

Promotion 2004
Année 3
Majeure 2
PHY565

MAJEURES DE PHYSIQUET ET CHIMIE DU VIVANT
MÉCANIQUE : OPTIONS « FLUIDES ET SOLIDES »

Physique des polymères et membranes biologiques

*Loïc Auvray, Bertrand Duplantier
Cécile Sykes*

Édition 2007

Avant-propos

LES ORIGINES DU COURS « MATIÈRE MOLLE » À L'X

À la fin des années 1980, les succès obtenus dans la mise en œuvre de concepts et méthodes physiques dans divers systèmes de la matière dite « molle » (cristaux liquides, films d'amphiphiles, polymères et colloïdes), couronnés en particulier par le prix Nobel 1991 de Pierre-Gilles de Gennes, justifiaient l'introduction de ce domaine dans l'enseignement de l'École polytechnique. Il était aussi perceptible, dès cette époque, que cette culture originale devait pouvoir contribuer au nouvel essor de la biologie cellulaire et au développement de nouvelles méthodes thérapeutiques. Les deux Départements, de Physique et de Biologie, alors dirigés par Yves Quéré et Sylvain Blanquet, ont confié dès 1987 à deux de leurs enseignants respectifs, Jean Charvolin et Jean-Luc Dimicoli, la création d'un tel enseignement alors dit « de mineure de physique en majeure de biologie ». Les travaux remarquables réalisés par des laboratoires français et étrangers (analyses structurales, manipulation de molécules individuelles, moteurs biologiques, motilité cellulaire pour n'en citer que quelques uns) ont tout à fait confirmé l'intérêt de ce domaine aujourd'hui en pleine expansion.

Le cours initial a été ensuite considérablement étendu par Loïc Auvray en 1992, puis remanié une première fois en 2003 par B.D. pour y intégrer la biophysique de l'ADN, afin de rendre compte au mieux de l'évolution rapide de cette interface physique-biologie. Il fait maintenant partie des Majeures 2 BIO 502/CHI 502 « Physique et chimie du vivant », MEC 504 « Mécanique » et enfin PHY 502 « Physique ». Cette année, ce cours en évolution se voit augmenté d'une partie détaillée sur le mouvement brownien et ses descriptions théoriques successives par Einstein et Langevin. Une partie nouvelle introduit aussi, en liaison avec la biophysique du dépliement de l'ARN, un champ récent d'expériences et de théorie des systèmes hors d'équilibre, connu depuis peu sous le nom de « théorèmes de fluctuations ». Ces derniers permettent de quantifier les violations transitoires du Second Principe de la thermodynamique pour des systèmes mésoscopiques, en particulier biologiques.

Nous remercions chaleureusement Vincent Croquette et Terence Strick pour les nombreuses figures expérimentales originales fournies à propos des micromanipulations de molécules d'ADN, ainsi que Félix Ritort pour les nombreuses informations et figures transmises à propos des expériences de dépliement de molécules d'ARN. Enfin, nous remercions en particulier Mesdames Pellouin, Digot, Maguer et Toustou du Centre Poly-Média de l'École polytechnique pour l'aide précieuse apportée à l'élaboration de ce texte.

Bertrand DUPLANTIER & Cécile SYKES, janvier 2007

Table des matières

1	Matière biologique et matière molle	9
1	Introduction	9
2	Les éléments d'un jeu de construction supramoléculaire	10
2.1	Les lipides	10
2.2	Les polymères	17
2.3	Particules colloïdales	20
2.4	Cristaux liquides	24
3	Exemples de structures complexes	27
2	Le mouvement brownien	33
1	Brève histoire du mouvement brownien	33
1.1	Robert Brown et ses précurseurs	34
1.2	La période précédant Einstein	36
2	Albert Einstein et le mouvement brownien	38
2.1	1905 : première théorie	38
2.2	Einstein, 1906, théorie générale du mouvement brownien	45
3	Équation de Langevin	49
3.1	Démonstration de Langevin, 1908	49
3.2	« Bruit blanc » et solution explicite de l'équation de Langevin	51
3.3	Modèle microscopique	53
3	Polymères	55
1	Introduction	55
2	Quelques types de macromolécules	56
2.1	Polymérisation	56
2.2	Remarques sur les polymères hydrosolubles	58
3	Conformation d'une chaîne isolée en solution	59
3.1	Bons et mauvais solvants	59
3.2	Flexibilité d'une chaîne. Longueur de persistance	60
3.3	Chaîne flexible idéale	63
3.4	Chaîne idéale sous tension	68
3.5	Polyélectrolytes	69
3.6	Effets de volume exclu	70
4	Propriétés des polymères en solution	76
4.1	Les différents régimes de concentration d'une solution de polymères	76

4.2	Pression osmotique d'une solution de polymères	77
5	Dynamique et reptation des polymères	86
5.1	Dynamique des chaînes et viscosité d'une solution de polymères	86
5.2	Reptation d'une chaîne dans un réseau	89
6	Gels	104
6.1	Différents types de gels	104
6.2	La transition sol-gel	106
6.3	Structures des gels	108
4	Micromanipulations de molécules uniques	109
1	Introduction	110
1.1	Intérêt de l'ADN pour les physiciens	110
1.2	Ordres de grandeur des forces biologiques	111
1.3	Techniques de micromanipulations	112
2	Mesures par fluctuations browniennes	116
2.1	Introduction	116
2.2	Équilibre et fluctuations	118
2.3	Énergie élastique	121
3	Modèles simples de chaînes	123
3.1	Le bâtonnet rigide	123
3.2	La chaîne à maillons indépendants	126
4	Modèles discrets de chaînes d'ADN semi-flexibles	129
4.1	Modèles de Kratky-Porod	129
4.2	Limite continue du modèle de Kratky-Porod	132
5	Le « modèle du ver »	135
5.1	Définitions	135
5.2	Courbe force-élongation d'une chaîne continue semi-flexible	137
5.3	Comparaison aux données expérimentales	140
6	Dépliage de l'ARN et relations de fluctuations	144
6.1	Traction sur l'ARN	144
6.2	Dépliage stochastique de l'ARN et hystérésis	145
6.3	Relations de fluctuations : égalité de Jarzynski (1997)	146
6.4	Relations de fluctuations : relation de Crooks (1999)	154
7	L'ADN comme fermeture éclair	159
8	Annexe 1 : Grandes elongations d'une chaîne semi-flexible	160
8.1	Énergie libre de la chaîne tendue	161
8.2	Modes propres	161
8.3	Fluctuations thermiques et équipartition de l'énergie	162
9	Annexe 2 : Fluctuations d'un filament d'actine	164
5	Effets topologiques dans l'ADN	175
1	Introduction	175
2	La topologie est naturelle pour l'ADN	177
2.1	Structures tertiaires de l'ADN	177
2.2	Formalisme topologique	178

3	ADN sous torsion : expériences	183
3.1	Transition de flambage	186
4	ADN et topoisomérases	191
4.1	Les noeuds dans l'ADN	191
4.2	Les topoisomérases I et II	192
6	Forces faibles et matière molle	203
1	Introduction	203
2	Forces et propriétés de la matière	204
2.1	Forces dans les gaz et les suspensions	205
2.2	Élasticité des solides	208
2.3	L'état liquide	211
3	Forces intermoléculaires et entre surfaces	215
3.1	Les différents types de forces et de liaisons	215
3.2	Forces de van der Waals	217
3.3	Forces électrostatiques entre surfaces chargées	227
3.4	Stabilité des suspensions colloïdales	236
4	Annexe	238
7	Lipides et membranes	241
1	Introduction	241
2	Effet tensioactif. Monocouches et films de lipides	242
2.1	Monocouches de lipides à l'interface eau-air	242
2.2	Tension et pression de surface. Description microscopique	244
2.3	Films interfaciaux de lipides et microémulsions	246
3	Structure des agrégats de lipides	247
3.1	Micelles sphériques	247
3.2	Optimisation de l'aire par chaîne	248
3.3	Micelles allongées	250
3.4	Bicouches et membranes	251
4	Élasticité et conformation des membranes de lipides	253
4.1	Élasticité d'étirement ou de compression	255
4.2	Élasticité de courbure	257
4.3	Formes d'équilibre des vésicules	265
4.4	Ondulations thermiques des membranes	267
4.5	Forces d'ondulation. Interactions stériques entre membranes	271
5	Membranes mixtes et membranes biologiques	272
5.1	Hétérogénéité des membranes biologiques	272
5.2	Interactions entre lipides et protéines	274

Chapitre 1

Matière biologique et matière molle

1 Introduction

Nous savons depuis notre plus jeune âge que la matière condensée se présente sous deux états : liquide ou solide. En réalité, cette classification, qui correspond à une perception macroscopique de la matière, n'est ni complète, ni surtout suffisante.

De nombreux matériaux naturels ou synthétiques présentent des propriétés intermédiaires entre celles d'un liquide et celles d'un solide.

Un yaourt, une confiture et de nombreux tissus biologiques contiennent jusqu'à 80% d'eau mais résistent à la déformation comme des solides quand on les soumet à des cisaillements faibles. Au contraire, une balle de caoutchouc non vulcanisé rebondit quand on la lance à terre, mais finit par couler sous son propre poids comme un liquide quand on la pose sur une table. Une cellule régule selon les circonstances la fluidité et les déformations de son cytoplasme. Ces propriétés mécaniques ne sont d'ailleurs pas les seules en cause.

Les cristaux liquides de nos montres, dont le nom même est évocateur, des solutions concentrées de savons ou de lipides dans l'eau, certaines suspensions de particules solides dans un solvant, s'écoulent à première vue comme des fluides ordinaires, mais possèdent des propriétés optiques, électriques ou magnétiques anisotropes (indice de réfraction, susceptibilités) qu'on n'associe habituellement qu'aux seuls solides cristallins.

De tels « fluides complexes » (qui sont d'ailleurs parfois « solides ») sont appelés « intermédiaires », « mésomorphes » ou « colloïdaux ». Ils tirent leur originalité d'être à la fois *hétérogènes* et facilement *déformables*. Hétérogènes, car d'un point de vue microscopique, comme on peut le découvrir par des expériences de filtration, de microscopie électronique ou de diffraction de rayonnement (lumière, rayons X ou neutrons), ils sont organisés en structures bien définies à l'échelle supramoléculaire, c'est-à-dire supérieure à la dizaine d'Ångströms. Déformables, car

ces structures uni-, bi- ou tridimensionnelles sont souples, fluctuantes et extrêmement sensibles à des actions extérieures mécaniques ou chimiques faibles.

Ces hétérogénéités et ces structures supramoléculaires sont très variées. Nous allons les décrire et les classer progressivement sans chercher à éviter les recouvrements et les redites. La première description fait intervenir la nature et les propriétés particulières des constituants : lipides, polymères, particules colloïdales, cristaux liquides.

2 Les éléments d'un jeu de construction supramoléculaire

Il existe plusieurs manières de construire des structures supramoléculaires :

– la première manière est de partir d'objets déjà « gros » à l'échelle atomique. C'est le cas des colloïdes qui sont des particules solides obtenues par division fine d'un matériau massif, mises en suspension dans un solvant. C'est aussi le cas des solutions et des gels de polymères. Il y a cependant une différence essentielle entre les colloïdes et les polymères. Les particules colloïdales sont denses et compactes, les polymères sont fins et ténus. Les particules colloïdales sont des boules, les polymères sont des fils. L'arrangement des objets dans l'espace, la topologie des structures et finalement les propriétés mécaniques des différents milieux sont très différentes ;

– la seconde manière est de partir d'objets petits qui s'associent et s'assemblent en grandes structures plus ou moins déformables, c'est le cas, en particulier, des molécules de lipides ;

– la dernière manière correspond au cas des cristaux liquides : le milieu est homogène du point de vue de la densité mais l'orientation des molécules est modulée à grande échelle.

Bien entendu, on peut, et la nature ne s'en prive pas, associer les différentes approches, nous en verrons de nombreux exemples.

2.1 Les lipides

Avant de parler des lipides, il faut rappeler, en caricaturant un peu, qu'il existe deux sortes de liquides, différant par l'origine de leur cohésion, leurs propriétés thermodynamiques (densité) et électriques (constante diélectrique, conductivité) : un liquide anormal, l'eau, et des liquides normaux, presque tous les autres. Ces autres liquides seront pour nous des liquides organiques, alcanes et dérivés, qu'il sera commode de désigner par le nom d'« huile ». Ce terme a l'avantage d'évoquer clairement que « l'eau et l'huile sont immiscibles », un fait à la fois familier et fondamental pour la suite.

Si l'eau et l'huile sont immiscibles, il existe des substances « hydrophiles » solubles dans l'eau, en général des substances polaires, et des substances « hydrophobes » (ou lipophiles, en général apolaires) solubles dans l'huile. Dans certains cas, de petites molécules comme les

alcools, les amines ou les cétones possédant des groupes polaires hydrophiles et des parties aliphatiques hydrophobes sont solubles à la fois dans l'eau et les solvants organiques.

Les lipides et leurs homologues, acides gras, savons, poussent à l'extrême cette ambivalence. Les molécules de lipides sont formées de deux parties distinctes aux affinités antagonistes : une tête polaire soluble dans l'eau mais insoluble dans l'huile, une (ou plusieurs) queue paraffinique insoluble dans l'eau mais soluble dans l'huile. Ce sont des molécules amphiphiles, c'est-à-dire à la fois hydrophile et hydrophobe. Deux exemples classiques sont l'acide palmitique ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{17}\text{COOH}$) et le dodécylsulfate de sodium (SDS de formule $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OSO}_3^- \text{Na}^+$), un détergent très utilisé. La figure 1 en donne d'autres exemples.

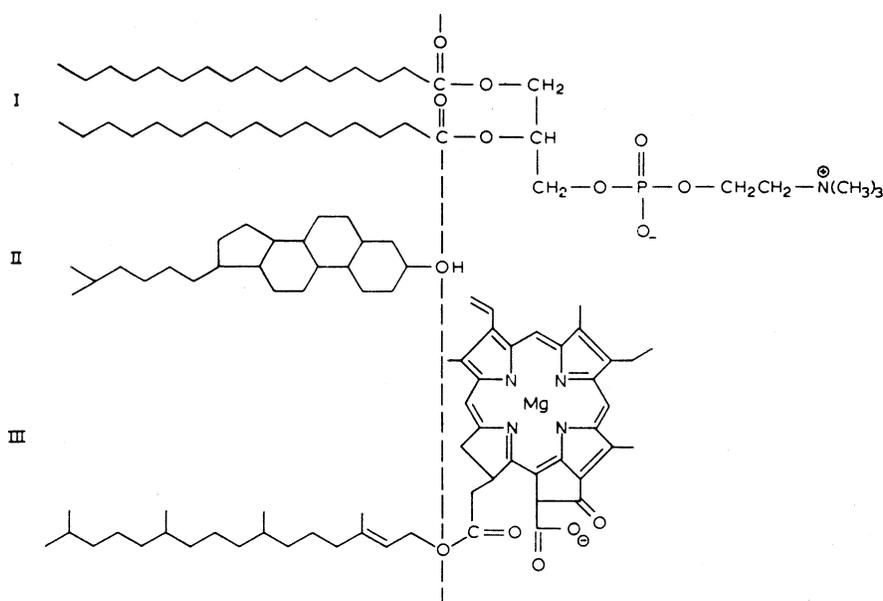


FIG. 1 – Exemples de molécules amphiphiles.

I : phosphatidylcholine ou lécithine. II : cholestérol. III : chlorophylle.

« *Divided we fall, united we stand* » : les molécules isolées de lipides ne sont en général pas directement solubles dans l'eau ou dans l'huile, car elles ne peuvent satisfaire en même temps leur affinité hydrophile et hydrophobe. Pour ce faire, elles ont deux possibilités :

- migrer vers des surfaces et s'y adsorber,
- s'assembler spontanément en agrégats assurant la cohésion des parties agonistes et la ségrégation des parties antagonistes des molécules.

Dans le premier cas, on peuple des surfaces ; dans le second, on les crée.

Il est souvent très favorable pour des molécules de lipides de s'adsorber sur des surfaces : surface libre, interface liquide-liquide ou interface liquide-solide. À l'interface eau-huile ou eau-air par exemple, les têtes polaires plongent dans l'eau tandis que les queues paraffiniques se mettent soit dans l'huile, soit dans l'air. Il est possible de quantifier cette attraction des mo-

lécules pour les interfaces en terme d'énergie de surface, une notion utile qu'il est commode d'introduire ici et sur laquelle nous aurons d'ailleurs plusieurs occasions de revenir.

2.1.1 Notions d'énergie de surface et de tensions superficielle et interfaciale

L'énergie de surface γ_0 d'un liquide ou d'un solide mesure l'énergie minimale nécessaire pour créer une unité d'aire de la surface considérée. Cette énergie est positive car pour créer une surface, il faut soit briser des liaisons chimiques dans le cas d'un solide, soit sacrifier une partie des interactions attractives qui assurent la cohésion des liquides. En effet une molécule près d'une surface n'est liée qu'à environ la moitié des voisines qu'elle aurait dans le volume du matériau. Appelons a la distance moyenne entre deux molécules (a est de l'ordre de quelques Angströms) et U l'énergie de liaison intermoléculaire. Dans un liquide, cette énergie est associée aux forces de van der Waals ou à d'autres forces moléculaires faibles, par exemple la liaison hydrogène ; elle est comparable à l'énergie cinétique moyenne d'une molécule, c'est-à-dire $k_B T$, où k_B est la constante de Boltzmann et T la température en degré Kelvin. À température ambiante, $k_B T = 1/40 \text{ eV} = 4 \cdot 10^{-21} \text{ J}$.

Comme le nombre de liaisons ou d'interactions (supposées à courte portée) entre molécules voisines est d'ordre unité sur une aire d'ordre a^2 , l'énergie de surface d'un liquide ou d'un solide est donnée en ordre de grandeur par la relation :

$$\gamma_0 \approx \frac{U}{a^2} \quad (1)$$

pour un liquide $U \approx k_B T \approx 10^{-20} \text{ J}$ et $a^2 \approx 10 \text{ \AA}^2$, on obtient $\gamma_0 \approx 0.1 \text{ J/m}^2 = 100 \text{ mN/m}$. La tension superficielle des alcanes est de l'ordre de 30 mN/m, celle de l'eau est 72 mN/m. L'ordre de grandeur que nous venons de calculer est donc effectivement représentatif.

Notons qu'une énergie par unité de surface peut aussi être interprétée comme une force par unité de longueur. On parle alors de forces capillaires. Elles agissent lorsque l'on déforme la surface d'un liquide par exemple en tirant sur une lame ou un anneau initialement immergé. La mesure de ces forces donne accès aux valeurs des tensions superficielles¹.

2.1.2 Lipides adsorbés, tension superficielle et pression de surface

Considérons maintenant un film de lipides insolubles adsorbés à la surface de l'eau ou à une interface eau-huile. La description thermodynamique de ce film impose de tenir compte à la fois des phénomènes énergétiques et entropiques : le potentiel thermodynamique adapté à la situation à température constante que nous considérons est l'énergie libre F du film ; il est la somme de deux termes :

$$F = \gamma_0 S + F_S(N, S).$$

¹A.W. Adamson, « *Physical Chemistry of Surfaces* » J. Wiley (1976).

$\gamma_0 S$ est l'énergie libre interfaciale totale du système en l'absence de lipides, c'est le produit de la tension superficielle du liquide γ_0 par la surface totale S . $F_S(N, S)$ est la partie de l'énergie libre associée aux lipides. Nous n'avons pas besoin de l'écrire en détail. Il suffit de dire ici que les lipides forment à deux dimensions l'analogie d'un liquide ou d'un gaz à trois dimensions et que l'énergie libre se calcule de la même façon que pour un liquide. On a un terme d'entropie qui décrit les degrés de liberté de translation des molécules sur la surface, un terme d'énergie cinétique, un terme d'interaction des lipides avec le ou les substrats (eau et/ou huile) et un terme d'interaction des molécules entre elles. N est le nombre total de molécules de lipides emprisonnées dans l'aire S . On introduit souvent Σ , l'aire occupée par une molécule de lipides à la surface du film (on parle d'aire par tête polaire), $\Sigma = S/N$. Σ est l'inverse de la concentration à deux dimensions (nombre de molécules par unité de surface).

Par définition, la tension interfaciale ou l'énergie de surface du film γ est la dérivée de l'énergie libre totale par rapport à la surface totale, à nombre de molécules adsorbées constant :

$$\gamma = \left(\frac{\partial F}{\partial S} \right)_{N, T}, \quad (2)$$

on a donc :

$$\gamma = \gamma_0 - \Pi. \quad (3)$$

La quantité $\Pi = -\frac{\partial F_S}{\partial S}$ est introduite par analogie avec le cas des gaz à trois dimensions. L'interprétation est simple, c'est la « pression » de surface (force par unité de longueur) exercée par notre gaz bidimensionnel sur son « enceinte », ici la ligne de contact entre la surface du film et les parois du récipient, parois qui peuvent être mobiles (on dispose alors d'un moyen expérimental de contrôler l'aire occupée et de mesurer les forces qui s'exercent sur les parois).

