf{t}}(L) = \hat{\mathbf{e}}_z$ afin d'obtenir $u_0(f\ell_p)$. Malheureusement, cette résolution n'est pas simple et nous allons devoir concéder à l'approche analytique une résolution numérique. L'expression de l'extension relative de la molécule, ζ , se déduit de l'expression de \mathcal{F}_{ver} :

$$\zeta_{\text{ver}}(f) = -\frac{1}{L} \beta \frac{\partial \mathcal{F}_{\text{ver}}}{\partial f} = -\beta u'_0(f\ell_p). \quad (\text{I-3.26})$$

Ce résultat permet de calculer numériquement les valeurs de ζ en fonction de f (Bouchiat et coll., 1999).

3.4.e Résultats du modèle du ver

Nous donnons maintenant les résultats du modèle du ver pour la relation force–extension. Nous présentons des expressions donnant des relations force–extension issues pour la plupart de publications récentes. Le premier résultat présenté est celui du comportement asymptotique à grande force que l'on tire du calcul analytique. On aborde ensuite l'approche numérique, à partir de laquelle on élargit le domaine de validité d'une expression asymptotique pour la force, en faisant une interpolation des données numériques.

Comportement asymptotique à grande force

Le comportement asymptotique lorsque la force tend vers $+\infty$ a été calculé grâce à une représentation de Monge. En effet dans le cas où la molécule est très étirée, elle ne passe que par un point unique dans un plan $z = C^{\text{te}}$. On réécrit l'énergie (I-3.22) en notant $\hat{\mathbf{t}}_{\perp}$ les composantes du vecteur tangent contenues dans le plan orthogonal à $\hat{\mathbf{e}}_z$:

$$\frac{E_{\text{ver}}}{k_{\text{B}}T} \simeq \frac{1}{2} \int_0^L \left[\ell_{\text{p}} \dot{\mathbf{t}}_{\perp}^2 + f \hat{\mathbf{t}}_{\perp}^2 \right] ds - fL. \quad (\text{I-3.27})$$

On effectue le calcul de la fonction de partition (I-3.24) en faisant l'intégration sur les deux composantes de $\hat{\mathbf{t}}_{\perp}$, qui donnent la même contribution. C'est le calcul usuel de l'intégrale de chemin d'un potentiel harmonique, avec comme conditions aux limites $\hat{\mathbf{t}}_{\perp}(0) = \hat{\mathbf{t}}_{\perp}(L) = 0$. Le résultat asymptotique auquel on aboutit est

$$\frac{\mathcal{F}_{\text{ver}}}{k_{\text{B}}T} \simeq \left(-f\ell_{\text{p}} + \sqrt{f\ell_{\text{p}}} \right) \frac{L}{\ell_{\text{p}}}. \quad (\text{I-3.28})$$

Cette expression donne le comportement asymptotique de u_0 . On en déduit que dans la limite des grandes forces, dans le cadre d'une représentation de Monge, l'extension relative est (Kovač et Crabb, 1982)

$$1 - \zeta \simeq \frac{1}{2\sqrt{f\ell_{\text{p}}}}, \quad (\text{I-3.29})$$

ce qui diffère du résultat tiré du modèle de Kuhn $1 - \zeta \simeq \frac{1}{2f\ell_{\text{p}}}$ (voir équation (I-3.6)).

Résolution numérique

Une autre méthode consiste à calculer $u_0(f\ell_{\text{p}})$ par une méthode variationnelle, toujours grâce à une analogie avec l'équation de Schrödinger. En partant de la remarque que $P(\hat{\mathbf{t}}) \propto \exp(\xi \cos \theta)$, le niveau fondamental s'écrit

$$u_0 = \min_{\xi} \int_{S^2} P(\hat{\mathbf{t}}) \hat{H}_{\text{ver}} P(\hat{\mathbf{t}}) d\hat{\mathbf{t}}, \quad (\text{I-3.30})$$

ce qui conduit à l'expression (Marko et Siggia, 1995)

$$\beta u_0(f\ell_{\text{p}}) = \min_{\xi} \left[\left(\frac{\xi}{2} - f\ell_{\text{p}} \right) \left(\coth 2\xi - \frac{1}{2\xi} \right) \right] \quad (\text{I-3.31})$$