Si les molécules de lipides s'étalent effectivement à la surface libre de l'eau ou à l'interface eau-huile, la pression Π qu'elles exercent est positive, la tension superficielle ou interfaciale du film γ est alors inférieure à la tension initiale γ_0 . Pour cette raison, les molécules de lipides sont aussi dénommées tensioactifs ou, en français, surfactants.

Si Π est grand, l'abaissement de tension est important. Il devient plus facile d'augmenter l'aire des interfaces considérées selon les cas eau-air, huile-air ou eau-huile. Une agitation mécanique faible suffit à fournir l'énergie de surface nécessaire pour disperser finement par exemple de l'air dans l'eau ou de l'eau dans l'huile. Dans le premier cas, on obtient des films de savons et des mousses, dans le second, des émulsions.

Pour obtenir un ordre de grandeur simple, on peut utiliser comme équation d'état d'un film de lipides, la loi des gaz parfaits à deux dimensions :

$$\Pi = k_B T \frac{N}{S} = \frac{k_B T}{\Sigma}, \quad (4)$$

et se demander pour quelle valeur de Σ la pression de surface du film devient-elle du même ordre de grandeur que la tension interfaciale initiale. Cela définit Σ^* telle que :

$$\Pi(\Sigma^*) = \gamma_0,$$

soit $\Sigma^* \approx k_B T / \gamma_0$. Si $\gamma_0 \approx U/a^2$ et $k_B T \approx U$ on obtient $\Sigma^* \approx a^2$. Si a est compris entre 5 et 10 Å, Σ^* est dans la gamme 25-100 Å². C'est l'ordre de grandeur correct des surfaces par tête polaire dans les films denses de lipides.

Ce calcul simple montre aussi que si l'on parvient à comprimer les molécules de lipides pour qu'elles viennent presque au contact l'une de l'autre, on peut en principe *annuler* la tension interfaciale du film. Le système peut alors créer de la surface spontanément, c'est-à-dire se disperser, sans aucune dépense d'énergie ! (cf. chapitre 7).

Il n'est cependant pas toujours possible d'atteindre cet état de saturation absolue où la tension interfaciale est nulle. Si le film est trop comprimé, les molécules peuvent préférer quitter la surface, plonger en solution, dans l'eau par exemple, et former des agrégats optimisant l'énergie libre du système.

2.1.3 Agrégats de lipides

L'agrégat le plus simple est la micelle sphérique. Dans l'eau, les molécules de lipides se regroupent et disposent leurs queues de manière à former une gouttelette liquide dense de chaînes paraffiniques tandis que les têtes polaires se placent en surface au contact de l'eau. Le contact entre l'eau et les parties hydrophobes des molécules est ainsi minimisé. Pour des raisons géométriques évidentes, le rayon des micelles est du même ordre de grandeur, mais plus petit, que la longueur des queues des molécules, soit une dizaine d'Angströms.

La forme sphérique n'est pas la seule possible. En présence de sel par exemple, les micelles de SdS dans l'eau s'allongent et forment des cylindres plus ou moins longs et plus ou moins flexibles. Ces micelles cylindriques allongées et déformables (« vermicelles ») ressemblent beaucoup à des chaînes de polymères.

Le troisième type d'agrégat important, surtout du point de vue biologique, est la bicouche, prototype des membranes cellulaires. La bicouche est un arrangement localement plan : dans l'eau les molécules de lipides sont tête-bêche, queues à l'intérieur, têtes à l'extérieur (figure 2).

Ces feuilletts plans plus ou moins flexibles et déformables peuvent s'étendre dans tout le volume de l'échantillon ou se refermer sur eux-mêmes pour former des sacs clos de grandes tailles (entre 100 Å et 10 μ) appelés « vésicules » ou « liposomes ». Ces objets jouent un grand rôle dans le métabolisme des cellules comme transporteurs de protéines et autres substances. On songe à les utiliser en pharmacologie comme vecteurs de médicaments.

Bien entendu, ces différents agrégats de lipides ne peuvent pas toujours être considérés isolément et interagissent entre eux. L'une des conséquences les plus intéressantes de ces interactions est la formation de structures ordonnées, de type cristal liquide : arrangements parallèles de bâtonnets ou de lamelles, empilements réguliers de micelles ou formation de réseaux topologiquement complexes de films courbés.

Nous décrirons en détail le polymorphisme de ces structures, très étudiées récemment. Les

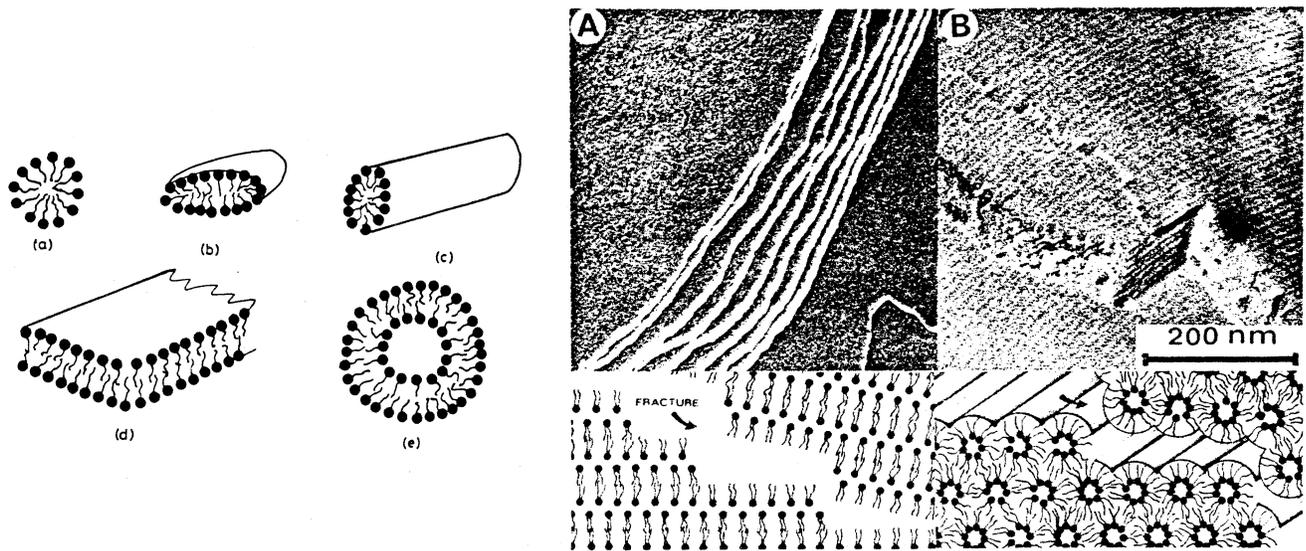


FIG. 2 – Exemples d'agrégats de lipides : *a* : micelle sphérique, *b* : micelle aplatie, *c* : micelle cylindrique, *d* : bicouche plane, *e* : vésicule. Photographies : image de microscopie électronique après cryofracture de phase ordonnée lamellaire et tubulaire (hexagonale).

exemples biologiques sont nombreux.

Les membranes biologiques construisent dans certains cas des empilements ordonnés dans les cellules. La membrane de la cellule de Schwann s'enroule ainsi en multicouches autour de l'axone des cellules nerveuses selon le schéma de la figure 3.

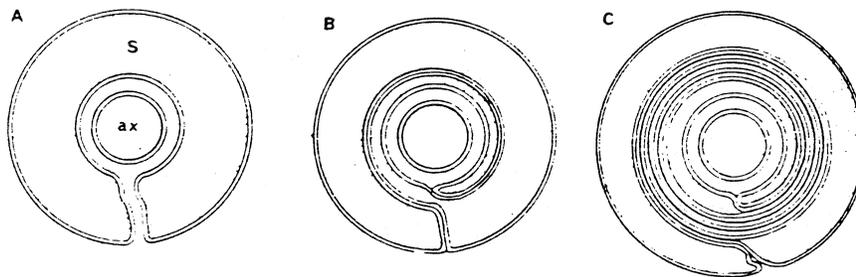


FIG. 3 – Enroulement myélinique autour d'un axone.

On suppose que cet enroulement, appelé myélinique, isole l'axone conducteur des neurones. L'organisation de cette couche myélinique est bien démontrée par la photographie en microscopie électronique d'une réplique de la fracture d'une couche obtenue par une méthode dite de « cryo-décapage » (fig. 4).

Cette structure en couches parallèles équidistantes est dite lamellaire ou smectique. On la rencontre aussi dans les chloroplastes qui contiennent l'appareil photosynthétique des plantes. Le système de membranes contenant la chlorophylle, siège des réactions à la lumière et du trans-

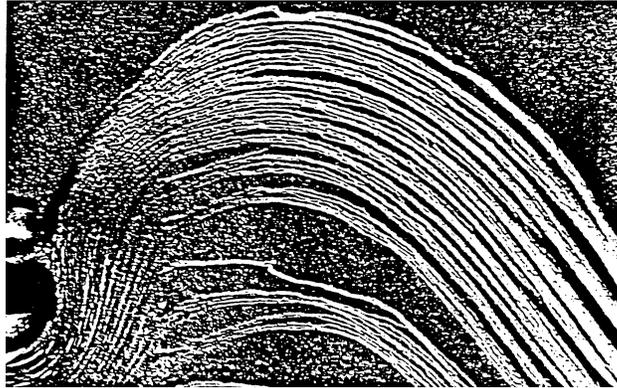


FIG. 4 – Structure myélinique.

port électronique, est organisé en empilements périodiques (grana) dans une matrice (stroma) qui contient enzymes, ribosomes et ADN du chloroplaste (fig. 5).

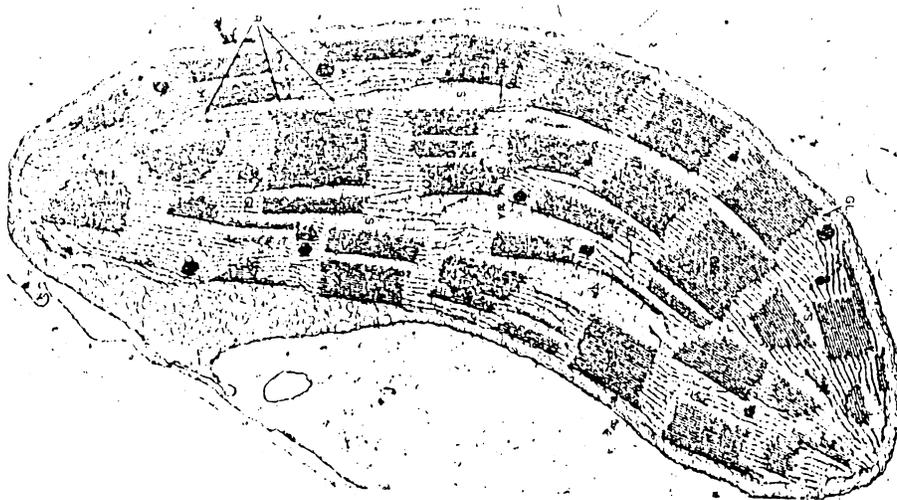


FIG. 5 – Arrangement lamellaire des membranes dans un chloroplaste en présence de lumière.

Cette structure lamellaire n'est observée que si la plante croît à la lumière. Si le développement a lieu dans l'obscurité, on observe des structures d'apparence cristalline, les corps prolamellaires, dont différentes coupes sont visibles sur le cliché de microscopie électronique suivant. L'analyse stéréologique de ces coupes permet de reconstituer la structure formée par la membrane. C'est une structure de symétrie cubique formée de tubes interconnectés (fig. 6). La fonction de cette structure séparant stroma et protoplasme, qui se réorganise en lamelles lorsque la plante est de nouveau exposée à la lumière, n'est pas connue.

Un autre exemple d'organisation complexe de membranes est fourni par les dictyosomes des corps de Golgi, intervenant dans la sécrétion des cellules (fig. 7).

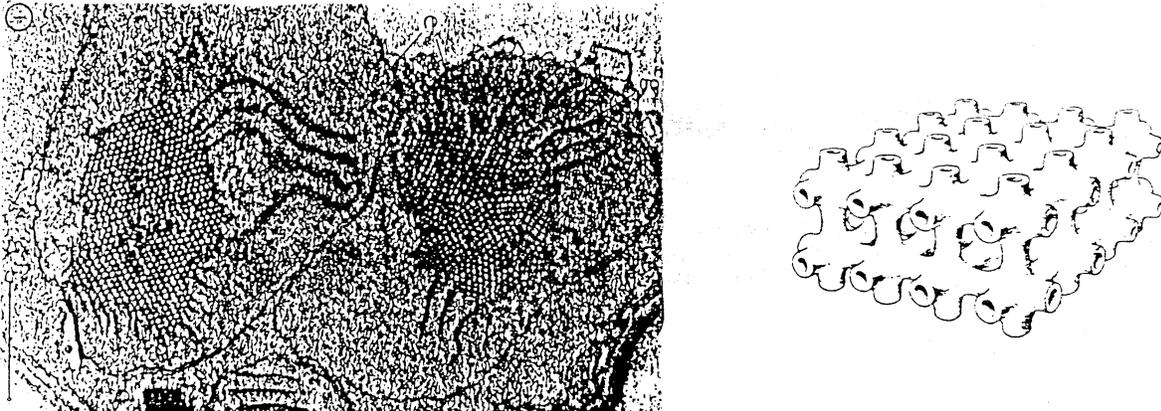


FIG. 6 – Structures cristallines dans un chloroplaste en l'absence de lumière.



FIG. 7 – Dictyosomes des corps de Golgi.

L'analyse des coupes conduit à proposer la structure suivante, formée d'empilements de vésicules aplaties entourées de halo de tubules et de petites vésicules sphériques (fig. 8).

2.2 Les polymères

Le monde des polymères est vaste, plus vaste encore que celui des surfactants. Des polymères biologiques (acides nucléiques, protéines), aux caoutchoucs et macromolécules synthétiques (polystyrène, polyéthylène, silicones) fabriqués par millions de tonnes, la nature et les chimistes ont pu donner libre cours à leur imagination.

La notion de macromolécule polymérique a été très longue à s'imposer et n'a été recon-



FIG. 8 – Arrangement lamellaire des dictyosomes des corps de Golgi.

nue que dans les années 1920 à la suite des travaux d'Hermann Staudinger². Il paraissait inconcevable, ou à tout le moins improbable, que de longues chaînes linéaires de petites unités moléculaires puissent être formées par liaison covalente.

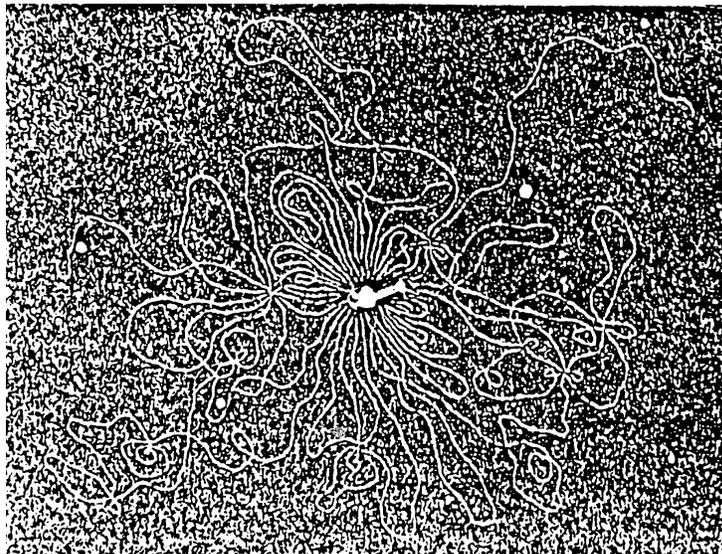


FIG. 9 – ADN d'un bactériophage éclaté par choc osmotique.

(Kleinschmidt et al., Zahn BBA, 61, 857, 1962).

Le nombre d'unités dans une chaîne peut effectivement être très grand et défier le sens commun. Il atteint 100 000 pour des polymères synthétiques comme le polystyrène et le milliard (10^9) pour l'ADN des chromosomes humains. C'est dire que la longueur d'une chaîne complètement étirée peut être considérable : plusieurs millimètres pour l'ADN (figure 9). La dimension réelle d'une chaîne en solution est, bien sûr, en général inférieure à sa longueur étirée, parce que tous les monomères ne pointent pas dans la même direction, mais elle reste grande à l'échelle moléculaire.

²P.J. Flory, « *Principles of Polymer Chemistry* » chapitre 1 Cornell University Press 1971.

Considérons une solution de chaînes de polymères, formées chacune de N monomères (fig. 10). Appelons R la taille moyenne caractéristique du volume occupé par une chaîne compte tenu de toutes ses conformations. R dépend bien sûr de N et de la rigidité de la chaîne.

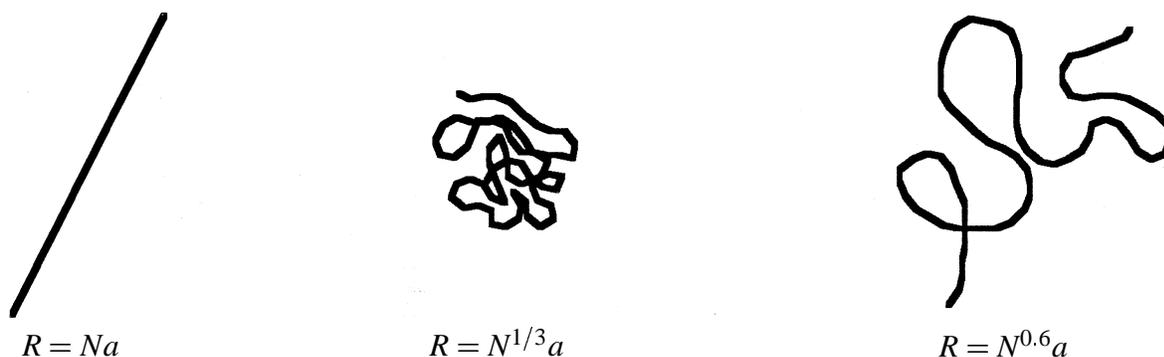


FIG. 10 – De gauche à droite : chaîne linéaire rigide, chaîne compacte effondrée, chaîne aléatoire.

Si les chaînes sont repliées de façon dense, comme c'est souvent le cas pour les protéines à l'état natif, le volume R^3 occupé par une chaîne est proportionnel au volume moléculaire de la chaîne, d'ordre Nv , où $v \approx a^3$ est le volume moléculaire d'un monomère de dimension a . Dans la plupart des cas cependant, R^3 est beaucoup plus grand que Na^3 .

Pour une chaîne linéaire rigide en forme de bâtonnet (certains polypeptides simples enroulés en hélice α ou certains polysaccharides), R est proportionnel au nombre de maillons N et donc $R^3 \approx N^3a^3$. Pour des chaînes flexibles comme celle du polystyrène, les protéines et les acides nucléiques dénaturés, le résultat est très différent. Le nombre de degrés de liberté et de conformations est très grand et nous verrons en faisant le traitement statistique adéquat que R varie comme une puissance de N , $R \approx N^v a$, v valant environ 0.6. Cela signifie qu'une pelote de polymère est en général un objet extrêmement *ténu*.

Calculons en ordre de grandeur la concentration c^* en monomères à l'intérieur d'une pelote de volume R^3 . On a $c^* \approx N/R^3$. La fraction volumique en monomères correspondante est $\Phi^* \approx c^*a^3 \approx Na^3/R^3$. Pour une chaîne flexible de 10 000 monomères de volume $v = a^3 = 100\text{\AA}^3$, R est de l'ordre de 500\AA et Φ^* de l'ordre de 10^{-2} . Un pour cent seulement du volume global d'une pelote est effectivement occupé par la chaîne !

Si la fraction volumique du polymère mis en solution dépasse Φ^* , c'est-à-dire 1% dans notre exemple, les chaînes recouvrent tout le volume disponible et commencent à s'emmêler les unes avec les autres (fig. 11). On parle de solutions semi-diluées. Les mouvements des chaînes les unes par rapport aux autres sont alors très ralentis et les propriétés d'écoulement de la solution sont spectaculairement modifiées. Ajouter 1% de polymères à un fluide peut multiplier sa viscosité par 100 ou 1000. C'est une propriété largement utilisée en pratique. Avec très peu de matière, on ajuste ainsi l'aspect et la consistance de nombreux produits quotidiens : shampoings, sirops, peintures, mayonnaises, cosmétiques.

Ces possibilités de contrôle des propriétés mécaniques d'un milieu, largement utilisées par

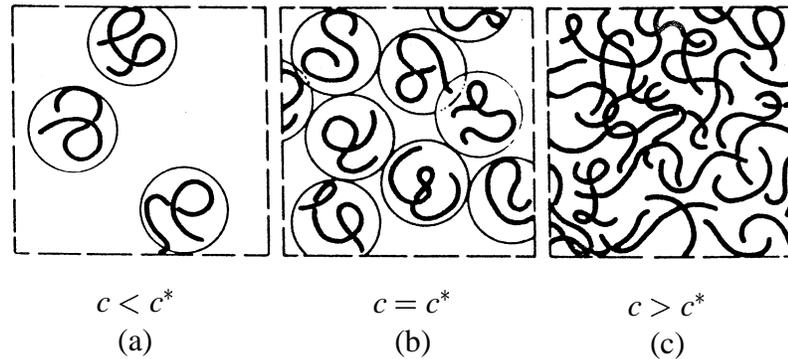


FIG. 11 – Solutions de polymères dans différents régimes de concentration. *a* : solution diluée ; *b* : solution à la concentration de recouvrement ; *c* : solution semi-diluée (d’après P.-G. de Gennes, *Scaling concepts in Polymer Physics*, Cornell, New York, 1979).

la matière vivante, ne s’arrêtent pas là. Un exemple très connu est celui de la vulcanisation. Mélanger quelques pour-cents de soufre à du polyisoprène (le nom savant des molécules de caoutchouc) et chauffer permet d’attacher suffisamment de chaînes polymériques entre elles pour transformer un fluide visqueux en un solide élastique, un gel, qui résiste à la traction. Dans certains cas comme celui des solutions de gélatine (figure 12), un simple changement de température suffit pour induire la même transformation. Dans ces deux exemples, une action extérieure douce, presque insignifiante, conduit à un changement radical des propriétés macroscopiques.

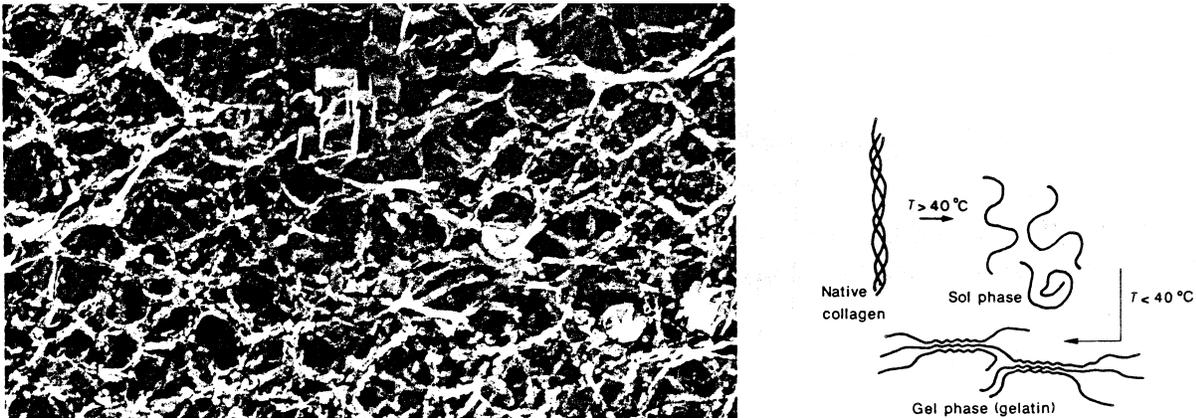


FIG. 12 – Gel de collagène (gélatine) (d’après J. Prost and F. Rondelez, *Supplement to Nature*, **350**, 11, 1991).

2.3 Particules colloïdales

L’un des exemples les plus anciens, souvent cité, est celui de l’encre dite « de Chine » fabriquée en dispersant dans l’eau de fines particules de carbone obtenues à partir de noir de

fumée.

Un autre exemple, tout aussi ancien, de suspension colloïdale est celui des peintures, dont on utilise la fluidité pour manipuler aisément des particules solides ; le solide finement dispersé dans l'eau ou un dans solvant organique est ici un pigment, oxyde de fer pour le rouge, oxyde de titane pour le blanc. La technologie des peintures est très riche et pourrait illustrer une grande partie de ce cours. Disons simplement qu'il ne suffit pas de mettre le pigment en suspension pour assurer son adhésion finale sur la surface à peindre. Il faut pour cela des liants qui sont bien sûr des polymères. Dans les peintures à l'eau modernes, plus économiques et moins polluantes que les peintures à l'huile, ce polymère est lui-même apporté sous forme colloïdale, celle d'un « latex » (figure 13).

Les latex (« laits ») sont issus d'un processus de polymérisation qui produit directement des particules colloïdales de polymères en suspension dans l'eau. Industriellement c'est l'une des voies de synthèse de polymères les plus importantes à cause de la très grande facilité de manipulation et d'utilisation du produit final.

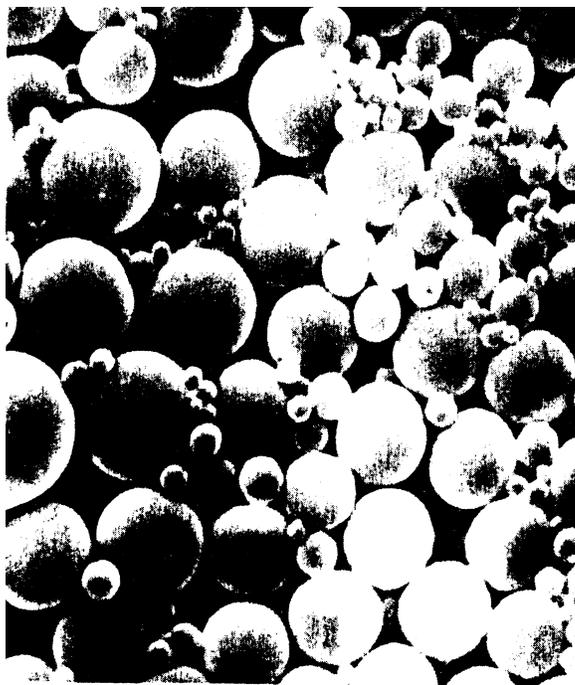


FIG. 13 – Suspensions colloïdales de particules polymériques (latex).

Le monomère initial, styrène ou méthacrylate de méthyle par exemple, étant peu soluble dans l'eau, on réalise d'abord par agitation mécanique une émulsion du monomère, c'est-à-dire une dispersion relativement grossière et instable de gouttelettes de monomères dans l'eau. La fabrication de cette émulsion est d'ailleurs grandement facilitée par l'emploi de tensio-actifs, qui se mettent à la surface des gouttelettes, y réduisent la tension interfaciale et favorisent la dispersion du système. Un initiateur de polymérisation radicalaire, soluble dans l'eau, par exemple du persulfate de potassium, est introduit dans le mélange et la polymérisation prend directement

place dans la phase aqueuse, nourrie par le peu de monomères solubilisés qui s'y trouvent. Les grosses gouttelettes de monomères ne jouent qu'un rôle de réservoir de matière. Les chaînes de polymères, insolubles dans l'eau, mais dont une des extrémités est chargée à cause de l'initiateur, se regroupent en minuscules gouttelettes, en « micelles », qui croissent progressivement jusqu'à épuisement du monomère. À la fin du processus, on se retrouve avec une suspension de particules polymériques sphériques et électriquement chargées, monodisperses c'est-à-dire possédant toutes la même taille (entre 500\AA et 1μ), taille que l'on peut contrôler par la quantité initiale de monomères, d'initiateurs et de tensioactifs. À cause de la parfaite définition de la taille et des charges des particules, les suspensions de latex sont des systèmes modèles très étudiés. Leurs applications sont nombreuses : en dehors des peintures, on peut citer le couchage du papier, la fabrication des revêtements de sols et quelques applications biomédicales.

On peut ainsi fixer à la surface des particules de latex des anticorps ou des réactifs divers susceptibles de réagir avec des antigènes particuliers ou certaines hormones (figure 14). La réaction antigène-anticorps peut modifier l'état de surface du latex et déstabiliser la suspension qui précipite. On a alors un test très sensible. Les tests de grossesse fonctionnent selon ce principe.

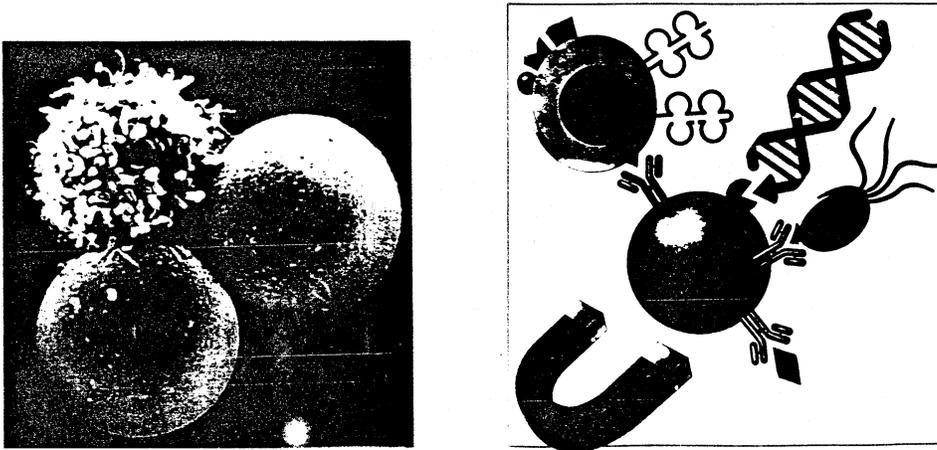


FIG. 14 – Latex magnétiques portant des anticorps greffés utilisés pour séparer et trier des cellules. Photo : lymphocytes liés aux particules.

Le dernier exemple, spectaculaire, de suspensions colloïdales est celui des ferrofluides : suspensions de petites particules magnétiques (d'oxyde de fer ou de cobalt) dans différents solvants aqueux ou organiques. Chaque particule est aimantée et possède un moment magnétique grand à l'échelle microscopique. Le liquide est globalement paramagnétique, il possède une susceptibilité magnétique très importante et peut être déplacé, guidé et canalisé par des champs magnétiques tout à fait ordinaires, tels que ceux créés par de petits aimants permanents. On les utilise comme joints d'étanchéité pour les paliers à haute performance. Les ferrofluides ont aussi des propriétés biomédicales intéressantes (fig. 14). On peut les enrober dans des particules de latex portant à leur surface des anticorps ou des agents thérapeutiques et guider le déplacement de ces particules dans le corps humain à l'aide d'aimants pour finalement les amener aux

endroits où leur action sera la plus efficace.

La réalisation et la stabilisation des suspensions colloïdales posent des problèmes considérables à cause de l'état de division poussée des constituants. Considérons une peinture dans laquelle 10% du volume est occupé par des particules, disons sphériques, d'oxydes de fer, dont le rayon est de l'ordre de 100\AA . Dans 1 cm^3 de peinture, le volume total de matière solide est de 0.1 cm^3 . Le volume d'une particule étant d'environ $\frac{4\pi}{3}(100)^3\text{\AA}^3 \approx 3 \cdot 10^6\text{\AA}^3 = 3 \cdot 10^{-18}\text{ cm}^3$, nous avons donc $3 \cdot 10^{16}$ particules par cm^3 de suspension.

Une des manières de fabriquer ces particules est de broyer un solide macroscopique. Cela veut dire briser des liaisons chimiques pour créer de la surface. Comme chaque particule a une surface $4\pi R^2 \approx 10^5\text{\AA}^2 = 10^{-15}\text{ m}^2$, l'aire totale de l'interface solide-solvant dans 1 cm^3 de la suspension est de $3 \cdot 10^{16} \times 10^{-15} = 30\text{ m}^2$, la surface d'un studio parisien. Si la tension superficielle du solide est de l'ordre de 0.1 J/m^2 , l'énergie interfaciale totale mise en jeu est de 3 Joules, l'énergie cinétique d'un poids de 1 kg tombant d'une hauteur de 30 cm, ce qui est considérable. L'état divisé est donc à première vue un état de haute énergie.

Sachant qu'à température constante, un système thermodynamique évolue vers l'équilibre de manière à minimiser son énergie libre, qui comporte une contribution entropique et une contribution énergétique, nous arrivons à la conclusion suivante : un système divisé est favorisé du point de vue de l'entropie car il possède plus de degrés de liberté qu'un système compact, mais il apparaît défavorisé du point de vue de son énergie interne qui est plus élevée que celle d'un matériau massif. Il faut donc s'attendre à une compétition entre l'agitation thermique, qui va tendre à maintenir le système dans son état divisé, et les forces attractives assurant la cohésion des solides, les forces de van der Waals en particulier, qui vont tendre à restaurer l'état d'agrégation initial. En général ces forces sont suffisamment intenses pour que l'état colloïdal soit thermodynamiquement *instable*. Il y a heureusement des échappatoires à cette conclusion pessimiste.

Reprenons l'exemple du noir de fumée et de l'encre. Il est vrai que dans la plupart de cas, chercher à disperser du carbone finement broyé dans l'eau est une entreprise désespérée, même en utilisant une agitation mécanique extrêmement forte. Les particules se collent entre elles, coagulent et sédimentent. Le cas des noirs de fumée est légèrement différent. La surface des noirs peut être naturellement oxydée et posséder des groupes acides qui se dissocient dans l'eau. La surface des grains de carbone se charge alors négativement, les particules se repoussent électrostatiquement et la suspension colloïdale peut être stable, comme nous le verrons en détail au chapitre suivant.

De la même façon, des protéines compactes et rigides qu'on peut approximativement assimiler à des particules colloïdales sont solubles lorsqu'elles sont chargées, mais précipitent quand on ajuste le pH au voisinage de leur point isoélectrique.

On peut aussi enrober les particules colloïdales d'une couronne polymérique diffuse adsorbée ou attachée chimiquement à la surface (figure 15). Pour faire leur encre, les égyptiens, semble-t-il, utilisaient ainsi la gomme arabique, un polysaccharide extrait de la sève d'acacia, qu'ils mélangeaient au noir de fumée. La couronne est tenue mais souvent suffisante pour main-

tenir les particules à une distance telle que les forces attractives qui les attirent mutuellement soient suffisamment faibles pour que l'agitation thermique garantisse la stabilité de la dispersion. C'est d'ailleurs là l'un des secrets de la peinture à l'huile et plus généralement de toute suspension colloïdale en milieu organique où les effets de charge électrique sont inexistants.

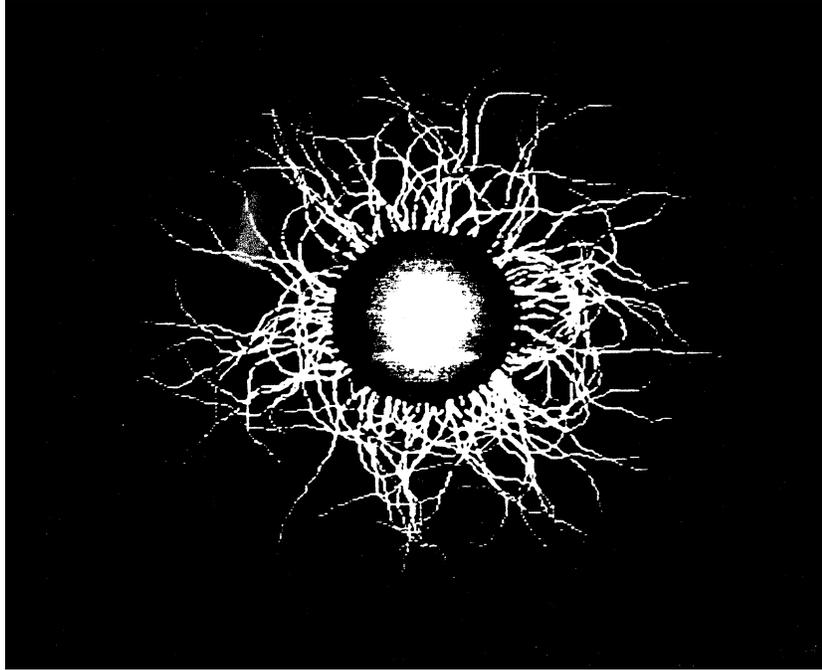


FIG. 15 – Particule colloïdale entourée d'une auréole de polymères (d'après P.-G. de Gennes, *Pour la science*, Janvier 1987, image synthétisée par J.F. Colonna, Lactame, EP).

Remarquons qu'il est avantageux dans certains cas de provoquer l'agrégation des particules colloïdales, par exemple pour retraiter les eaux usées. Les moyens sont nombreux, utilisant là aussi des effets de charges électriques ou des polymères.

2.4 Cristaux liquides

Le virus de la mosaïque du tabac, un bâtonnet colloïdal parfait (figure 16) peut être mis en solution dans l'eau à pH 7.

Diluée, la solution est optiquement isotrope. Concentrée à 25 mg/ml (la fraction de volume occupée par le virus est alors de 2.5%), la solution devient biréfringente. La seule explication possible, confirmée par des observations microscopiques, est que tous les bâtonnets se sont alignés presque parallèlement les uns aux autres, comme des allumettes dans une boîte. Le centre de gravité des molécules reste cependant distribué au hasard dans la solution. Il y a un ordre d'orientation mais pas d'ordre de translation. Cet ordre d'orientation dit « nématique » (fig. 17) peut être observé dans de nombreuses solutions de macromolécules allongées rigides (polypep-

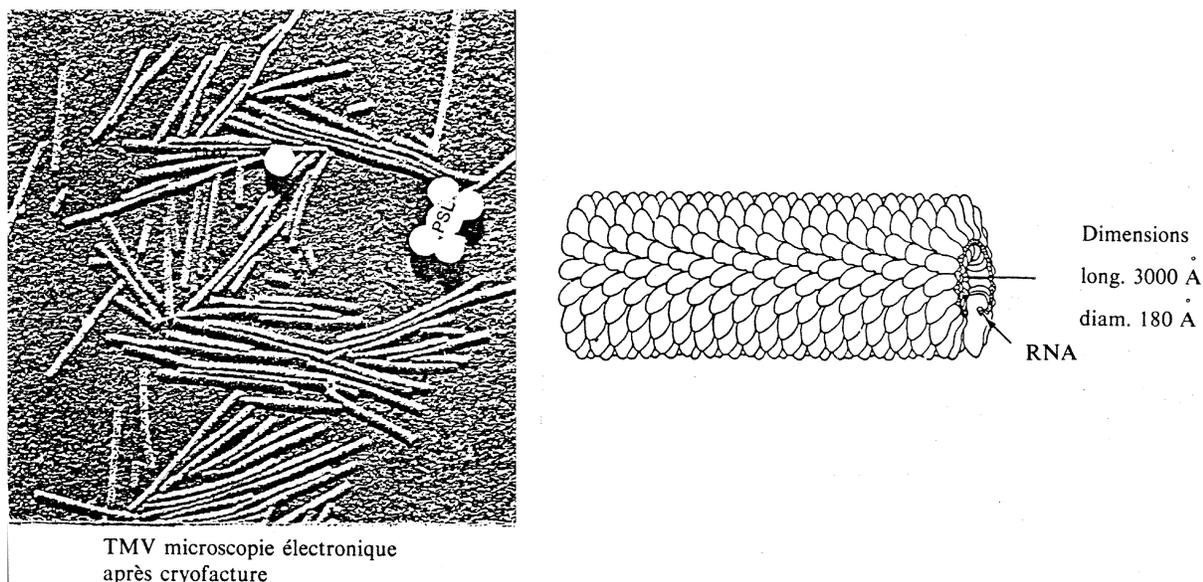
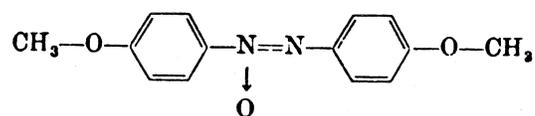


FIG. 16 – Virus de la mosaïque du tabac (TMV).

tides en hélice α , ADN) et aussi dans des corps purs, constitués de molécules relativement petites, les fameux « cristaux liquides » dont un des exemples classiques est le para-azoxyanisole (PAA) ci-dessous.

***p*-azoxyanisole (PAA)**



Liquide et isotrope à haute température, le PAA devient nématique à 120°C. Si l'on baisse encore la température, un ordre de type solide apparaît par paliers successifs. Certains cristaux liquides s'organisent ainsi en couches parallèles liquides (figure 17). C'est la phase « smectique » dont la symétrie est identique à celle des phases lamellaires des lipides. On a un solide unidimensionnel dans la direction perpendiculaire aux couches et un liquide bidimensionnel orienté dans les deux directions parallèles aux couches.

Les cristaux liquides usuels comme le PAA, dits thermotropes à cause de leur grande sensibilité à la température, s'ordonnent à l'échelle moléculaire (10-20Å) et ne sont en général pas considérés comme des objets colloïdaux, bien qu'ils fournissent, on l'a vu sur l'exemple du virus de la mosaïque du tabac et des phases de lipides, des modèles d'organisation riches et précieux pour comprendre les structures colloïdales.