On déduit le comportement de u_0 à faible force en remarquant que la solution correspond à $\xi \simeq f\ell_{\text{p}}$, ce qui donne $\beta u_0 \simeq -(f\ell_{\text{p}})^2/3$ d'où

$$\zeta \simeq \frac{2}{3} f\ell_{\text{p}}. \quad (\text{I-3.32})$$

C'est la même expression que pour le modèle de Kuhn avec $\ell_K = 2\ell_p$ (équation (I-3.6)). Ces deux modèles sont équivalents lorsque la force est faible. Dans le cas où la force est grande, on retrouve le résultat (I-3.29). On obtient une autre solution numérique en écrivant l'hamiltonien \hat{H}_{ver} dans la base des harmoniques sphériques et en diagonalisant la matrice.

Formule d'interpolation

Ces résultats sont soit asymptotiques, soit exprimés sous forme d'équation. Pour comparer directement les résultats du modèle à des données expérimentales il est préférable d'avoir une courbe numérique issue des calculs présentés dans cette section. Il existe plusieurs formules d'interpolation approchant cette courbe numérique. Une formulation utile, surtout lorsque le paramètre imposé est ζ , est d'exprimer $f\ell_p$ en fonction de ζ . Le terme dominant à grande force est, d'après l'équation (I-3.29) $f\ell_p \simeq \frac{1}{4}(1 - \zeta)^{-2}$, que l'on décide de compléter avec un polynôme en ζ . Le premier résultat de ce genre est un polynôme d'ordre un (Bustamante et coll., 1994) :

$$f\ell_p = \zeta + \frac{1}{4(1 - \zeta)^2} - \frac{1}{4}. \quad (\text{I-3.33})$$

Cette formule présente le grand avantage d'être simple. Si on la compare à la solution numérique, la différence est d'au plus 10%. Des termes supplémentaires à la formule (I-3.33) peuvent être calculés numériquement, ainsi un polynôme de degré 7 en ζ permet de se rapprocher à 0,01% de la solution numérique exacte (Bouchiat et coll., 1999). Signalons en outre une formule d'interpolation précise à environ 5% près, exprimant $\ln(f\ell_p)$ comme une fraction rationnelle en $\ln(1 - \zeta)$ (Vologodskii, 1994).

3.5 Quel modèle pour l'ADN ?

Nous venons de décrire plusieurs modèles de polymère. Quel est celui qui est le plus adapté à la molécule d'ADN ? Pour répondre à cette question, on compare les relations force–extension de deux modèles : celui de Kuhn polymère flexible (équation (I-3.6)) et celui du ver, polymère semi–flexible (équation (I-3.33)) avec les résultats expérimentaux de la figure 1.9 dans le cas où il n'y a pas de supertour ($\chi = 0$). Ces courbes sont représentées sur la figure 3.2. Le paramètre libre de chaque modèle a été ajusté pour obtenir le meilleur accord. Le modèle du ver est le plus adapté pour l'ADN, avec une longueur de persistance d'environ $\ell_p \simeq 53$ nm. La notion de monomère pour l'ADN n'est pas bien définie. Cependant le comportement de polymère semi–flexible n'est valable qu'à des échelles suffisamment grande devant le diamètre de 2 nm. Nous utiliserons la valeur $\ell_p/b = 30$ comme valeur de référence pour la discrétisation de l'ADN.