Un exemple fascinant est celui des structures « cholestériques » formées par des molécules allongées et chirales, comme les esters de cholestérol. Les molécules chirales ne sont pas superposables à leur image dans un miroir, elles présentent une certaine torsion à l'échelle micro-

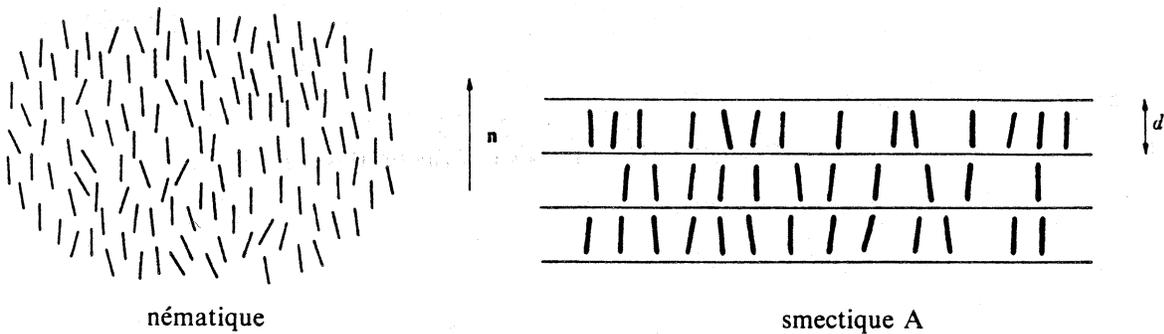


FIG. 17 – Deux phases cristal-liquides : nématique et smectique.

scopique. Dans la phase cholestérique, cette torsion microscopique des molécules se reflète sur leur arrangement à l'échelle macroscopique. Les centres de gravité des molécules sont toujours répartis au hasard comme dans la phase nématique, mais leurs directions d'orientation ne sont plus strictement parallèles les unes aux autres. Elles sont décalées systématiquement d'un angle très petit de manière à engendrer un ordre d'orientation en hélice (figure 18). L'effet est souvent très petit et le pas de l'hélice très grand, comparable à la longueur d'onde de la lumière visible. Globalement le milieu est périodique le long de l'axe de l'hélice et est susceptible de causer des réflexions de Bragg dans le domaine de la lumière visible, réflexions qui sont à l'origine de superbes couleurs iridescentes. De nombreux tissus biologiques ont adopté cette organisation cholestérique, que l'on retrouve aussi dans certains chromosomes d'algues unicellulaires (figure 19).

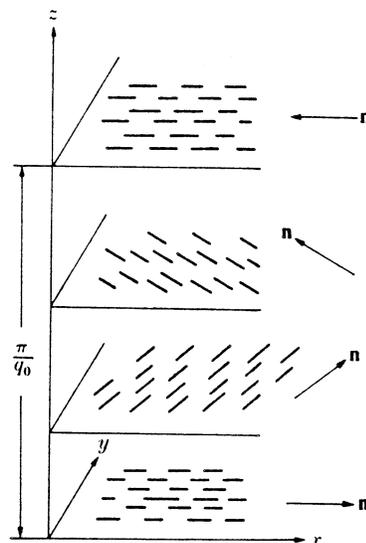


FIG. 18 – Arrangement des molécules dans une structure cholestérique.

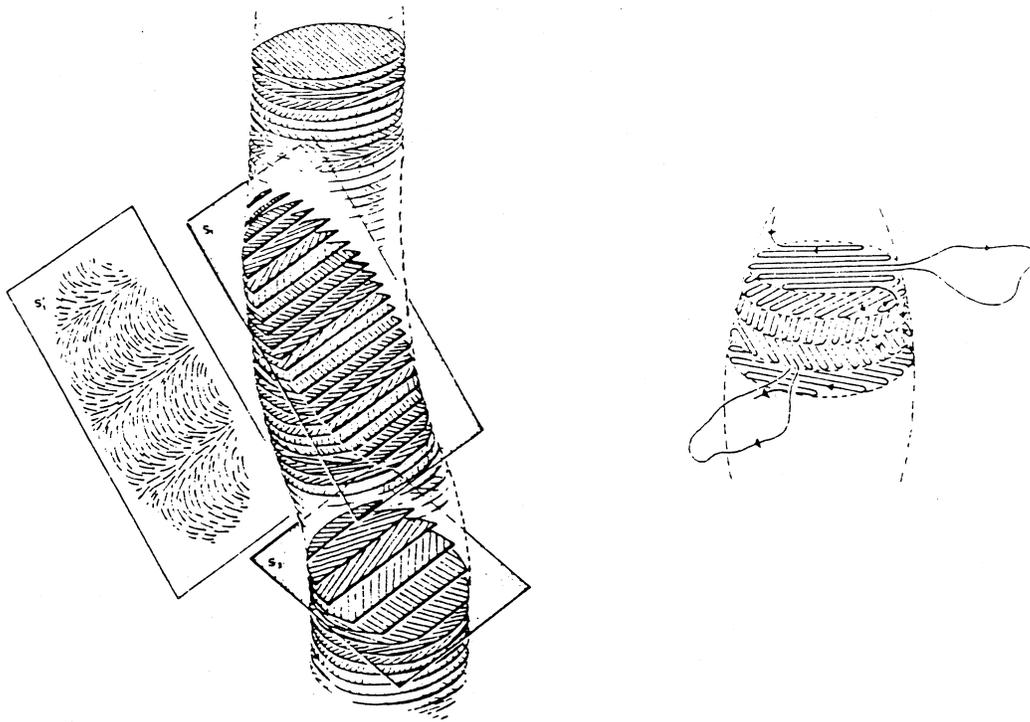


FIG. 19 – Arrangement cholestérique de l'ADN dans un chromosome d'algue dinoflagellée.

3 Exemples de structures complexes

Au cours des discussions précédentes, nous avons senti à plusieurs reprises que l'analyse de la matière colloïdale en constituants élémentaires ne suffisait pas à rendre compte de toute la richesse des phénomènes et des systèmes : il faut des polymères pour stabiliser des suspensions colloïdales, les lipides et les polymères présentent des phases cristal-liquides, etc... Nous voulons maintenant élargir notre propos vers des systèmes moins simples associant plusieurs constituants ou présentant des propriétés mixtes. Cela va nous permettre de dégager des éléments relativement réalistes, mais encore bien incomplets, de comparaison entre la matière biologique et les systèmes colloïdaux et d'illustrer une démarche très actuelle de ce domaine de recherches, qui consiste à combiner l'étude théorique et expérimentale de systèmes existants, chimiques ou biologiques, à la création de nouvelles formes de matière, de nouveaux types de structures, qui, selon les cas et les besoins, s'inspirent des systèmes naturels ou servent de base à de nouveaux modèles.

Le premier exemple, l'un des plus riches et des plus beaux, est celui des membranes cellulaires (figure 20).

L'image, désormais classique, est celle d'une double couche de phospholipides dans laquelle baignent de nombreuses protéines (pouvant occuper environ la moitié de la surface disponible). Du côté intérieur, la membrane est couplée à un réseau macromoléculaire bidimen-

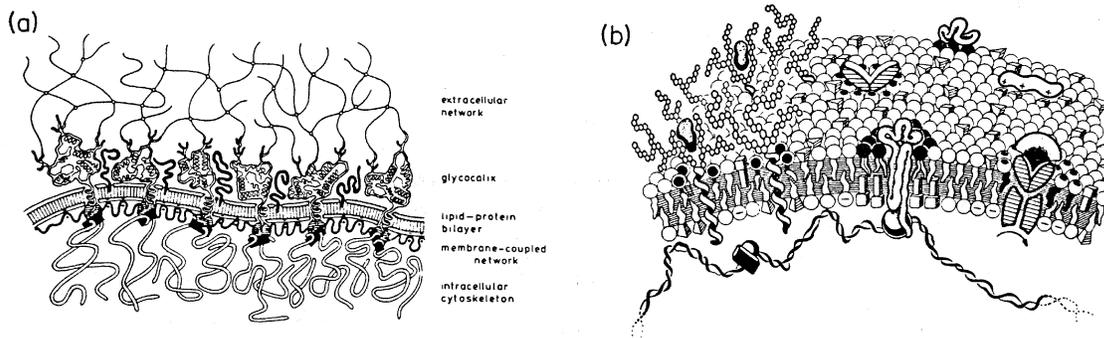


FIG. 20 – Schéma de la membrane plasmique d'une cellule. *a* : les différents ensembles constitutifs. *b* : membrane d'un globule rouge avec le réseau de spectrine sur la face interne (d'après E. Sackman, *Can. J. Phys.* **68**, 999, 1990).

sionnel, lui-même relié aux réseaux tridimensionnels des filaments du cytosquelette. Du côté extérieur, une couche interfaciale touffue de polymères plus ou moins ramifiés est ancrée dans la membrane lipidique et assure éventuellement l'accrochage de la cellule aux tissus extracellulaires.

Nous retrouvons ici le jeu complet des constituants élémentaires, lipides, polymères et particules globulaires compactes, ici les protéines membranaires, dont on commence à étudier, sinon à comprendre, les interactions sur des systèmes modèles extrêmement simplifiés.

Le modèle physique le plus simple de la cellule est la vésicule, bicouche de lipides refermée sur elle-même. Toutes les richesses de ce système, pourtant extrêmement simple, sont loin d'être explorées : conditions de formation spontanée ou non, stabilité, formes à l'équilibre, fluctuations de forme. Dans le cas le plus simple, les vésicules sont faites avec un seul type de lipides mais les vésicules contenant un mélange de lipides comme dans les membranes naturelles sont aussi intéressantes, l'intérieur et l'extérieur de la bicouche ne sont plus forcément identiques, la composition locale de la membrane est couplée à sa géométrie.

Des vésicules artificielles reproduisent ainsi parfaitement certaines des formes d'équilibres de cellules simples comme les globules rouges (figure 21). Nous verrons au chapitre 3 comment on peut interpréter ces formes à partir des propriétés élastiques de courbure des membranes.

Les vésicules artificielles utilisées comme vecteurs de médicaments dans les traitements anticancéreux en particulier sont pour le moment peu efficaces. Injectées dans le sang et censées se concentrer dans les régions du corps très irriguées, en particulier les tumeurs, elles sont très rapidement éliminées dans le foie et la rate. On a observé très récemment que l'ancrage de chaînes de polymères (du polyéthylène glycol physiologiquement inoffensif) à la surface des vésicules augmentait considérablement leur temps de vie (8 heures au lieu de 10 mn) et leur activité thérapeutique (figure 22). Le rôle protecteur de la couche de polymère semble avoir une origine purement stérique comme dans le cas de la stabilisation des peintures.

Nous sommes loin de comprendre toutes les questions posées par la structure des mem-

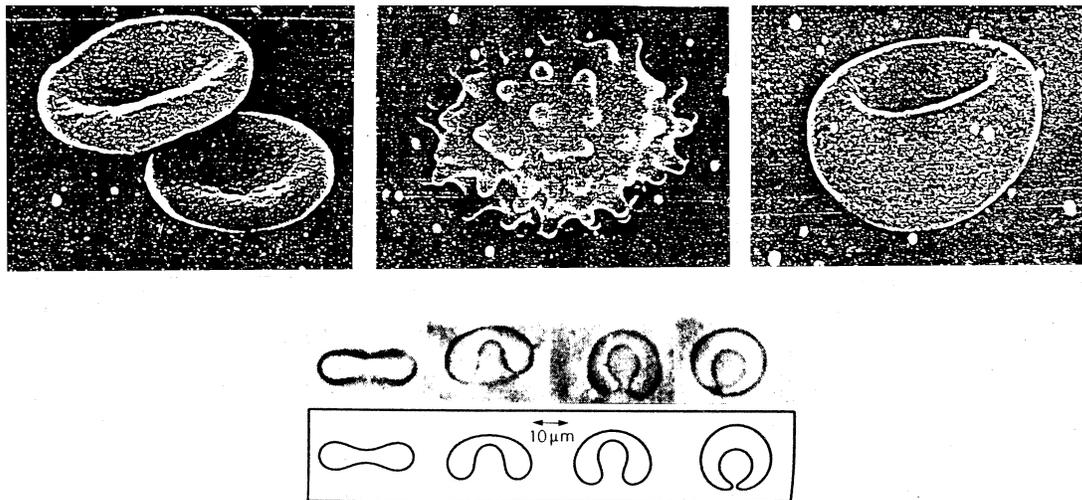


FIG. 21 – Forme normale (à gauche) et pathologique (au centre et à droite) de globules rouges. En dessous différentes formes d'équilibre de vésicules géantes (d'après F. Brochard et J.F. Lennon, *La Recherche*, février 1977).

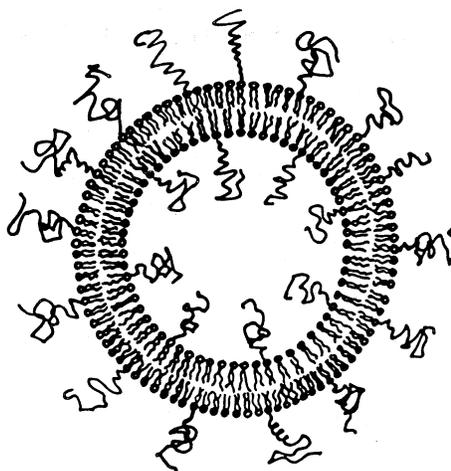


FIG. 22 – Vésicule stabilisée stériquement par des polymères.

branes cellulaires. Quelle est l'influence du réseau élastique bidimensionnel de spectrines sur les déformations de la membrane plasmique ? Quel est l'effet physique de la présence des protéines membranaires ? Y a-t-il couplage et régulation entre la forme de la membrane et le fonctionnement des protéines ?

Pour répondre à la première question, l'une des démarches est de comparer les propriétés d'une membrane bidimensionnelle élastique, c'est-à-dire « solide » à celle des membranes fluides comme les bicouches de lipides. On arrive dans le cas des globules rouges à détacher et isoler le squelette de spectrine, on sait aussi réaliser des bicouches artificielles de lipides

polymérisés.

La réponse à la deuxième question (ainsi qu'à la troisième d'ailleurs) n'est pas connue. L'étude des interactions entre les protéines membranaires et les bicouches de lipides est un sujet très important. En effet, réaliser des cristaux bidimensionnels de protéines membranaires dans des films de lipides et de détergents particuliers est l'un des rares moyens qu'on ait de résoudre par diffraction d'électrons la structure de ces protéines qui refusent dans la plupart des cas de former des cristaux tridimensionnels. Une des questions importantes est de comprendre l'influence de la membrane et de ses déformations sur les interactions entre protéines. On peut imaginer apporter un élément de réponse en tentant d'insérer des particules colloïdales de forme contrôlée dans des films de lipides.

On sait dans certains cas imiter les structures biologiques, on peut aussi penser, cela est plus difficile, à imiter les fonctions. Des films de lipides dans lesquels on a incorporé de la rhodopsine constituent de nouveaux matériaux dont les propriétés optiques non-linéaires sont, semble-t-il, remarquables. De nombreuses tentatives sont aussi faites pour créer des systèmes colloïdaux artificiels capables de réaliser la photosynthèse.

Citons maintenant quelques exemples de systèmes aux propriétés mixtes. Le premier exemple est celui des copolymères. Des protéines comme les caséines (ou certaines protéines membranaires) contiennent de longues séquences hydrophiles et hydrophobes réparties de façon non aléatoire le long de la chaîne, qui en font de véritables surfactants polymériques. Comme les lipides, ces molécules s'adsorbent préférentiellement aux interfaces eau-huile. Les caséines stabilisent ainsi une émulsion bien connue de graisse dans l'eau, le lait. Plus généralement des copolymères blocs $A - B$, formés de deux morceaux de chaîne A et B aux affinités chimiques différentes, possèdent en général des propriétés semblables à celles des lipides et forment comme eux des micelles et des microphases tubulaires, lamellaires ou de morphologie encore plus complexe, ordonnée ou désordonnée. La longueur des blocs, leur nature chimique, leur flexibilité, la présence de solvant moléculaire ou polymérique, permettent de moduler *ad libitum* ces structures et leurs propriétés mécaniques. Beaucoup d'élastomères thermoplastiques, d'adhésifs et de caoutchoucs synthétiques sont en fait des copolymères.

L'idée de faire coexister dans un même objet des parties hydrophiles et hydrophobes peut aussi s'appliquer à des grains colloïdaux. Baptisés *Janus* par P.-G. de Gennes qui les a imaginés, ces grains ont deux faces comme le dieu romain : une face hydrophile et une face hydrophobe. Ces grains peuvent servir de tensioactifs, leurs propriétés d'agrégation et les structures qu'ils pourraient construire sont certainement passionnantes à étudier. Leur réalisation pratique reste cependant un défi à relever. On est certain en tout cas de rester loin des structures fabuleuses, comme les capsides de virus, construites par les systèmes biologiques.

On connaît aussi l'exemple des protéines du cytoplasme, l'actine et la tubuline, qui s'assemblent dans certaines conditions pour former de longs filaments supramoléculaires, analogues à des polymères, microfilaments pour l'actine, microtubules pour la tubuline (figure 23). Des protéines spécialisées, au nom évocateur, accrochent les filaments d'actine les uns aux autres (actin binding protein, filamin), les ancrent sur les parois des cellules (ankyrin), les détruisent (gel-solin) et finalement régulent la formation d'un réseau polymérique tridimensionnel, un gel,

qui participe d'une façon encore mystérieuse à la morphologie et au mouvement de la cellule et en contrôle les propriétés mécaniques.

Il est difficile ici de résister au plaisir de l'analogie et de ne pas parler des « graisses », utilisées quotidiennement pour lubrifier les moteurs et autres machines. Les graisses sont essentiellement des dispersions de surfactants dans de l'huile minérale. Les surfactants sont insolubles dans l'huile et s'agrègent en longs rubans enchevêtrés qui finalement forment un gel rigide (figure 23). Si le surfactant est chiral, ce qui est le cas de la figure, les filaments sont torsadés.

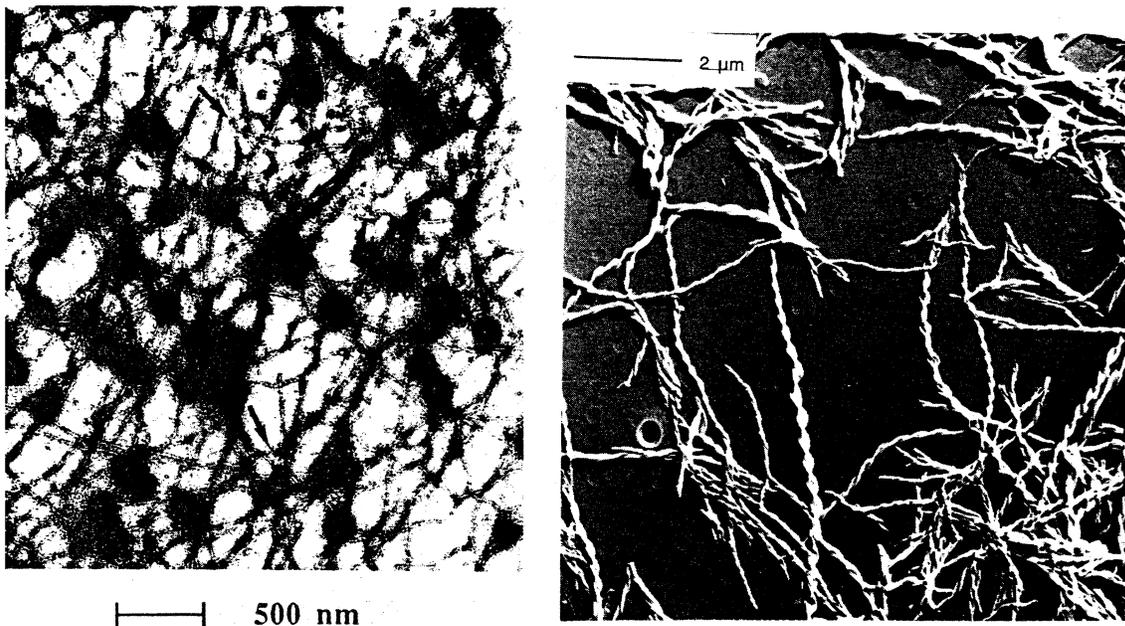


FIG. 23 – À gauche, gel d'actine. À droite, graisse de stéarate de lithium (d'après J. Prost and F. Rondelez, *Supplement to Nature*, **350**, 11, 1991).

On voit sur ces quelques exemples la diversité mais aussi l'universalité des structures colloïdales, les conséquences du jeu complexe que se livrent les forces intermoléculaires faibles et l'agitation thermique, la nécessité d'acquérir une culture large permettant par exemple de comprendre les systèmes de surfactants avec des idées provenant de l'étude des polymères et réciproquement. Toutes choses que nous allons essayer d'approfondir dans les chapitres qui suivent.

Chapitre 2

Le mouvement brownien

1 Brève histoire du mouvement brownien

De nombreux grands ouvrages classiques donnent un aperçu historique du mouvement brownien. Parmi ceux-ci, citons ceux de Perrin,¹ Brush,² Nelson,³ Pais⁴ et Stachel.⁵ Il existe aussi divers essais, dont certains apparus récemment à l’occasion du centenaire des articles d’Einstein de 1905, en mathématiques,⁶ physique⁷ ou biologie.⁸ Ce chapitre, inspiré de l’article⁹, fournit en particulier les démonstrations des formules théoriques dues à Einstein, Smoluchowski et Langevin. La première partie, à visée plus historique et culturelle, peut être omise en première lecture.

¹J. Perrin, *Les Atomes*, Félix Alcan, Paris (1913) ; réédition Champs Flammarion (1991).

²S. G. Brush, *The Kind of Motion We Call Heat*, tome 2, p. 688, North Holland (1976).

³E. Nelson, *Dynamical Theories of Brownian Motion*, Princeton University Press (1967), seconde éd., août 2001, <<http://www.math.princeton.edu/~nelson/books.html>>.

⁴Abraham Pais, “*Subtle is the Lord...*”, *The Science and Life of Albert Einstein*, Oxford University Press (1982).

⁵*Einstein’s Miraculous Year : Five papers that changed the face of physics*, édition et introduction à l’édition du centenaire par John Stachel, Princeton University Press, Princeton, New Jersey (2005).

⁶J.-P. Kahane, Le mouvement brownien : un essai sur les origines de la théorie mathématique, dans *Matériaux pour l’histoire des mathématiques au XXème siècle, Actes du colloque à la mémoire de Jean Dieudonné (Nice, 1996)*, volume 3 des *Séminaires et congrès*, pp. 123-155, Société mathématique de France (1998).

⁷B. Derrida et É. Brunet dans *Einstein aujourd’hui*, édité par M. Leduc et M. Le Bellac, Savoirs actuels, EDP Sciences/CNRS Éditions (2005).

⁸E. Frey et K. Kroy, *Brownian motion : a paradigm of soft matter and biological physics*, *Ann. d. Physik (Leipzig)* **14**, pp. 20-50 (2005) ; arXiv : cond-math/0502602.

⁹B. Duplantier, *Le mouvement brownien, « divers et ondoyant »*, Séminaire Poincaré 1, 2005, pp. 155-213, disponible en ligne à <<http://www.lpthe.jussieu.fr/poincare>>.

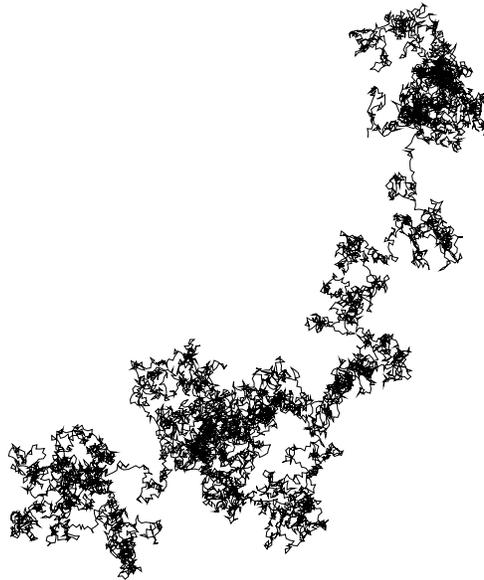


FIG. 1 – Aspect du mouvement brownien décrit par le centre de gravité d'une particule de pollen en suspension.

1.1 Robert Brown et ses précurseurs

Dans un article imprimé en juillet 1828,¹⁰ republié de multiples fois et intitulé « *A Brief Account of Microscopical Observations Made in the Months of June, July and August, 1827, on the Particles Contained in the Pollen of Plants; and on the General Existence of Active Molecules in Organic and Inorganic Bodies* », le botaniste Robert Brown rapporta le mouvement aléatoire de différentes particules suffisamment fines pour être en suspension dans l'eau. Il s'agit d'un mouvement extrêmement erratique, apparemment sans fin (voir la figure 1) Un second article, daté de juillet 1829, compléta ces observations.¹¹

Brown ne fut sans doute pas le premier à observer le mouvement brownien. Il semble que le mouvement universel et irrégulier de petits grains en suspension dans un fluide ait pu être vu assez tôt après l'apparition du microscope. Il suffit aujourd'hui de regarder dans un microscope pour y voir se mouvoir ou danser de petits objets. Anthony van Leeuwenhoek (1632-1723), cité par Brown, fut un constructeur fameux de microscopes de Delft, et ami de Johannes Vermeer.¹² Il construisit ainsi plusieurs centaines de « microscopes » simples, avec lesquels il découvrit l'existence des bactéries et des spermatozoïdes.

Brown cite ensuite au 18ème siècle Needham, Buffon et Spallanzani, protagonistes du dé-

¹⁰ Accessible sur le site web : <<http://sciweb.nybg.org/science2/pdfs/dws/Brownian.pdf>>.

¹¹ R. Brown, *Additional Remarks on Active Molecules*, (1829) ; accessible sur le même site web.

¹² Leeuwenhoek fut vraisemblablement le modèle de Vermeer pour ses deux portraits de scientifiques, *L'astronome*, 1668, (Musée du Louvre, Paris), et *Le géographe*, 1668-69, (Städelsches Kunstinstitut am Main, Francfort).

bat sur la génération spontanée, comme ayant probablement vu des « molécules actives » prises pour de véritables « animalcules ». À l'attention de Brown échappa cependant Jan Ingen-Housz, qui en juillet 1784 publia un court article intitulé « *Remarques sur l'usage du microscope* », et qui contient les lignes suivantes :

« ... il suffit de placer une goutte d'alcool au point focal d'un microscope et d'y introduire un peu de charbon de bois finement pilé, et l'on verra ces corpuscules en mouvement continu confus et violent comme s'ils étaient des animalcules qui s'agitent violemment. »

Cependant il croyait pouvoir attribuer ces mouvements à la simple évaporation. Enfin, des observations en partie similaires à celles de Brown, qui les discute, furent rapportées en France en 1827 par Adolphe Brongniart, un an avant la première publication par Brown.

Robert Brown (1773-1858) fut sans conteste l'un des plus grands botanistes de l'Angleterre de son époque. Il est célèbre pour la découverte du noyau des plantes, et pour la classification d'une multitude de spécimens ramenées d'un voyage en Australie en 1801-1805. Sa première publication sur le mouvement erratique des pollens suscita beaucoup d'attention, mais l'utilisation des termes ambigus « *active molecules* » par Brown lui amena des critiques. En effet, sous l'influence de Buffon, l'expression similaire « *molécules organiques* » représentait des entités hypothétiques, des briques élémentaires à partir desquelles tout être vivant devait être constitué. Ce genre de théorie pouvait encore impréger les esprits au début du 19^{ème} siècle, si bien que l'on crut que l'opinion de Brown était que les particules elles-mêmes étaient *animées*. Brown, dans son second article, regretta explicitement que sa première présentation ait pu le laisser croire. Faraday en personne dut le défendre !

Le mérite de R. Brown fut plutôt de faire une étude systématique du mouvement qui porte son nom, avec des particules de pollen, de poussière et de suie, de roches pulvérisées, et même d'un fragment du Sphinx, confirmant ainsi l'élimination de l'hypothèse vitaliste, où le mouvement aurait été réservé aux particules organiques. Quant à la nature du mouvement brownien, s'il ne put l'expliquer, il en élimina les explications faciles, comme celles liées aux courants de convection ou d'évaporation, en montrant que le mouvement brownien d'une *simple* particule restait tout aussi infatigable dans une goutte d'eau isolée dans de l'huile ! Il éliminait aussi par la même occasion l'hypothèse de mouvements créés par des interactions entre particules browniennes, hypothèse qui allait pourtant être reprise plus tard. La représentation théorique que s'en fit peut-être Brown, mais qu'il évita toujours soigneusement de présenter comme la conclusion de ses études, aurait été que les particules de matière étaient agitées d'un mouvement rapide et irrégulier ayant sa source dans les particules elles-mêmes, et non dans le fluide environnant.

1.2 La période précédant Einstein

Entre 1831 et 1857, il semble que l'on ne trouve plus de référence aux observations de Brown, mais à partir des années 1860, son travail commença à susciter un grand intérêt.

Le mouvement brownien et la théorie cinétique des gaz

Dans la seconde moitié du 19^{ème} siècle, l'idée émergea que la cause du mouvement brownien était à chercher dans les mouvements internes du fluide, et que le mouvement en zig-zag des particules en suspension était dû aux collisions avec les molécules de celui-ci. Au moins trois personnes proposèrent cette idée : Giovanni Cantoni de Pavie, et deux Jésuites belges, Joseph Delsaulx et Ignace Carbonelle, dans des notes publiées entre 1877 et 1880.

Ce point de vue, parallèle à celui de la théorie cinétique des gaz, rencontra de fortes oppositions. Un cytologiste tel le Suisse Karl von Nägeli, familier de cette théorie et des ordres de grandeurs impliqués, ou un chimiste tel le britannique William Ramsey (futur Prix Nobel de Chimie), remarquèrent que les particules en suspension possédaient une masse plusieurs centaines de millions de fois plus grande que celle des molécules du fluide. Chaque collision aléatoire avec une molécule du fluide environnant produisait donc un effet bien insuffisant pour déplacer la particule en suspension. Et pourtant, il s'agit bien d'un effet statistique collectif, comme le décrit de manière perspicace Carbonelle :

« Dans le cas d'une surface ayant une certaine étendue, les chocs moléculaires du liquide, cause de la pression, ne produiront aucun ébranlement du corps suspendu, parce que leur ensemble sollicite également ce corps dans toutes les directions. Mais, si la surface est inférieure à l'étendue capable d'assurer la compensation des irrégularités, il n'y a plus lieu de considérer la pression moyenne, il faut reconnaître des pressions inégales et continuellement variables de place en place, que la loi des grands nombres ne ramènera plus à l'uniformité, et dont la résultante ne sera plus nulle, mais changera continuellement d'intensité et de direction. De plus, les inégalités deviendront de plus en plus apparentes à mesure qu'on supposera le corps plus petit, et par suite les oscillations deviendront en même temps de plus en plus vives... »

Mouvement brownien et principe de Carnot

L'agitation brownienne se poursuit indéfiniment. Ceci n'est pas en contradiction avec le principe de conservation de l'énergie, car tout accroissement de vitesse d'un grain, par exemple, s'accompagne d'un refroidissement local du fluide ambiant, et l'équilibre thermique est seulement statistique. Comme l'écrit Jean Perrin :

« Ainsi apparaît une propriété profonde, éternelle, de ce qu'on nomme un *fluide en équilibre*. Cet équilibre n'existe que de façon moyenne et pour de grandes masses : c'est un équilibre statistique. En

réalité, tout le fluide s'agite indéfiniment et *spontanément* en des mouvements d'autant plus violents et rapides qu'ils concernent des portions plus petites ; la notion statique de l'équilibre est complètement illusoire. »

Un physicien français, Louis-Georges Gouy, qui fit en 1888 les meilleures observations de l'époque sur le mouvement brownien, fut le premier à noter l'apparente contradiction du mouvement brownien avec le *principe de Carnot*. Celui-ci énonce que l'on ne peut extraire de travail d'une simple source de chaleur. Or il semble bien que du travail soit produit, de manière *aléatoire*, par les mouvements thermiques des molécules du fluide. Ces interrogations trouvèrent une oreille attentive chez Poincaré, qui prononça la conférence suivante au Congress of Arts and Sciences à St Louis en 1904, à propos de « La Crise actuelle de la Physique mathématique »¹³

« Mais voici que la scène change. Le biologiste, armé de son microscope, a remarqué il y a longtemps dans ses préparations des mouvements désordonnés de petites particules en suspension ; c'est le mouvement brownien. Il a cru d'abord que c'est un phénomène vital, mais il a vu bientôt que les corps inanimés ne dansaient pas avec moins d'ardeur que les autres ; il a alors passé la main aux physiciens. Malheureusement, les physiciens se sont longtemps désintéressés de cette question ; on concentre de la lumière pour éclairer la préparation microscopique, pensaient-ils ; la lumière ne va pas sans chaleur, de là des inégalités de température, et dans le liquide des courants intérieurs qui produisent les mouvements dont on nous parle.

M. Gouy eut l'idée d'y regarder de plus près et il vit, ou crut voir que cette explication est insoutenable, que les mouvements deviennent d'autant plus vifs que les particules sont plus petites, mais qu'ils ne sont pas influencés par le mode d'éclairage. Si alors ces mouvements ne cessent pas, ou plutôt renaissent sans cesse, sans rien emprunter à une source extérieure d'énergie, que devons-nous croire ? Nous ne devons pas, sans doute, renoncer pour cela à la conservation de l'énergie, mais nous voyons sous nos yeux tantôt le mouvement se transformer en chaleur par le frottement, tantôt la chaleur se changer inversement en mouvement, et cela sans que rien ne se perde, puisque le mouvement dure toujours. C'est le contraire du principe de Carnot. S'il en est ainsi, pour voir le monde revenir en arrière, nous n'avons plus besoin de l'oeil infiniment subtil du démon de Maxwell, notre microscope nous suffit. Les corps plus gros, ceux qui ont, par exemple, un dixième de millimètre, sont heurtés de tous les côtés par les atomes en mouvement, mais ils ne bougent pas parce que ces chocs sont très nombreux et que la loi du hasard veut qu'ils se compensent ; mais les particules plus petites reçoivent trop peu de chocs pour que cette compensation se fasse à coup sûr et sont incessamment ballottées. Et voilà déjà l'un de nos principes en péril. »

L'« hypothèse » moléculaire cinétique

Aujourd'hui, il nous semble évident que le monde est constitué de particules, d'atomes et de molécules. Il n'en fut pas toujours ainsi, et l'hypothèse d'une structure continue de la matière fut défendue avec acharnement jusqu'à la fin du 19ème siècle par de grands noms comme Duhem, Ostwald ou Mach.

¹³Henri Poincaré, *La valeur de la science*, Bibliothèque de philosophie scientifique, Flammarion, Paris (1905).

L'intuition ou l'idée que les gaz sont composés de molécules individuelles était déjà présente au 18^{ème} siècle, et Daniel Bernoulli en 1738 fut peut-être le premier à affirmer que la pression d'un gaz sur un récipient est due aux collisions des molécules avec les parois. Avogadro affirma radicalement en 1811 que deux volumes égaux de deux gaz quelconques à la même pression et à la même température contiennent le même nombre de molécules. Lorsque ces conditions sont d'une atmosphère et de 25° Celsius, le nombre contenu dans un volume molaire de 22,4 litres, noté \mathcal{N} , est appelé *nombre d'Avogadro*. Il s'agit du nombre d'atomes d'hydrogène contenus dans un gramme d'hydrogène pur, de masse atomique unité.

Rappelons que dans la loi des gaz parfaits $pV = MRT$, entre pression p , volume V , nombre de moles M et température T , la constante R était expérimentalement accessible depuis le 18^{ème} siècle, grâce aux travaux de Boyle, Mariotte, Charles, et plus tard Gay-Lussac. Elle est en effet associée au nombre de moles, $M = N/\mathcal{N}$, qui est un paramètre macroscopique expérimental, à la différence des nombres total de particules, N , et d'Avogadro, \mathcal{N} , qui sont d'essence microscopique.

L'étude du mouvement brownien joua un rôle essentiel pour établir définitivement l'« hypothèse moléculaire ». Albert Einstein proposa en 1905, légèrement précédé en fait par William Sutherland en Australie, la première théorie quantitative du mouvement brownien, qui allait permettre à Perrin, dans des expériences célèbres menées en 1908, de déterminer expérimentalement la valeur du nombre d'Avogadro \mathcal{N} . Einstein et Sutherland utilisèrent un raisonnement thermodynamique global, que nous allons expliquer. Marian von Smoluchowski avait suivi en même temps une approche différente, plus probabiliste, qui l'amena à des conclusions similaires.

2 Albert Einstein et le mouvement brownien

2.1 1905 : première théorie

L'article de 1905 s'intitule : « *Sur le mouvement de petites particules en suspension dans des liquides au repos requis par la théorie cinétique moléculaire de la chaleur* ». ¹⁴ Einstein y cherchait à établir à partir de la théorie cinétique moléculaire de la chaleur, l'existence et la taille des molécules, et à déterminer un moyen théorique pour déterminer précisément le nombre d'Avogadro. Il concluait en effet : « *Möge es bald einem Forscher gelingen, die hier aufgeworfene, für die Theorie der Wärme wichtige Frage zu entscheiden!* » ¹⁵

Assez étonnamment, il n'était pas encore certain que son résultat s'appliquât au mouvement brownien, car les données dont il disposait étaient, selon ses propres termes, trop imprécises pour qu'il se fît une opinion.

¹⁴A. Einstein, *Ann. d. Physik* **17**, pp. 549-560 (1905).

¹⁵« *Souhaitons que bientôt un chercheur parvienne à trancher la question ici posée, si importante pour la théorie de la chaleur* ».

Les arguments d'Einstein

Sa démonstration repose sur deux éléments distincts, relevant de domaines apparemment contradictoires.

Il semblait tout d'abord naturel d'invoquer, pour des particules en suspension de taille très supérieure à celle des molécules du liquide, une représentation continue du milieu liquide, la représentation *hydrodynamique*. Un corpus substantiel de connaissances y avait été accumulé, dont la relation qui donne la force de friction F s'opposant au mouvement d'une sphère de vitesse V dans un liquide continu : $F = -\zeta V$, où le coefficient de friction visqueuse ζ est donné par la fameuse « formule de Stokes » $\zeta = 6\pi\eta a$, et où η est la viscosité du fluide et a le rayon de la sphère.

Mais il fallait en même temps à Einstein réussir à exploiter la théorie cinétique de la chaleur, en s'éloignant du contexte des gaz pour lequel celle-ci avait été à l'origine conçue, pour aller vers celui des liquides, où la théorie était beaucoup moins avancée. Ce fut la notion essentielle de *pression osmotique*, développée par van 't Hoff, qui permit ce passage. Celle-ci s'appuie sur une vision cinétique, où les molécules dissoutes, d'une taille a priori comparable à celle des molécules du liquide, participent à la pression, comme dans un gaz dilué. Van 't Hoff affirma ainsi en 1884 l'identité entre pression osmotique exercée sur des parois semi-perméables par des molécules en solution et pression partielle exercée par un gaz. Cette surpression, p , due aux molécules en solution, obéit donc, pour des solutions suffisamment diluées, à la loi des gaz parfaits

$$p = \frac{n}{\mathcal{N}}RT, \quad (1)$$

où R est la constante des gaz parfaits, T la température absolue, et n le nombre de particules diluées par unité de volume, ou densité particulaire. Il fallut la perspicacité d'Einstein pour comprendre que le point de vue de van 't Hoff était encore valable pour des particules aussi grandes que les particules browniennes en suspension, observables au microscope.

Einstein imagine alors que les nombreuses particules de la suspension sont soumises à une force externe F .¹⁶ Cette force, prise selon l'axe des x par exemple, déplace chaque particule de soluté, et entraîne un gradient de concentration. Soit $n(x, y, z; t)$ le nombre de particules en suspension par unité de volume autour du point x, y, z à l'instant t . À un gradient de concentration de particules en suspension correspond d'après (1) une pression osmotique non-uniforme. En considérant la résultante des forces de pression sur une tranche élémentaire dx , on obtient ainsi une force de pression osmotique *par unité de volume* :

$$\Pi = -\frac{\partial p}{\partial x} = -\text{grad } p = -\frac{R}{\mathcal{N}}T \text{grad } n(x, y, z; t), \quad (2)$$

où le gradient est ici la dérivée spatiale selon la direction x de la force.

¹⁶Cette force peut être par exemple celle de gravitation, comme dans les expériences de sédimentation menées plus tard par Perrin, mais la beauté de l'argument est que son résultat ne dépend pas de la nature de la force, qui peut même être virtuelle, comme dans la notion de « travail virtuel » de la mécanique du 18ème siècle.

Par ailleurs, la quantité $\Pi_F = nF$ représente la force totale extérieure agissant par unité de volume sur les particules browniennes en suspension. Du point de vue à la fois *hydrostatique* et *thermodynamique*, on imagine a priori que l'équilibre d'une unité de volume de la suspension soit instauré lorsque la force Π_F est équilibrée par la force de pression osmotique Π . En exprimant en fait un argument d'invariance à l'équilibre de l'énergie libre de la suspension par rapport à des déplacements virtuels, Einstein démontre en effet que la somme des forces extérieure et osmotique par unité de volume, s'annule :

$$\Pi_F + \Pi = 0, \quad (3)$$

$$nF = \frac{R}{\mathcal{N}} T \text{grad} n. \quad (4)$$

On peut remarquer qu'il obtient directement la formule explicite (4) à partir de l'énergie libre de particules en suspension, sans s'appuyer sur le résultat (1), montrant en cela que les deux résultats proviennent de la même approche.

La seconde partie de l'argument porte sur des considérations *dynamiques d'équilibre de flux*. L'équilibre dans le fluide n'est en effet qu'apparent : pendant que la force F meut les particules en suspension, celles-ci exécutent leur mouvement brownien, reflet de la nature cinétique de la chaleur.

En se mouvant dans le fluide sous l'influence de la force F , chaque particule en suspension subit une force de résistance de friction visqueuse. Ceci amène la particule à une vitesse limite $V = F/\zeta$, où ζ est le coefficient de friction visqueuse de chaque particule en suspension. Il en résulte un flux de particules

$$\Phi_F = nV = nF/\zeta, \quad (5)$$

nombre de particules traversant une unité de surface perpendiculaire à la direction x de la force.