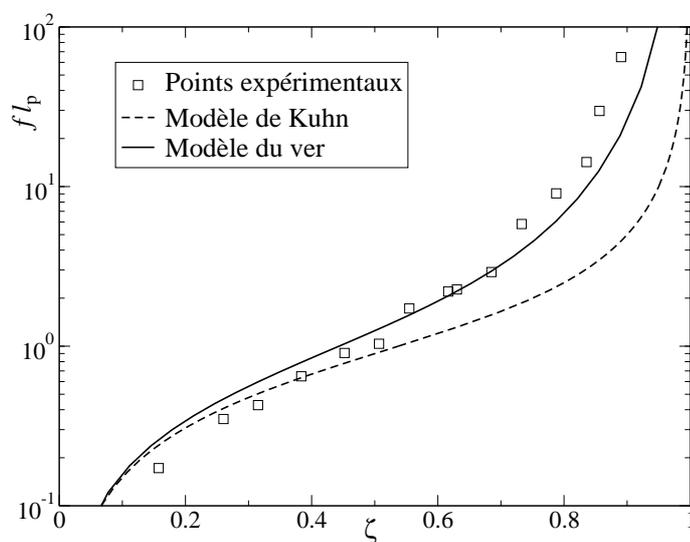


fig. 3.2: Comparaison du modèle de Kuhn et du modèle du ver avec les mesures expérimentales de relation force–extension de l’ADN. Le modèle du ver apparaît tout à fait adapté à la description de l’ADN, alors que le modèle de Kuhn est qualitativement correct mais quantitativement faux pour les régimes sous grande force. Le paramètre ℓ_p est ajusté pour donner le meilleur accord, il est d’environ $\ell_{pADN} \simeq 53$ nm. La courbe pleine est la courbe du modèle du ver, celle en pointillé la courbe du modèle de Kuhn et les carrés sont les mêmes points expérimentaux que ceux de la courbe $\chi = 0$ de la figure 1.9.

3.6 Le modèle de la tige élastique

3.6.a Motivation expérimentale

Depuis qu’il a été montré par les expériences de micromanipulation qu’il était très bien adapté à l’ADN (Bustamante et coll., 1994) le modèle du ver a fait l’objet de nombreux travaux. Les premières expériences (Smith et coll., 1992) ne permettaient pas de contrôler la rotation de l’extrémité attachée à la bille (voir section 1.2). Depuis, plusieurs groupes ont réussi à maîtriser cette technique (Allemand et coll., 1998; Léger et coll., 1999). Il devient alors nécessaire d’incorporer dans un modèle de polymère semi-flexible un terme décrivant l’influence de cette contrainte supplémentaire. Cela correspond à imposer une contrainte sur l’indice de liage Lk à la double chaîne, que l’on introduit sous la forme d’une énergie $2\pi Lk \Gamma$ (Moroz et Nelson, 1998). D’après le théorème de Călugăreanu cet indice de liage Lk va se manifester sous forme de vrille et de torsade. Une approche des états mécaniquement stables a été effectuée, à l’aide d’un calcul variationnel basé sur la formule de Fuller (Fain et coll., 1997). Dans cette

section nous allons décrire un modèle dont l'ambition est de décrire analytiquement la mécanique statistique de la chaîne sous contrainte de supertour.

3.6.b Énergie du modèle de la tige

L'énergie d'une molécule d'ADN de vrille et de torsade données n'est pas déterminée, ce sont les variables locales comme la courbure ou la torsion qui déterminent l'énergie de la molécule. Le modèle du ver prend en compte l'énergie de flexion mais pas celle de torsion. Il faut ajouter celle-ci pour construire un nouveau modèle plus complet. L'étude analytique de ce modèle, appelé **modèle de la tige élastique***, est un problème plus difficile que la résolution du modèle du ver. On cherche à calculer la fonction de partition pour la fonctionnelle d'énergie

$$E_{\text{tige}} = E_{\text{ver}} + E_{\text{torsion}}. \quad (\text{I-3.34})$$

Une résolution reprenant le schéma de celle du modèle du ver par analogie avec la mécanique quantique a été proposée (Mézard et Bouchiat, 1998), nous allons la présenter dans la suite. Les auteurs introduisent le troisième angle d'Euler, ψ , et montrent que la torsion totale s'écrit sous la forme

$$\tau + \omega - \omega_0 = \dot{\varphi} \cos \theta + \dot{\psi} \quad (\text{I-3.35})$$

ou encore, en écrivant $\psi(s)$ en fonction des dérivées de $\theta(s)$ et $\varphi(s)$,

$$\tau + \omega - \omega_0 = \dot{\varphi} \cos \theta + \frac{\dot{\theta}^2 \dot{\varphi} \cos \theta + (\dot{\theta} \ddot{\varphi} - \ddot{\theta} \dot{\varphi}) \sin \theta}{\dot{\theta}^2 + \dot{\varphi}^2 \sin^2 \theta}. \quad (\text{I-3.36})$$