La densité particulaire $n(x, y, z; t)$ obéit à l'équation de diffusion locale

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D\Delta n, \quad (6)$$

où Δ représente le Laplacien $\Delta = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$, et où D est un coefficient, dit de diffusion, qui s'exprime en mètres carrés par seconde. À cette équation est naturellement associé un flux de diffusion Φ_D , qui est le nombre de particules diffusant à travers une unité de surface par unité de temps. Ce flux est directement lié au gradient de concentration par¹⁷

$$\Phi_D = -D \text{grad} n. \quad (7)$$

¹⁷Rappelons que le Laplacien est aussi $\Delta = \text{div}(\text{grad})$, où la divergence est l'opérateur de dérivation d'un vecteur $\vec{A} : \text{div}\vec{A} = \vec{\nabla} \cdot \vec{A} = \frac{\partial A_x}{\partial x} + \frac{\partial A_y}{\partial y} + \frac{\partial A_z}{\partial z}$, et où le gradient est l'opérateur vectoriel de dérivation $\text{grad} = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z} \right)$. À partir de l'équation de diffusion : $\frac{\partial n}{\partial t} = D\Delta n$, par comptage des particules traversant une surface fermée arbitraire et application du théorème de Green-Ostrogradski, on trouve immédiatement l'existence à travers la surface d'un flux de diffusion $\Phi_D = -D \text{grad} n$.

À l'équilibre, vu ici de manière locale et dynamique, le flux lié à la force, Φ_F (5), et le flux de diffusion, Φ_D (7), se compensent :

$$\Phi_F + \Phi_D = 0, \quad (8)$$

$$nF/\zeta = D \text{grad} n. \quad (9)$$

En comparant alors les équations statique (4) et dynamique (9), on voit qu'elles ont des structures identiques par rapport à n et son gradient, et qu'il vient une identité nécessaire entre coefficients :

$$D = \frac{1}{\zeta} \frac{RT}{\mathcal{N}}. \quad (10)$$

En supposant que les particules en suspension sont toutes des sphères de rayon a , Einstein utilise enfin la relation de Stokes donnant le coefficient de friction ζ d'une sphère plongée dans un fluide (continu) de viscosité η :

$$\zeta = 6\pi\eta a, \quad (11)$$

d'où il déduit finalement :

$$D = \frac{RT}{\mathcal{N}} \frac{1}{6\pi\eta a}. \quad (12)$$

C'est la fameuse relation d'Einstein, qui se trouve déjà dans sa thèse. En fait, par une coïncidence remarquable, la même relation fut découverte en Australie pratiquement au moment où Einstein effectuait son travail de thèse ! En effet, William Sutherland soumit un article en mars 1905, où cette relation était obtenue par une méthode similaire.¹⁸ On devrait donc certainement l'appeler plus correctement « *relation de Sutherland-Einstein* ».

Équation de diffusion

Dans l'article de 1905, Einstein complète ces résultats par des considérations d'essence mathématique et probabiliste. Soit $P(x,y,z;t)$ la densité de probabilité de trouver une particule brownienne donnée au point x,y,z au temps t . Cette densité obéit à l'équation de diffusion :

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \Delta P. \quad (13)$$

Suivons-le dans sa démonstration.

Il commence par introduire un intervalle de temps τ , petit devant les durées d'observation, mais suffisamment grand pour que les mouvements effectués par une particule durant deux intervalles de temps τ consécutifs puissent être considérés comme des événements indépendants.

Supposons alors qu'il se trouve un nombre total de particules N en suspension dans le liquide. Pendant un intervalle de temps τ , les coordonnées de chaque particule le long de l'axe x vont changer d'une quantité Δ , où Δ prend une valeur différente (positive ou négative) pour

¹⁸W. Sutherland, *Phil. Mag.* S.6, 9, pp. 781-785 (1905).

chaque particule. Une certaine loi de distribution probabiliste va gouverner Δ : le nombre dN de particules subissant un déplacement dont la valeur se situe entre Δ et $\Delta + d\Delta$ est de la forme

$$dN = N\varphi_\tau(\Delta)d\Delta,$$

où

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \varphi_\tau(\Delta)d\Delta = 1, \quad (14)$$

et où, pour τ petit, $\varphi_\tau(\Delta)$ diffère de zéro seulement pour de très faibles valeurs de Δ . Cette fonction satisfait aussi à la condition de symétrie

$$\varphi_\tau(\Delta) = \varphi_\tau(-\Delta). \quad (15)$$

Einstein cherche alors à déterminer comment le coefficient de diffusion dépend de φ , en se restreignant à nouveau au cas unidimensionnel, où la densité particulaire n ne dépend que de x et t . Notons ainsi $n = f(x, t)$ le nombre de particules par unité de volume, et calculons la distribution de ces particules au temps $t + \tau$ à partir de leur distribution au temps t . D'après la définition de la fonction $\varphi_\tau(\Delta)$, on obtient le nombre de particules situées au temps $t + \tau$ entre deux plans d'abscisses x et $x + dx$:

$$f(x, t + \tau)dx = dx \int_{-\infty}^{+\infty} f(x + \Delta, t)\varphi_\tau(\Delta)d\Delta. \quad (16)$$

Comme τ est très petit, nous pouvons poser

$$f(x, t + \tau) = f(x, t) + \tau \frac{\partial f}{\partial t}. \quad (17)$$

De plus, en développant $f(x + \Delta, t)$ en puissances de Δ :

$$f(x + \Delta, t) = f(x, t) + \Delta \frac{\partial f(x, t)}{\partial x} + \frac{\Delta^2}{2} \frac{\partial^2 f(x, t)}{\partial x^2} + \dots$$

Nous pouvons alors placer ce développement sous le signe d'intégration dans (16) puisque seules de très petites valeurs de Δ contribuent à cette dernière. Nous obtenons

$$f + \tau \frac{\partial f}{\partial t} = f \times \int_{-\infty}^{+\infty} \varphi_\tau(\Delta)d\Delta + \frac{\partial f}{\partial x} \times \int_{-\infty}^{+\infty} \Delta \varphi_\tau(\Delta)d\Delta + \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \times \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\Delta^2}{2} \varphi_\tau(\Delta)d\Delta + \dots$$

Du côté droit, les second, quatrième, etc., termes s'annulent d'après la propriété de parité (15), tandis que pour les autres termes, chacun d'entre eux est très petit par rapport au précédent. D'après cette équation, en prenant en compte la propriété de conservation (14), en posant

$$\frac{1}{\tau} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\Delta^2}{2} \varphi_\tau(\Delta)d\Delta = D, \quad (18)$$

et en ne conservant que les premier et troisième termes du membre de droite, on obtient

$$\frac{\partial f}{\partial t} = D \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}. \quad (19)$$

Il s'agit là de l'équation de diffusion bien connue, où nous reconnaissons en D (18) le coefficient de diffusion.

Faisons ici une remarque sur la méthode d'Einstein. La définition (18) ci-dessus du coefficient de diffusion D peut se réécrire

$$\langle \Delta^2 \rangle_\tau \equiv \int_{-\infty}^{+\infty} \Delta^2 \phi_\tau(\Delta) d\Delta = 2D\tau, \quad (20)$$

ce qui représente la valeur moyenne du carré de la variation Δ produite par l'agitation thermique pendant le temps τ . Formellement identique à la formule (25) que nous allons voir ci-dessous, et qui donne la loi du déplacement carré moyen en fonction du temps, elle porte évidemment en germe celle-ci. De plus, comme τ est supposé petit, cette définition implique l'existence de la limite (18) pour $\tau \rightarrow 0$, si l'on requiert que D soit indépendant de τ .

Distribution gaussienne

Einstein continue en remarquant que toutes les particules ont été repérées jusqu'alors par rapport à une origine commune sur l'axe des x , mais que leur indépendance permet aussi de repérer individuellement chacune par rapport à la position qu'elle occupait au temps $t = 0$. Il en résulte alors que $f(x, t) dx$ est aussi le nombre de particules (par unité d'aire) dont l'abscisse le long de l'axe des x a varié entre les instants 0 et t d'une quantité comprise entre x et $x + dx$. Cette fonction f obéit donc aussi à l'équation de diffusion (19). Einstein ajoute qu'il est évident que l'on doit alors avoir, pour $t = 0$,

$$f(x, t = 0) = 0, \forall x \neq 0; \text{ et } \int_{-\infty}^{+\infty} f(x, t) dx = N.$$

Le problème, qui coïncide donc avec celui de la diffusion à partir d'un point (en négligeant les interactions entre particules diffusantes), est maintenant complètement déterminé mathématiquement; sa solution s'écrit

$$f(x, t) = \frac{N}{(4\pi Dt)^{1/2}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right). \quad (21)$$

La densité de probabilité, $P(x, t) = f(x, t)/N$, pour une seule particule brownienne d'être en x à dx près, si elle était en en 0 à l'instant $t = 0$, est donc la distribution *gaussienne* normalisée

$$P(x, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{1/2}} \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right) \quad (22)$$

représentée en figure 2.

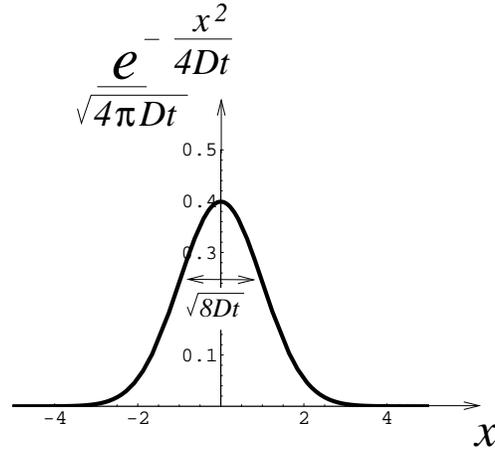


FIG. 2 – La distribution gaussienne.

En trois, ou plus généralement d dimensions, si la particule brownienne est en $\vec{r} = \vec{0}$ à l'instant $t = 0$, la solution de l'équation de diffusion sera encore une gaussienne, cette fois en fonction de la distance carrée à l'origine \vec{r}^2 :

$$P(\vec{r}, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{d/2}} \exp\left(-\frac{\vec{r}^2}{4Dt}\right), \quad (23)$$

et l'on retrouve évidemment la densité $P(x, t)$ précédente par intégration par rapport aux variables y et z .

Ces résultats permettent d'évaluer par intégrale la valeur moyenne du carré du déplacement, par exemple selon l'axe des x . On trouve

$$\begin{aligned} \langle x^2 \rangle_t &= \int_{-\infty}^{+\infty} x^2 P(x; t) dx = \frac{1}{(4\pi Dt)^{1/2}} \int_{-\infty}^{+\infty} x^2 \exp\left(-\frac{x^2}{4Dt}\right) dx \\ &= 2Dt. \end{aligned} \quad (24)$$

Comme nous l'avons fait déjà remarquer ci-dessus, ce résultat pour $\langle x^2 \rangle_t$ est absolument identique au résultat(20) pour $\langle \Delta^2 \rangle_\tau$, ce qui n'est autre que le reflet de l'invariance d'échelle du mouvement brownien.

De la relation physique de Sutherland-Einstein (12), on tire finalement le déplacement brownien moyen en fonction du temps

$$\langle x^2 \rangle_t = 2Dt = \frac{RT}{\mathcal{N}} \frac{1}{3\pi\eta a} t. \quad (25)$$

C'est la première apparition d'une relation dite de *fluctuation-dissipation*, qui relie ici des fluctuations de position à une propriété de dissipation (la viscosité). Dans cette équation fondamentale pour le mouvement brownien, $\langle x^2 \rangle$, t , a et η sont mesurables, et ainsi le nombre d'Avogadro peut être déterminé. On ne peut qu'être ébahi par ce résultat : préparez une suspension

de petites sphères, très grandes cependant par rapport aux dimensions moléculaires, prenez un chronomètre et un microscope, et mesurez \mathcal{N} ! Einstein donna un exemple : pour l'eau à 17°C, $a = 1\mu\text{m}$, $\mathcal{N} \approx 6 \times 10^{23}$, on trouve un déplacement $\sqrt{\langle x^2 \rangle} \approx 6\mu\text{m}$ pour $t = 1\text{mn}$.

Mentionnons que le nom de Smoluchowski reste également indissolublement lié au mouvement brownien et à la théorie de la diffusion. Il obtint en particulier la même formule (25), cette fois par une approche plus directe, fondée sur une description microscopique et probabiliste des collisions élémentaires. En raison des approximations faites en chemin, il obtint un coefficient supplémentaire 64/27.

2.2 Einstein, 1906, théorie générale du mouvement brownien

Dans un autre article écrit en décembre 1905, intitulé cette fois : « *Sur la théorie du mouvement brownien* », ¹⁹ Einstein est convaincu qu'il s'agit bien du même phénomène que celui qu'il a décrit. Il s'attache alors à en donner une autre approche théorique, plus générale. Celle-ci va s'appliquer au mouvement de diffusion de translation, mais aussi de rotation de particules en suspension, ou aux fluctuations de charges dans une résistance électrique. Nous décrivons brièvement cette approche qui est générale et lumineuse. Elle fait jouer un rôle essentiel à la distribution de Boltzmann à l'équilibre thermodynamique, et montre que la préservation ou la stationnarité de celle-ci dans le temps nécessite l'existence même du mouvement brownien en liaison avec la nature moléculaire de la chaleur.

Einstein considère une grandeur α , dont la distribution est celle de Boltzmann

$$dn = Ae^{-\frac{\mathcal{N}}{RT}\Phi(\alpha)}d\alpha = F(\alpha)d\alpha, \quad (26)$$

où A est un coefficient de normalisation et où $\Phi(\alpha)$ est l'énergie potentielle associée au paramètre α . Ici dn est proportionnel à la densité de probabilité d'occupation de la valeur α , à α près, et décrit, dans une approche par ensembles de systèmes à la Gibbs, le nombre de systèmes identiques au système actuel pris dans cet état.

Einstein va utiliser cette relation pour déterminer les changements irréguliers du paramètre α produits par les phénomènes thermiques. Il exprime alors que la fonction $F(\alpha)$ ne change pas pendant un intervalle de temps t sous l'effet combiné de la force correspondant au potentiel Φ et des phénomènes thermiques irréguliers ; t est un temps si petit que les changements concomitants de la variable α dans un système peuvent être considérés comme infiniment petits dans les arguments de la fonction $F(\alpha)$.

On se place alors le long de la droite représentant la variable réelle α , en un point arbitraire α_0 . Pendant le temps élémentaire t , autant de systèmes doivent passer par le point α_0 dans une direction que dans l'autre. La force $-\frac{\partial\Phi}{\partial\alpha}$ correspondant au potentiel Φ engendre un changement

¹⁹Traduit en anglais dans A. Einstein, *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*, R. Fürth éd., A. D. Cowper trad., Dover Publications, pp. 19-35 (1956).

de la valeur du paramètre α par unité de temps, ou vitesse de changement de α :

$$\frac{d\alpha}{dt} = -\mu \frac{\partial \Phi}{\partial \alpha}, \quad (27)$$

où μ est, selon les termes d'Einstein, la « mobilité du système par rapport à α ». Il s'agit là d'une équation de frottement visqueux du même type que l'équation (5) où $\mu = 1/\zeta$. D'après (26), il en résulte une variation du nombre de systèmes passant par le point α_0 pendant le temps élémentaire t :

$$n_1 = -\mu \left(\frac{\partial \Phi}{\partial \alpha} \right)_{\alpha=\alpha_0} \times tF(\alpha_0), \quad (28)$$

où le nombre de systèmes est compté algébriquement selon le côté, positif ou négatif, de α_0 vers où ils se dirigent, c'est-à-dire selon le signe de la vitesse (27).

Supposons que la probabilité pour que le paramètre α change, pendant le même temps t et sous l'effet des processus thermiques irréguliers, d'une quantité Δ , à $d\Delta$ près, soit égale à $\psi_t(\Delta)d\Delta$, où $\psi_t(\Delta) = \psi_t(-\Delta)$ est indépendant de α . Cette dernière supposition reflète la nature intrinsèque de l'agitation thermique. Le nombre de systèmes passant par le point α_0 pendant le temps t dans la direction positive est alors donné par

$$n_2 = \int_0^{+\infty} F(\alpha_0 - \Delta) \chi_t(\Delta) d\Delta, \quad (29)$$

où $\chi_t(\Delta)$ représente la probabilité cumulée que le système fasse un saut d'au moins Δ vers la droite pendant le temps t :

$$\chi_t(\Delta) = \int_{\Delta}^{+\infty} \psi_t(\Delta') d\Delta'. \quad (30)$$

De la même manière, le nombre de systèmes qui passent à travers la valeur α_0 dans le sens négatif pendant le même temps sous l'effet des fluctuations thermiques est, en le comptant algébriquement,

$$n_3 = - \int_0^{+\infty} F(\alpha_0 + \Delta) \chi_t(\Delta) d\Delta, \quad (31)$$

où l'on a utilisé la propriété de symétrie

$$\chi_t(\Delta) = \int_{\Delta}^{+\infty} \psi_t(-\Delta') d\Delta'. \quad (32)$$

L'équation qui exprime mathématiquement l'invariance de la distribution d'équilibre $F(\alpha)$ est alors la loi de conservation algébrique du nombre d'ensembles

$$n_1 + n_2 + n_3 = 0. \quad (33)$$

En reprenant les expressions de n_1 , n_2 , et n_3 , et se souvenant que t , et donc les valeurs de Δ pour lesquelles $\psi_t(\Delta)$ est différent de 0, sont infiniment petits, on trouve en développant au premier ordre l'équation essentielle²⁰ :

$$\mu \left(\frac{\partial \Phi}{\partial \alpha} \right)_{\alpha=\alpha_0} \times tF(\alpha_0) + \frac{1}{2} F'(\alpha_0) \langle \Delta^2 \rangle_t = 0. \quad (34)$$

²⁰En effet, on trouve pour la partie qui concerne les fluctuations thermiques

$$n_2 + n_3 = \int_0^{+\infty} d\Delta [F(\alpha_0 - \Delta) - F(\alpha_0 + \Delta)] \chi_t(\Delta) = -2F'(\alpha_0) \int_0^{+\infty} d\Delta \Delta \chi_t(\Delta),$$

Ici

$$\langle \Delta^2 \rangle_t = \int_{-\infty}^{+\infty} \Delta^2 \psi_t(\Delta) d\Delta$$

représente la valeur moyenne du carré de la variation de la quantité α produite par l'agitation thermique pendant le temps t .

En utilisant alors la forme de la distribution de Boltzmann $F(\alpha) \propto \exp\left[-\frac{\mathcal{N}}{RT}\Phi(\alpha)\right]$ qui satisfait automatiquement à l'équation (34), quel que soit le potentiel Φ , Einstein obtient la valeur des fluctuations carrées moyennes

$$\langle \Delta^2 \rangle_t = 2\mu \frac{RT}{\mathcal{N}} t. \quad (35)$$

Ici, comme auparavant, R est la constante des gaz parfaits, \mathcal{N} le nombre d'Avogadro, μ la mobilité du système par rapport au paramètre α , T la température absolue, et t le temps pendant lequel prennent place les changements de α produits par l'agitation thermique.

L'étude d'Einstein montre donc que la distribution d'équilibre de Boltzmann, interprétée *dynamiquement* comme dans l'équation de conservation (33), implique l'existence d'un mouvement de diffusion brownien pour toute quantité physique α pour lequel le système possède une mobilité.

Cette idée est d'ailleurs si riche que l'on peut inverser le point de vue et considérer l'équation d'équilibre (34) comme une équation en $F(\alpha)$, où $\langle \Delta^2 \rangle_t$ est indépendant de α et où t est arbitraire. Il est alors remarquable que la solution de l'équation (34) ait nécessairement la forme exponentielle de la distribution de Boltzmann (26), où $\frac{RT}{\mathcal{N}}$ apparaît alors comme un paramètre lié à la diffusion brownienne par l'identité (35). Autrement dit, l'étude générale dynamique du mouvement brownien par Einstein implique également la forme particulière de la distribution d'équilibre à la Boltzmann-Gibbs.²¹

Einstein applique le résultat (35) aux mouvements browniens de translation et de rotation. Pour les mouvements de translation, le paramètre α est une coordonnée spatiale x quelconque, et il faut insérer la valeur correspondante de la mobilité μ . Pour une sphère de rayon a , en suspension dans un liquide de viscosité η , la formule de Stokes donne comme vu plus haut

$$\mu = \frac{1}{\zeta} = \frac{1}{6\pi\eta a},$$

où l'intégrale s'écrit explicitement

$$2 \int_0^{+\infty} \Delta d\Delta \int_{\Delta}^{+\infty} \psi_t(\Delta') d\Delta' = \int_0^{+\infty} (\Delta')^2 \psi_t(\Delta') d\Delta' = \frac{1}{2} \langle \Delta^2 \rangle_t,$$

après avoir interverti l'ordre des intégrations ou encore intégré par parties.