Par identification des seconds termes des ces deux équations l'angle $\psi(s)$ (noté $-\zeta(s)$ dans (Bouchiat et Mézard, 2000)) est défini en toute généralité par

$$\psi(s) \equiv \text{Arctan} \left(\frac{\dot{\theta}}{\dot{\varphi} \sin \theta} \right) + C^{\text{te}} \quad \text{mod. } \pi. \quad (\text{I-3.37})$$

L'énergie totale a la même forme que l'énergie d'une toupie avec point de contact fixe de moments d'inertie A et C et de masse $\propto F$ (Landau et Lifschitz, 1976, page 112)

$$E = \int_0^L \left[\frac{A}{2} (\dot{\theta}^2 + \dot{\varphi}^2 \sin^2 \theta) + \frac{C}{2} (\dot{\psi} + \dot{\varphi} \cos \theta)^2 - F \cos \theta \right] ds \quad (\text{I-3.38})$$

* « Rod-like chain » en anglais

3.6.c Le supertour

L'indice de liage Lk est généralement rapporté à la longueur normalisée L/ℓ_p de la molécule et l'on introduit la notation

$$\eta \stackrel{\text{déf.}}{=} \chi \frac{\ell_p}{L} = 2\pi Lk \frac{\ell_p}{L} - \ell_p \omega_0 \quad (\text{I-3.39})$$

qui correspond à l'angle dont on fait tourner la bille magnétique (voir la section 1.2) par longueur de persistance de la molécule. Cet angle est *imposé* dans ces expériences et on doit tenir compte de cette contrainte lors du calcul de la fonction de partition du système. Mézard et Bouchiat utilisent la relation suivante entre les angles d'Euler φ et ψ et l'angle de supertour

$$\frac{L}{\ell_p} \eta = \int_0^L (\dot{\varphi} + \dot{\psi}) ds \quad (\text{I-3.40})$$

et imposent la valeur η en ajoutant un terme $\delta \left(\frac{L}{\ell_p} \eta - \int (\dot{\varphi} + \dot{\psi}) \right)$ dans l'expression de la fonction de partition. Une expression analytique s'écrit en utilisant la transformée de Fourier de ce terme

$$\delta \left(\frac{L}{\ell_p} \eta - \int (\dot{\varphi} + \dot{\psi}) \right) = \int \frac{dg}{2\pi} \exp \left[i \left(g \frac{L}{\ell_p} \eta - g \int_0^L (\dot{\varphi} + \dot{\psi}) ds \right) \right]. \quad (\text{I-3.41})$$

À ce point de la discussion, il est important de remarquer que l'égalité (I-3.37) qui est définie modulo 2π (égalité dans $\mathbf{R}/2\pi\mathbf{Z}$) est transformée en une égalité dans \mathbf{R} dans la formule (I-3.40), et la formule (I-3.41) est incorrecte*.

Les auteurs combinent alors les relations (I-3.35) et (I-3.40) avec le théorème de Călugăreanu et en déduisent ce qu'ils appellent une « formulation locale pour la vrille », notée $\chi_W = 2\pi W r$, et qui n'est valable, d'après les remarques que nous avons faites précédemment, que modulo $4\pi^\dagger$. Néanmoins pour la lisibilité de la suite, nous garderons l'écriture des égalités dans \mathbf{R} utilisée dans la référence (Bouchiat et Mézard, 2000) :

$$\chi_W = 2\pi(Lk - Tw) = \int_0^L (\dot{\varphi} + \dot{\psi}) ds - \int_0^L (\omega + \tau) ds = \int_0^L (1 - \cos \theta) \dot{\varphi} ds. \quad (\text{I-3.42})$$

On retrouve l'expression (I-2.28) de la vrille pour une chaîne déduite de la formule de Fuller (Fuller, 1978) dans le cas où la molécule est *presque droite*. L'incertitude modulo 4π sur χ_W se maintient même pour la formule de la vrille « locale » (I-3.42).

* On a vu que ψ est multivaluée (équation (I-3.37)). En toute rigueur il faut remplacer la fonction de Dirac par un peigne de Dirac $\sum_{p \in \mathbf{Z}} \delta(x - p4\pi)$. L'expression analytique (I-3.41) indique que l'indétermination modulo 2π est reproduite dans le modèle.

† Le fait que l'égalité soit valable modulo 4π et pas seulement modulo 2π est la même que la raison invoquée dans la section 2.4.c au sujet de la formule de Fuller.

Cette décomposition leur permet de factoriser la fonction de partition en deux termes. L'un d'eux, le terme dû à la torsion, est calculé en intégrant sur ψ et vaut $\exp(-g^2 \frac{L}{2\ell_t})$. La résolution se ramène à l'étude du second terme.

3.6.d Résolution par analogie quantique

Ce second terme est exprimé comme la fonction de partition du modèle du ver auquel on aurait ajouté l'énergie $ig\chi_W$. Étudions alors à quoi correspond ce terme supplémentaire. L'expression $ig\chi_W$ se trouve être la même que celle de la circulation du potentiel vecteur (la rotation de Wick fait disparaître le i)

$$\mathbf{A} = g \frac{\sin \theta}{1 + \cos \theta} \frac{\hat{\mathbf{u}}_\varphi}{r^2} \quad (\text{I-3.43})$$

vérifiant $\nabla \times \mathbf{A} = \mathbf{B} = g \mathbf{r}/r^3$. C'est donc le potentiel créé par un monopôle magnétique, de charge g non quantifiée, placé au centre de la sphère du vecteur tangent. La conséquence sur l'hamiltonien est qu'il faut remplacer le terme $\Delta_{\hat{\mathbf{i}}} = \nabla_{\hat{\mathbf{i}}}^2$ par $(\nabla_{\hat{\mathbf{i}}} - q\mathbf{A})^2$. En faisant la moyenne sur les valeurs de $\varphi(L)$ on élimine le terme linéaire en \mathbf{A} . Dans cette partie, on reproduit le calcul du modèle de la tige élastique (Bouchiat et Mézard, 2000) qui ne tient pas compte du fait que la formule (I-3.42) est valable seulement modulo 4π en toute généralité, comme on l'a vu d'une part dans le calcul précédent et d'autre part dans les conditions d'applications de la formule de Fuller.

L'hamiltonien (I-3.23) devient

$$\hat{H}_{\text{tige}} = -\frac{1}{2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} - f \ell_p \cos \theta + \frac{g^2}{2} \frac{1 - \cos \theta}{1 + \cos \theta} \quad (\text{I-3.44})$$

et ses valeurs propres sont notées $u_n(f\ell_p, g)$; u_0 désigne toujours le niveau fondamental. La fonction de partition est approchée dans le cas $L/\ell_p \gg 1$ par

$$\mathcal{Z} \simeq \int dg \exp \left[-\frac{L}{\ell_p} \left(u_0(f\ell_p, g) + \frac{\ell_p}{2\ell_t} g^2 \right) - i2\pi g L k \right]. \quad (\text{I-3.45})$$

Les fluctuations $\langle Lk^2 \rangle$ se déduisent de cette expression

$$4\pi^2 \langle Lk^2 \rangle = \frac{L}{\ell_t} + \frac{L}{\ell_p} \lim_{g \rightarrow 0} \frac{\partial^2 u_0}{\partial g^2}. \quad (\text{I-3.46})$$

On a remis dans cette formule le terme dû à la torsion $4\pi^2 \langle Tw^2 \rangle = \frac{L}{\ell_t}$. Le second terme exprime les fluctuations de la vrille.

3.6.e Calcul de la vrille à grande force

En première application de ce modèle on estime les fluctuations de la vrille lorsque la force est grande en reprenant la représentation de Monge du paragraphe 3.4.e. Lorsque $\theta \ll 1$ et avec $\eta = 0$ Moroz et Nelson ont remarqué qu'à l'ordre 2 le hamiltonien \hat{H}_{tige} (I-3.44) est le même que $\hat{H}_{\text{ver}} + \frac{g^2}{4}$ (voir équation (I-3.23)) en remplaçant $f\ell_p$ par $f\ell_p + \frac{1}{4}g^2$. Le calcul de l'énergie libre du modèle de la tige dans le cadre de cette approximation conduit, d'après le résultat de \mathcal{F}_{ver} (I-3.28), à