²¹Dans les cours de physique statistique, l'approche privilégiée d'habitude consiste à introduire la distribution de Boltzmann, soit via l'ensemble microcanonique et l'entropie de Boltzmann associée, en évaluant cette dernière pour un petit système en contact avec un thermostat, soit via l'entropie statistique de Shannon et l'ensemble canonique. Dans ces approches, l'accent est mis sur les probabilités; ici l'on voit la nécessité du maintien dynamique de la distribution d'équilibre par le processus brownien d'agitation thermique. Après tout, des molécules ou des particules en suspension, même initialement distribuées selon la statistique de Boltzmann, tomberaient toujours au fond du récipient sous l'effet de la gravitation en l'absence de cette agitation thermique !

et l'on retrouve la formule célèbre (25) :

$$\langle x^2 \rangle_t = \frac{RT}{\mathcal{N}} \frac{1}{3\pi\eta a} t. \quad (36)$$

Mouvement brownien de rotation

Einstein traite ensuite, pour la première fois, le mouvement brownien de *rotation* d'une sphère en suspension dans un liquide, et considère les fluctuations carrées $\langle \vartheta^2 \rangle$ d'un angle de rotation quelconque ϑ induites par l'agitation thermique.

Si l'on note alors $\Gamma = -\frac{\partial\Phi}{\partial\vartheta}$ le moment des forces agissant sur une sphère en suspension dans un liquide de viscosité η , la vitesse limite angulaire associée est, d'après Kirchhoff :

$$\frac{d\vartheta}{dt} = \frac{\Gamma}{8\pi\eta a^3}, \quad (37)$$

et dans ce cas on doit poser pour la mobilité

$$\mu = \frac{1}{8\pi\eta a^3}.$$

On en déduit

$$\langle \vartheta^2 \rangle_t = \frac{RT}{\mathcal{N}} \frac{1}{4\pi\eta a^3} t. \quad (38)$$

Le mouvement angulaire *spatial* $a^2 \times \langle \vartheta^2 \rangle_t$, produit par l'agitation thermique moléculaire, décroît donc avec le rayon de la sphère en $1/a$, comme le mouvement brownien de translation.

Pour $a = 0,5$ mm, et de l'eau à 17° C, la formule donne pour $t = 1$ seconde un déplacement angulaire d'environ 11 secondes d'arc, tandis que pour $a = 0,5 \mu\text{m}$ elle donne pour le même temps environ 100° d'arc.

Einstein mentionne finalement que la même formule (35) pour $\langle \Delta^2 \rangle_t$ peut s'appliquer à d'autres cas. Par exemple, si μ est pris comme l'inverse de la résistance électrique ρ d'un circuit fermé, cette formule indique la quantité d'électricité carrée moyenne

$$\langle e^2 \rangle_t = 2 \frac{RT}{\mathcal{N}} \frac{1}{\rho} t$$

qui traverse une section quelconque du circuit pendant le temps t .

Einstein conclut son article en évaluant les limites d'applicabilité de sa formule aux temps très courts, pour lesquels des effets de mémoire peuvent se produire. Il arrive ainsi à l'estimation que celle-ci est valable pour t grand devant un temps caractéristique $\tau' = m'\mu$, où m' est la masse du fluide déplacé par la sphère.

3 Équation de Langevin

Connaissant le très grand intérêt théorique du mouvement brownien, signalé par les travaux de Gouy, Einstein, et Smoluchowski, Langevin reprit ces derniers en 1908. Il fournit une autre démonstration de la formule d'Einstein-Smoluchowski (25), qui contient le premier exemple mathématique d'*équation stochastique*.

3.1 Démonstration de Langevin, 1908

L'argument de Langevin est lumineux et nous suivons sa démonstration. Le point de départ est le théorème d'équipartition de l'énergie cinétique, dû à Maxwell. Celui-ci stipule que l'énergie d'une particule en suspension dans un fluide en équilibre thermique possède, dans la direction x par exemple, une énergie cinétique moyenne $\frac{1}{2} \frac{RT}{\mathcal{N}}$, égale à celle d'une molécule gazeuse de nature quelconque, dans une direction donnée, à la même température. Ceci est en relation directe avec la loi de van 't Hoff vue plus haut, qui stipule l'identité entre solutions diluées et gaz parfaits. Si $v = \frac{dx}{dt}$ est la vitesse à un instant donné de la particule dans la direction considérée, on a donc pour la moyenne étendue à un grand nombre de particules identiques de masse m

$$\frac{1}{2} m \langle v^2 \rangle = \frac{1}{2} \frac{RT}{\mathcal{N}}. \quad (39)$$

Une particule comme celle que nous considérons, grande par rapport aux molécules du liquide, et se mouvant à la vitesse v par rapport à celui-ci subit une résistance visqueuse égale à $-6\pi\eta av$, d'après la formule de Stokes. En réalité, cette valeur n'est qu'une moyenne, et en raison de l'irrégularité des chocs des molécules environnantes, l'action du fluide sur la particule oscille autour de la valeur précédente, de sorte que l'équation du mouvement est, dans la direction x , selon l'équation de la dynamique de Newton

$$m \frac{dv}{dt} = m \frac{d^2x}{dt^2} = -6\pi\eta av + X. \quad (40)$$

La force complémentaire X , introduite par Langevin, est *aléatoire*, ou encore *stochastique*. On sait a priori peu de choses d'elle, si ce n'est qu'elle est indifféremment positive et négative, et que sa grandeur est telle qu'elle maintient l'agitation de la particule qui, sans elle, finirait par s'arrêter sous l'effet de la résistance visqueuse.

L'équation (40), multipliée par x , peut s'écrire encore²²

$$\begin{aligned} mx \frac{dv}{dt} &= \frac{1}{2} m \frac{d^2x^2}{dt^2} - mv^2 \\ &= -\zeta xv + xX = -\zeta \frac{1}{2} \frac{dx^2}{dt} + xX, \end{aligned} \quad (41)$$

²²On utilise, puisque $v = \frac{dx}{dt}$, les identités de dérivation $xv = x \frac{dx}{dt} = \frac{1}{2} \frac{dx^2}{dt}$, et $x \frac{dv}{dt} = x \frac{d^2x}{dt^2} = \frac{1}{2} \frac{d^2x^2}{dt^2} - v^2$.

où le coefficient de friction ζ représente comme auparavant $\zeta = 6\pi\eta a$. Si nous considérons un grand nombre de particules identiques et prenons la moyenne des équations (41) écrites pour chacune d'elles, la valeur moyenne du terme xX est « évidemment » nulle à cause de l'irrégularité des actions aléatoires X , et l'on trouve²³

$$\frac{1}{2}m\frac{d^2\langle x^2 \rangle}{dt^2} - m\langle v^2 \rangle = -\zeta\frac{1}{2}\frac{d\langle x^2 \rangle}{dt}. \quad (42)$$

On pose $u = \frac{1}{2}\frac{d\langle x^2 \rangle}{dt}$, et l'on utilise l'équipartition de l'énergie cinétique (39) pour arriver à une simple équation différentielle du premier ordre :

$$m\frac{du}{dt} - \frac{RT}{\mathcal{N}} = -\zeta u. \quad (43)$$

La solution générale est de la forme

$$u = \frac{RT}{\zeta\mathcal{N}} + C \exp\left(-\frac{\zeta}{m}t\right), \quad (44)$$

où C est une constante arbitraire.²⁴ Le terme exponentiellement décroissant s'évanouit rapidement et le résultat prend la valeur constante du premier terme en régime permanent au bout d'un temps τ de l'ordre de $\frac{m}{\zeta}$ ou 10^{-8} seconde environ pour les particules sur lesquelles le mouvement brownien est observable.

On a donc, en régime permanent d'agitation,

$$u = \frac{1}{2}\frac{d\langle x^2 \rangle}{dt} = \frac{RT}{\zeta\mathcal{N}}, \quad (45)$$

d'où, pour un intervalle de temps t ,

$$\langle x^2 \rangle = \frac{2RT}{\zeta\mathcal{N}}t = \frac{RT}{\mathcal{N}}\frac{1}{3\pi\eta a}t, \quad (46)$$

si l'on suppose la particule avoir été observée à l'origine au temps $t = 0$. La méthode de Langevin redonne bien le résultat d'Einstein (25). Sans le savoir, Langevin venait dans cet article, publié en 1908 aux Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, d'introduire le premier élément, la force aléatoire X , de ce qui allait devenir le calcul stochastique.

²³Il est à noter que la force X disparaît de la suite du calcul grâce à l'assertion $\langle xX \rangle = 0$. Le seul rôle, sous-jacent, de X est donc d'assurer la possibilité physique d'une moyenne cinétique $\langle v^2 \rangle \neq 0$. Einstein fait la même supposition dans une troisième démonstration du mouvement brownien, donnée en 1910 devant la Société de Physique de Zürich.

²⁴Ici, il semble y avoir une contradiction entre l'existence d'un terme exponentiel et l'hypothèse d'équipartition de l'énergie, $m\langle v^2 \rangle = \frac{RT}{\mathcal{N}}$, faite pour tout t par Langevin, car ce n'est qu'à t grand que les effets de mémoire sont exponentiellement amortis. Cette hypothèse, ainsi qu'une solution du type de celle obtenue en (44), peuvent cependant être correctes à tout t , pourvu que l'on pose la même condition sur la vitesse initiale, ce qui va en fait fixer la valeur de la constante C à être égale à $C = -\frac{RT}{\zeta\mathcal{N}}$. Nous y revenons plus loin dans l'étude détaillée de la solution de l'équation de Langevin.

Constante de Boltzmann

La constante de Boltzmann, k_B , est obtenue en rapportant la constante molaire des gaz parfaits, R , au nombre d'Avogadro, \mathcal{N} , de manière à obtenir une quantité qui se rapporte à une molécule :

$$k_B = \frac{R}{\mathcal{N}} = 1,381 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}. \quad (47)$$

L'énergie $k_B T$ donne l'énergie d'agitation thermique moyenne à la température usuelle : $k_B T = 4 \times 10^{-21}$ J. La constante k_B n'a pas été introduite par Boltzmann, mais par Planck, dans son célèbre exposé du 14 décembre 1900 sur le rayonnement du corps noir, en même temps que la constante de Planck, h .

3.2 « Bruit blanc » et solution explicite de l'équation de Langevin

La méthode donnée en section (3.1) est celle suivie par Langevin dans son article original. Une formulation plus actuelle consiste à se donner les fonctions de corrélation temporelles de la force stochastique X sous la forme canonique, dite aussi de « bruit blanc » :

$$\langle X \rangle = 0, \quad \langle X(t)X(t') \rangle = A\delta(t-t'), \quad (48)$$

où A est un coefficient à déterminer et où $\delta(t-t')$ est la distribution de Dirac. La généralisation à d dimensions en est

$$\begin{aligned} \langle \vec{X} \rangle &= \vec{0}, \\ \langle X_i(t)X_j(t') \rangle &= A\delta_{ij}\delta(t-t'), \end{aligned} \quad (49)$$

où δ_{ij} est le symbole de Kronecker pour les indices de coordonnées $i, j = 1, \dots, d$.

On intègre facilement l'équation linéaire concernant la vitesse

$$m \frac{d\vec{v}}{dt} = -\zeta\vec{v} + \vec{X}. \quad (50)$$

en

$$\vec{v}(t) = \vec{v}(0)e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \frac{1}{m} \int_0^t dt' \vec{X}(t') e^{-\frac{\zeta}{m}(t-t')}. \quad (51)$$

En prenant alors le carré de la vitesse et en utilisant les formules (49), on trouve la valeur moyenne de l'énergie cinétique au temps t

$$\frac{1}{2}m\langle \vec{v}^2(t) \rangle = \frac{Ad}{4\zeta} \left(1 - e^{-2\frac{\zeta}{m}t}\right) + \frac{1}{2}m\vec{v}^2(0)e^{-2\frac{\zeta}{m}t}. \quad (52)$$

On voit donc que cette énergie relaxe vers une valeur constante à grand temps, c'est-à-dire à l'équilibre. Du théorème de l'équipartition de l'énergie cinétique,

$$\frac{1}{2}m\langle \vec{v}^2(t) \rangle_{t \rightarrow \infty} = \frac{d}{2}k_B T, \quad (53)$$

on déduit alors l'identité importante

$$A = 2\zeta k_B T. \quad (54)$$

On obtient donc

$$\langle \bar{v}^2(t) \rangle = \frac{dk_B T}{m} + \left(\bar{v}^2(0) - \frac{dk_B T}{m} \right) e^{-2\frac{\zeta}{m}t}. \quad (55)$$

Une seconde étape consiste ensuite à intégrer l'équation (51) pour obtenir le déplacement $\bar{r}(t) - \bar{r}(0)$. Prenant ensuite le carré de celui-ci, puis la valeur moyenne stochastique à l'aide des formules (49), on obtient après calculs :

$$\begin{aligned} \langle [\bar{r}(t) - \bar{r}(0)]^2 \rangle &= 2dD \left[t - \frac{m}{\zeta} \left(1 - e^{-\frac{\zeta}{m}t} \right) \right] \\ &+ \left(\bar{v}^2(0) - \frac{dk_B T}{m} \right) \left(\frac{m}{\zeta} \right)^2 \left(1 - e^{-\frac{\zeta}{m}t} \right)^2, \end{aligned} \quad (56)$$

où, comme auparavant, $D = k_B T / \zeta$. La dérivée u considérée par Langevin est alors donnée par

$$\begin{aligned} u &= \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \langle [\bar{r}(t) - \bar{r}(0)]^2 \rangle \\ &= d \frac{k_B T}{\zeta} - \bar{v}^2(0) \frac{m}{\zeta} e^{-\frac{\zeta}{m}t} + \left(\bar{v}^2(0) - \frac{dk_B T}{m} \right) \frac{m}{\zeta} e^{-2\frac{\zeta}{m}t}. \end{aligned} \quad (57)$$

Remarquons tout d'abord que ces résultats tendent asymptotiquement pour t grand, soit $t \gg \tau = m/\zeta$, vers les résultats d'équilibre thermique et le mouvement de diffusion associé, comme attendu.

On remarque alors le rôle joué par la vitesse initiale dans les effets de mémoire et l'approche à l'équilibre. Une valeur très particulière de $\bar{v}^2(0)$ est la valeur d'équipartition $\frac{dk_B T}{m}$. Pour celle-ci uniquement, la vitesse carrée moyenne trouvée en (55) devient *invariante* dans le temps, $\langle \bar{v}^2(t) \rangle = \frac{dk_B T}{m}, \forall t$. Le déplacement carré moyen (56) prend alors une forme plus simple, et la quantité u (57) prend la forme prédite par Langevin en (44), avec une valeur déterminée pour C . D'une manière cohérente, on obtient aussi le même résultat si l'on prend pour $\bar{v}^2(0)$ sa valeur la plus probable, c'est-à-dire sa *moyenne thermique d'équipartition*. Ceci permet de comprendre a posteriori la possibilité de la démarche de Langevin qui posait l'identité (39) au milieu de la démonstration, ce qui le plaçait d'emblée dans le cas stationnaire de l'équipartition.

En revanche, si l'on donne à la vitesse carrée initiale $\bar{v}^2(0)$ une valeur différente de celle de l'équilibre, la relaxation vers celui-ci se fera de manière un peu plus complexe, comme on le voit sur les résultats complets donnés ci-dessus.

Le régime des temps courts, $\frac{m}{\zeta} \gg t$, dépend aussi naturellement des conditions initiales. On trouve en effet en développant (56) un régime *ballistique*

$$\langle [\bar{r}(t) - \bar{r}(0)]^2 \rangle = \bar{v}^2(0) t^2 + O(t^3).$$

qui disparaît au bout d'un temps $\tau = m/\zeta$.

3.3 Modèle microscopique

La force proposée par Langevin, $-\zeta v + X$, ne peut être qu'une approximation de la réalité moléculaire sous-jacente, faite de collisions innombrables où des corrélations multiples dues aux interactions entre molécules existent à des temps très courts. La forme choisie en (48,49) pour les fluctuations du terme stochastique X est celle d'un bruit blanc sans mémoire, qui néglige donc ces corrélations temporelles. En outre, la forme hydrodynamique du terme de friction, $-\zeta v$, est en fait une description qui appartient au continu, ce qui nécessite que les collisions sur la particule en suspension soient extrêmement fréquentes. La masse m de celle-ci doit alors être assez grande pour que le temps caractéristique $\tau = m/\zeta$ soit grand devant la fréquence inverse des collisions.

La validité de l'équation de Langevin (40) peut être établie rigoureusement dans certains cas, comme pour le modèle le plus simple, où les collisions de la particule en suspension se font avec les particules d'un gaz parfait environnant à la température T , et donc lui-même sans interaction. On considère donc un gaz parfait de particules identiques de masses m_0 , de densité particulaire n_0 à la température T , et baignant la particule de rayon a en suspension. Ce modèle, introduit par Rayleigh (1891), et repris par Green (1951), Holley (1971) et Dürr, Goldstein et Lebowitz (1981), conduit en définitive rigoureusement à une équation de Langevin effective. On trouve les paramètres effectifs :

$$\zeta = (8\pi/3)a^2 n_0 \sqrt{2m_0 k_B T / \pi}, \quad A = 2\zeta k_B T, \quad (58)$$

en accord avec le résultat (54). Il est alors particulièrement intéressant d'exprimer le résultat pour le coefficient de friction ζ d'une particule de rayon a , en fonction des *grandeurs macroscopiques* qui caractérisent le gaz parfait, pression $p_0 = n_0 k_B T$ et masse molaire $\mathcal{M} = \mathcal{N} m_0$. On trouve alors :

$$\zeta = (8\pi/3)a^2 p_0 \sqrt{2\mathcal{M} / \pi R T}, \quad A = 2\zeta R T / \mathcal{N}, \quad (59)$$

formules qui vont nous servir à conclure quant à la validité de l'hypothèse atomiste.

Discontinuité de la Nature et existence du mouvement brownien

On peut se demander jusqu'à quel point la formule de Sutherland-Einstein (10) ou (12) prouve l'existence des molécules. Autrement dit, que serait la limite du coefficient de diffusion $D = \frac{RT}{\zeta \mathcal{N}}$ si la nature était continue, c'est-à-dire si le nombre d'Avogadro était infini ? On pressent que D s'annule, et que le déplacement de diffusion brownien (25) *disparaît* tout simplement dans cette limite, mais il faut s'assurer, pour être rigoureux, de l'existence simultanée d'une limite continue finie du coefficient de friction ζ ou de la viscosité η lorsque $\mathcal{N} \rightarrow \infty$. On peut alors remarquer que les résultats explicites ci-dessus, sous leur dernière forme (59), assurent l'existence de cette limite dans le cas du modèle considéré.

En effet, le coefficient de friction ζ peut bien s'exprimer indépendamment du nombre d'Avogadro \mathcal{N} , et ne dépend que de la constante des gaz parfaits R et des paramètres *macroscopiques* du gaz environnant, pression p_0 , température T , et masse molaire \mathcal{M} . En revanche, la

variance A de la force stochastique de Langevin, qui contrôle la diffusion, continue à dépendre de \mathcal{N} et tend vers 0 lorsque le nombre d'Avogadro tend vers l'infini.

De même, la limite du coefficient de diffusion, $D = \frac{RT}{\zeta \mathcal{N}}$, dans l'hypothèse où le nombre d'Avogadro serait infini, $\mathcal{N} \rightarrow \infty$, est donc bien *nulle*, autrement dit *le mouvement brownien cesserait immédiatement si la Nature était continue!* Une branche entière des mathématiques n'aurait alors peut-être jamais vu le jour.

Chapitre 3

Polymères

1 Introduction

Les polymères sont désormais des constituants fondamentaux de la matière au même titre que les métaux et les minéraux. Peintures, colles, revêtements de sols, textiles, pneus et autres « matières plastiques » occupent une grande place dans notre environnement quotidien. Certains polymères, les acides nucléiques et les polypeptides, sont aussi les constituants les plus importants de la matière biologique, de par leur quantité et surtout de par leurs fonctions. On sait que les acides nucléiques stockent, reproduisent, transmettent et expriment l'information génétique, et l'on comprend de mieux en mieux comment les protéines assurent le fonctionnement et l'entretien de la machine vivante.

La physique et la chimie des polymères synthétiques se sont considérablement développées depuis une soixantaine d'années. La dernière dizaine d'années, quant à elle, a vu l'explosion des études des polymères biologiques et de la biochimie associée. On s'attache par exemple maintenant à comprendre le problème du stockage de l'information sur des macromolécules, celui de l'architecture des protéines et de leur repliement, les mécanismes de polymérisation de protéines comme l'actine dans la motilité cellulaire, les mécanismes de régulation assurant le fonctionnement d'une cellule. De nouveaux systèmes expérimentaux modèles, biologiques ou biomimétiques, sont inventés. La biophysique de l'ADN a vu un champ nouveau s'ouvrir avec les micromanipulations de molécules uniques, et leurs interactions avec des enzymes variées. On étudie maintenant les mécanismes d'ouverture de la double hélice lors de la duplication des chaînes, par micromanipulation ou par bioinformatique. Dans ce dernier cas, des programmes mêlant séquence exacte et mécanique statistique permettent même de prévoir *ab initio* la position des gènes le long de la séquence du génome.