$$\frac{\mathcal{F}_{\text{tige}}}{k_B T} \simeq \left(-f\ell_p + \sqrt{f\ell_p + \frac{g^2}{4} + \frac{\ell_p}{2\ell_t} g^2} \right) \frac{L}{\ell_p} \quad (\text{I-3.47})$$

ce qui conduit de la même façon qu'avec l'équation (I-3.46) à l'expression des fluctuations de la vrille

$$\begin{aligned} \langle W_r^2 \rangle &\simeq \langle Lk^2 \rangle - \langle Tw^2 \rangle \\ &\simeq \frac{1}{4\pi^2} \lim_{g \rightarrow 0} \left(\frac{1}{k_B T} \frac{\partial^2 \mathcal{F}_{\text{tige}}}{\partial g^2} \right) - \frac{1}{4\pi^2} \frac{L}{\ell_t} \\ \langle W_r^2 \rangle &\simeq \frac{1}{(4\pi)^2} \frac{1}{\sqrt{f\ell_p}} \frac{L}{\ell_p}. \end{aligned} \quad (\text{I-3.48})$$

Cette formule nous donne le comportement asymptotique des fluctuations de la vrille lorsque la force est grande, c'est-à-dire dans un régime où la molécule est presque droite. Ce résultat sera utilisé pour caractériser le domaine des grandes forces lors des simulations numériques.

3.6.f Pathologie du modèle

Retournons maintenant au cas général, c'est-à-dire lorsque la molécule n'est plus très étirée. Le vecteur tangent peut passer dans l'hémisphère $\cos \theta < 0$. Or l'hamiltonien \hat{H}_{tige} est singulier en $\theta = \pi$ à cause du terme de monopôle magnétique. Afin d'éviter cette singularité, Mézard et Bouchiat proposent d'interdire au vecteur tangent une petite calotte $\pi - \epsilon \leq \theta \leq \pi$ autour de ce point. Ils montrent de plus que cette coupure est équivalente à une discrétisation du modèle de la tige (l'équivalent de notre modèle discret de la section 3.3) avec une valeur de la distance entre les centres des monomères $b \sim \ell_p \epsilon^2$, et que le modèle du ver présente une divergence lorsque ϵ tend vers 0 de l'ordre de $-\frac{L}{\ell_p} \ln \epsilon$. La divergence en fonction de la discrétisation ℓ_p/b s'en déduit facilement

$$\langle W_r^2 \rangle_{\text{Fuller}} \sim \frac{L}{\ell_p} \ln \frac{\ell_p}{b}. \quad (\text{I-3.49})$$

Le modèle continu de la tige (Bouchiat et Mézard, 2000) présente donc une pathologie. Les auteurs ont proposé d'introduire une coupure b_0 obtenue à partir de données

expérimentales. Leur technique de coupure nous semble assez difficilement contrôlable. De plus le sens physique de la valeur trouvée, $\ell_p/b_0 \simeq 7$ ne nous paraît pas clair. Le chapitre suivant précise l’origine de cette divergence.

3.6.g *Traitement numérique du problème*

Il est assez frappant de voir que les formules exprimant les angles sont ambiguës (formules (I–3.37) et (I–2.24)). La difficulté est liée au fait que la sphère \mathcal{S}^2 ne possède pas de système de coordonnées régulier (sans singularité). Cet obstacle ne peut pas être contourné et il faut se résoudre à abandonner l’ambition d’un modèle totalement analytique semblable à celui du ver.

Cependant nous avons une formulation de la vrille qui est sans ambiguïté, celle de Călugăreanu (I–2.20). Il ne s’agit pas d’une intégrale simple mais d’une intégrale *double*. Nous souhaitons insister sur le fait que les formules exprimant la vrille sous la forme d’une intégrale *simple* présentes dans la littérature ne sont valables dans \mathbf{R} que pour certaines configurations qui sont difficiles à reconnaître. Elles sont par contre toujours valables modulo 2.

Nous allons procéder par simulation numérique. Pour effectuer cette simulation, on doit d’une part *créer* un ensemble statistiquement correct de chaînes polymériques semi-flexibles et pour chacun des éléments de cet ensemble, *calculer* la vrille avec la formule de Călugăreanu. Ce travail est décrit dans le chapitre suivant.