Les polymères jouent un premier rôle, élémentaire, dans les systèmes biologiques : celui de participer à la structuration et au contrôle des propriétés mécaniques du milieu. C'est ce rôle que nous avons choisi de commencer par illustrer pour diverses raisons :

i) les concepts et les modèles de la physique des polymères sont instructifs et s'appliquent bien à cette question ;

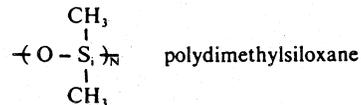
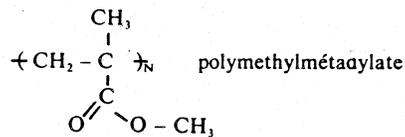
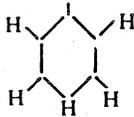
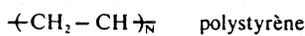
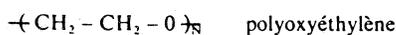
ii) des systèmes expérimentaux biologiques existent, qui modélisent de façon idéale certains concepts de la physique des polymères ;

iii) les micromanipulations mécaniques de molécules uniques d'ADN sont l'objet d'une grande activité expérimentale et théorique à l'heure actuelle ;

iv) enfin, les applications pratiques dans les industries chimique, agro-alimentaire et pharmaceutique sont nombreuses.

2 Quelques types de macromolécules

Les exemples suivants sont choisis parmi les polymères synthétiques les plus courants :

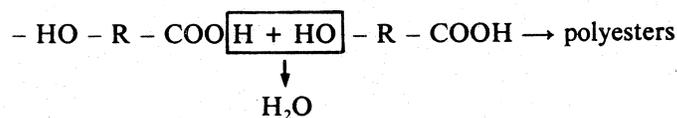


Le nombre de monomères N est le degré de polymérisation. Il peut être très élevé, supérieur à 100 000 par exemple. La fabrication de longues chaînes sans erreur dans une séquence de 10^5 opérations dans les polymères synthétiques ou de 10^9 dans l'ADN des organismes évolués est un miracle chimique.

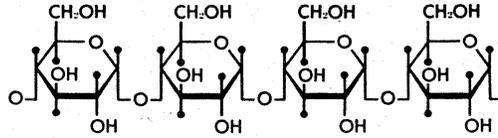
2.1 Polymérisation

Il existe deux grandes classes de réactions de polymérisation : condensation et addition.

Dans les réactions de condensation il y a élimination d'un composé en cours de réaction. Par exemple

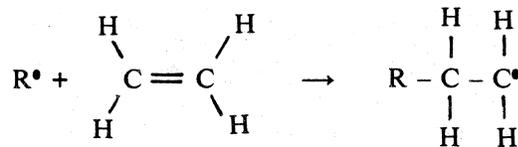


On peut aussi citer l'exemple de la condensation des sucres conduisant aux polysaccharides :



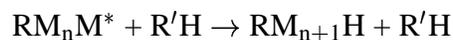
Dans ce processus, toutes les molécules du mélange restent réactives : les polymères possèdent deux groupes terminaux réactifs comme les monomères. La réaction ne se termine en principe que lorsque tout le matériau est incorporé dans une seule chaîne. En pratique, il suffit de peu d'impuretés pour arrêter les réactions. Pour cette raison, on ne fabrique pas de polymères de grande masse moléculaire, leur distribution en taille est très large, les chaînes sont dites « polydisperses » et il y a aussi des possibilités de cyclisation.

Il n'y a pas d'élimination pendant une réaction d'addition, mais une croissance continue et progressive des chaînes par ouverture d'une double liaison à chaque étape. Les réactions sont initiées et propagées par des radicaux libres (polymérisation radicalaire) ou par des ions (polymérisation cationique ou anionique en milieu *non aqueux*). Par exemple :



Le radical ou le groupe ionique réactif ne réagit rapidement qu'avec un monomère portant une double liaison. La croissance des chaînes est rapide et plus homogène que précédemment. Les molécules sont moins polydisperses qu'avec la condensation.

Dans la polymérisation radicalaire et la polymérisation cationique, des réactions de transfert



et des réactions de terminaison



arrêtent la croissance des chaînes et contribuent à la polydispersité. Dans le cas de la polymérisation anionique, il est possible de trouver des systèmes et des conditions expérimentales pour lesquels il n'y a ni transfert, ni terminaison. À la fin de la polymérisation, chaque molécule possède encore une extrémité active capable de réamorcer la polymérisation si l'on ajoute à nouveau du monomère, ce qui offre la possibilité de construire des copolymères séquencés d'architecture définie et non triviale. Ce type de polymère est dit « polymère vivant ». Si l'initiation de la réaction est très rapide, la croissance de tous les polymères démarre au même instant et en fin de réaction toutes les chaînes ont la même masse moléculaire. C'est la seule méthode non biologique qui permette d'obtenir directement des échantillons de polymères monodisperses, c'est-à-dire de masse bien définie.

Ces différentes voies de synthèse offrent des possibilités pratiquement illimitées de réaliser des matériaux à la carte, rigides ou flexibles, durs ou mous, liquides, cristallins ou vitreux, isotropes ou anisotropes, à des températures pas trop élevées. On peut partir de solutions (en solvants organiques ou dans l'eau), de suspensions colloïdales (latex issus d'une polymérisation en émulsion), ou d'une phase fondue.

Ces voies de synthèses ne sont pas les seules. La recherche d'une méthode de synthèse ultime et parfaite, qui permettrait de contrôler la structure d'une chaîne macromoléculaire à l'atome près, pousse actuellement les chimistes à imiter et à utiliser des méthodes de synthèse biologiques pour fabriquer des nouveaux polymères caractérisés par une définition et une uniformité absolue de longueur de chaînes, de séquence et de stéréochimie. On commence ainsi à fabriquer par génie génétique des matériaux à base de polypeptides artificiels simples de structure prédéterminée. Le but ultime est d'obtenir, d'imiter et éventuellement d'améliorer les propriétés de matériaux naturels comme la soie, le collagène, l'élastine etc... On entrevoit les possibilités fantastiques de ces techniques dont les principes, sinon la réalisation, sont relativement simples et grossièrement résumés ci-dessous.

- La première étape consiste à définir une séquence simple de 1 à 20 acides aminés capable d'engendrer la structure tertiaire et les qualités désirées pour la chaîne finale : rigide ou flexible, hydrophile ou hydrophobe, structure en hélice α alternant avec des zones souples etc...
- On peut alors traduire à partir du code génétique la structure primaire du polypeptide désiré en une séquence de bases définissant une chaîne d'ADN de 50 à 100 nucléotides.
- La troisième étape est ensuite de synthétiser le gène artificiel par voie chimique directe, clonage et ligation enzymatique.
- Enfin il faut insérer l'ADN dans un plasmide et tenter de le faire exprimer par un organisme hôte, par exemple une bactérie, en évitant les mutations génétiques.

2.2 Remarques sur les polymères hydrosolubles

La distinction entre polymères hydrosolubles et polymères organosolubles est importante, car les applications futures des polymères limiteront probablement l'usage des solvants orga-

niques, pour des raisons d'économie et d'environnement. L'importance pratique des polymères solubles dans l'eau et en particulier des biopolymères ne fera donc que croître.

À cause des interactions hydrophobes entre l'eau et les dérivés d'hydrocarbures, un polymère ne peut être soluble dans l'eau que s'il possède des charges (on parle alors de « polyélectrolytes ») ou des groupes chimiques susceptibles d'engager des liaisons hydrogènes avec l'eau. Les liaisons chimiques peuvent ne s'établir qu'entre l'eau et le polymère. L'autre possibilité est que des liaisons hydrogène s'établissent aussi entre monomères à l'intérieur d'une chaîne ou entre chaînes différentes.

Le premier cas correspond aux solutions aqueuses de poly(oxyéthylène) $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ ou de poly(acrylamide) $(-\text{CH}_2\text{CHCONH}_2)_n-$ utilisées comme support pour l'électrophorèse sur gel, le second à celui de la plupart des biopolymères, acides nucléiques en double hélice, polypeptides dont les structures élémentaires en hélice α et feuillet β sont rappelées sur la figure 1. Des changements de température ou de pH permettent parfois de détruire les liaisons internes. On passe alors d'une structure relativement régulière, globulaire ou hélicoïdale à une structure « dénaturée » en pelote aléatoire.

3 Conformation d'une chaîne isolée en solution

3.1 Bons et mauvais solvants

La conformation d'une chaîne isolée en solution dépend de sa structure chimique et des interactions entre les différents partenaires, monomères et molécules de solvant. Si les interactions entre monomères sont fortes et spécifiques, l'énergie libre de conformation d'une molécule peut posséder un minimum bien défini et unique pour une configuration donnée. C'est le cas probablement de nombreuses protéines naturelles dont la dénaturation est réversible. En revenant aux conditions initiales, on retrouve structure tertiaire et activité biologique. Les structures les plus simples sont des structures en hélice très allongées et des structures globulaires compactes. Dans le premier cas, la longueur L est proportionnelle à l'indice de polymérisation N , dans le second le rayon du globule varie comme la racine cubique de l'indice de polymérisation.

En l'absence d'interactions spécifiques, la structure d'une chaîne électriquement neutre dépend des interactions de van der Waals attractives monomère-monomère et monomère-solvant ainsi que de la stéréochimie locale des chaînes.

Il arrive fréquemment que les interactions de van der Waals entre monomères soient plus fortes que les interactions monomères-solvant. Les chaînes ne sont alors pas solubles dans le solvant considéré, qui est appelé « mauvais solvant ». Le polymère reste à l'état massif, tandis que quelques chaînes se mettent cependant en solution. Elles adoptent dans ce cas une configuration effondrée, globulaire, minimisant les contacts entre les monomères et le solvant.

En revanche, si l'attraction entre monomères et molécules de solvant est plus forte que

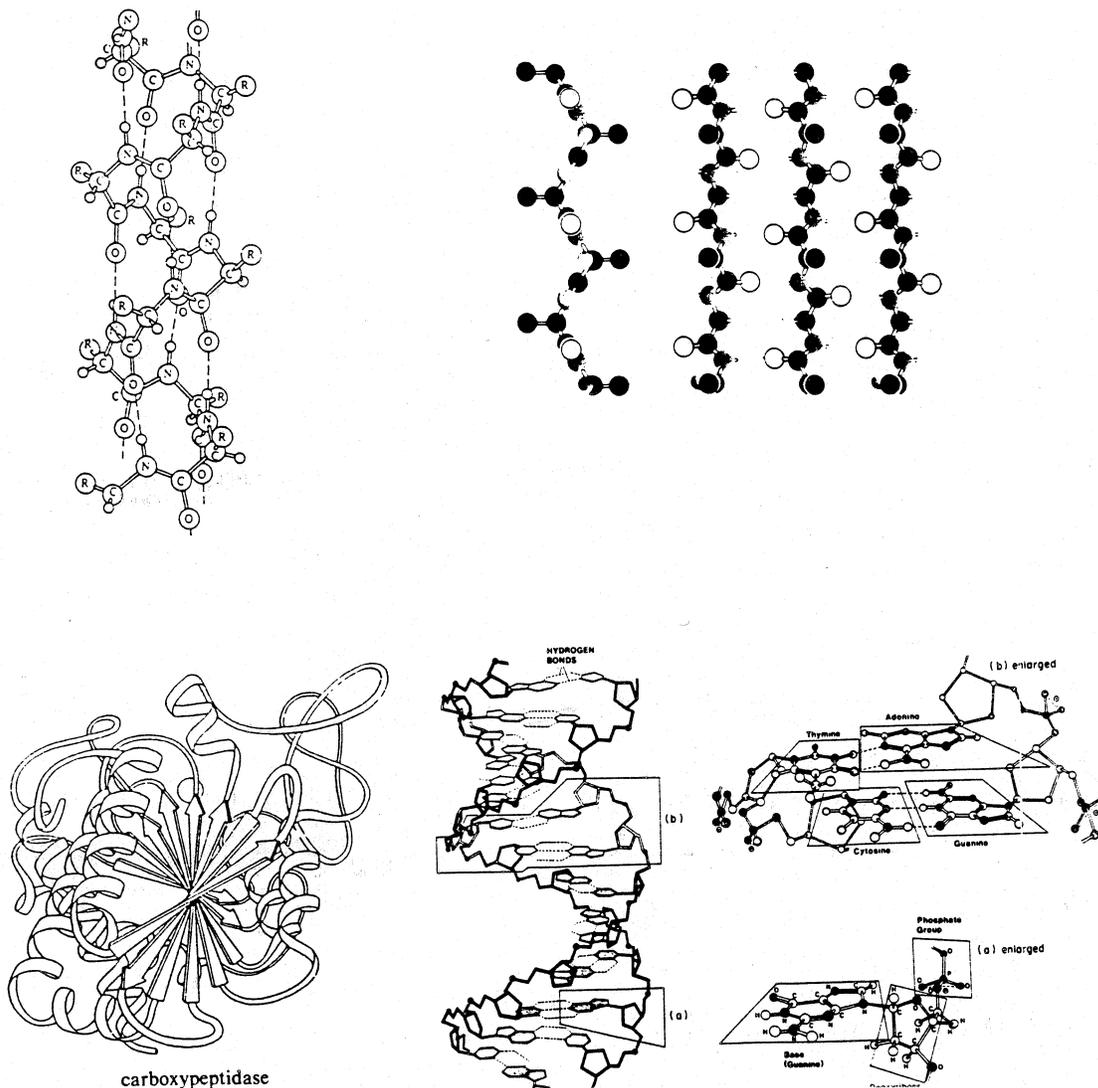


FIG. 1 – Hélice α , feuillet β , structure en hélice et feuillet d'une protéine, double hélice d'ADN.

l'attraction monomère-monomère, le polymère est soluble et le solvant est « bon ». Des chaînes suffisamment flexibles vont tendre à adopter en moyenne une conformation gonflée maximisant les contacts entre monomères et molécules de solvant.

3.2 Flexibilité d'une chaîne. Longueur de persistance

La flexibilité d'une chaîne dépend de l'échelle à laquelle on la considère. Une macromolécule très longue peut être localement très rigide parce que des liaisons intrachaînes, des empêchements stériques ou la nature même des liaisons chimiques interdisent tout changement de conformations, et néanmoins se déformer facilement à suffisamment grande échelle. On appelle longueur de persistance l_p la longueur en dessous de laquelle une chaîne devient rigide. Cette

longueur se calcule dans certains cas simples à partir de la connaissance détaillée des différents états conformationnels possibles et de leur énergie.

Dans une molécule de polyéthylène par exemple, trois liaisons carbone-carbone successives peuvent se trouver dans trois conformations différentes, une conformation « trans » d'énergie minimale E_t et deux conformations « gauche » d'énergie plus élevée E_g (Fig. 2).

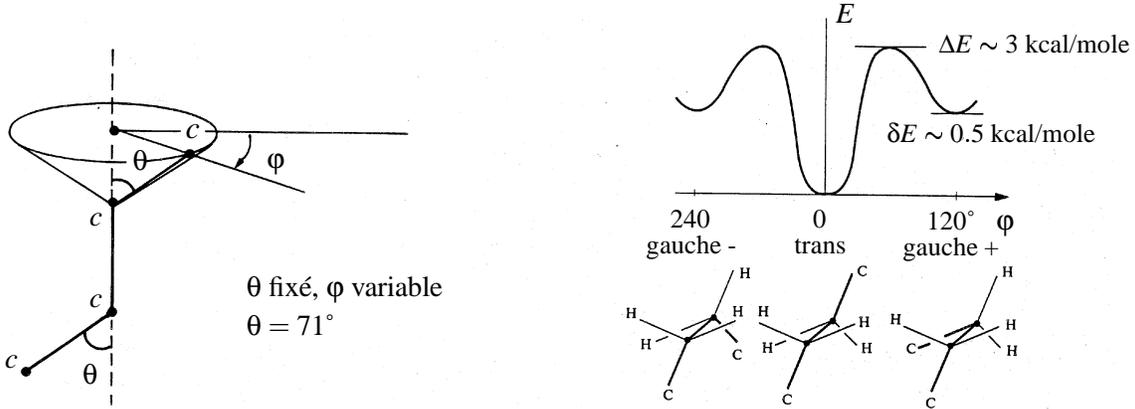


FIG. 2 – Conformations « trans » et « gauche » d'une molécule de polyéthylène.

Si la différence $\delta E = E_g - E_t$ est grande devant l'énergie d'agitation thermique $k_B T$, les chaînes restent figées en position trans et sont complètement étirées. Dans le cas contraire, les trois conformations sont équiprobables et l'orientation relative de monomères éloignés est aléatoire. On peut montrer que l_p obéit à la loi simple de Boltzmann

$$l_p = a \exp \frac{\delta E}{k_B T}, \quad (1)$$

où a est une longueur moléculaire comparable à la longueur d'un monomère.

La flexibilité des hélices α des polypeptides et des chaînes de polymères cristaux liquides, dont les monomères sont liés par des liaisons rigides insaturées, n'est pas due à des transitions conformationnelles mais à des déformations petites de liaisons chimiques, flexion ou torsion, que l'on peut décrire par la mécanique des milieux continus, comme pour les membranes de lipides. L'énergie de courbure d'une chaîne de longueur L s'écrit alors

$$E = \frac{1}{2} K \int_0^L ds \frac{1}{R^2}, \quad (2)$$

où ds est l'élément d'arc le long de la chaîne, assimilée à un fil régulier infiniment mince, R est le rayon de courbure local, K un coefficient de rigidité ayant la dimension du produit d'une énergie par une longueur. En ordre de grandeur typique : $K \approx Ua$, où U est une énergie de liaison et a une longueur moléculaire.

Comme dans les membranes, les déformations de plus grande longueur d'onde et donc de basse énergie contrôlent l'amplitude quadratique moyenne des déplacements d'un monomère (Fig. 3).



FIG. 3 – Cliché de microscopie électronique de filaments d'actine montrant les déformations de courbure à partir desquelles on peut mesurer la flexibilité.

Considérons donc une déformation en forme d'arc dans laquelle la position et l'orientation d'une extrémité de la chaîne sont respectivement fixées à l'origine des coordonnées et parallèlement à l'axe Ox .

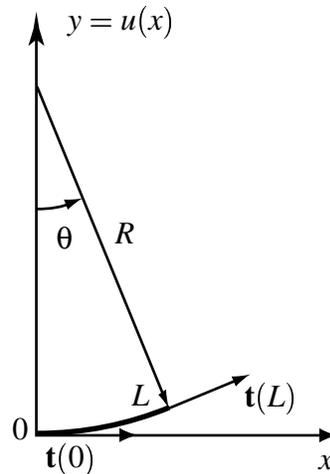


FIG. 4 – Petite déformation d'un segment en forme d'arc.

La déformation est décrite par l'équation $y = u(x) = \frac{x^2}{2R}$, où $u(x)$ est le petit déplacement d'un monomère dans une direction perpendiculaire à l'axe Ox , ce dernier étant l'axe initial de la molécule non déformée. R est le rayon de courbure local en $x = 0$. La direction d'un monomère est définie en tous points par le vecteur $\mathbf{t}(x)$ tangent à la courbe $y = u(x)$ et nous mesurons l'amplitude des fluctuations de courbure par la différence $\mathbf{t}(0) - \mathbf{t}(L)$ (Fig. 4). Si θ dénote l'angle entre les deux vecteurs $\mathbf{t}(0), \mathbf{t}(L)$, on a, pour θ petit, la relation

$$\langle [\mathbf{t}(0) - \mathbf{t}(L)]^2 \rangle = 2\langle 1 - \cos \theta \rangle \simeq \langle \theta^2 \rangle.$$

L'ordre de grandeur de θ se déduit directement de l'équation de la déformation, $\theta \simeq \frac{L}{R}$ et l'amplitude quadratique moyenne $\langle \theta^2 \rangle$ vaut $\langle \theta^2 \rangle \simeq L^2 \left\langle \frac{1}{R^2} \right\rangle$. Par analogie avec le théorème d'équipartition de l'énergie, la valeur moyenne de l'énergie de déformation sur toutes les valeurs possibles de la courbure est de l'ordre de $k_B T$, et l'on a donc

$$\langle E \rangle = \left\langle \frac{1}{2} K \int_0^L ds \frac{1}{R^2} \right\rangle = \frac{K}{2} \left\langle \frac{1}{R^2} \right\rangle L \approx k_B T,$$

d'où

$$\left\langle \frac{1}{R^2} \right\rangle \approx \frac{2k_B T}{K L}.$$

Par conséquent $\langle \theta^2 \rangle = O(L)$. En première approximation, pour L petit, nous pouvons donc écrire

$$\langle \mathbf{t}(0) \cdot \mathbf{t}(L) \rangle = \langle \cos \theta \rangle \simeq \left\langle 1 - \frac{\theta^2}{2} \right\rangle \simeq \exp \left(- \left\langle \frac{\theta^2}{2} \right\rangle \right) = \exp(-L/l_p),$$

ce qui définit la longueur de persistance l_p :

$$l_p = 2 \frac{L}{\langle \theta^2 \rangle} \simeq 2L^{-1} \left\langle \frac{1}{R^2} \right\rangle^{-1} \approx \frac{K}{k_B T}. \quad (3)$$

On en verra une définition un peu plus précise dans le chapitre sur les modèles de chaînes semi-flexibles d'ADN, dans laquelle l'équation

$$\langle \mathbf{t}(0) \cdot \mathbf{t}(L) \rangle = \exp(-L/l_p) \quad (4)$$

reste vraie pour tout le domaine de valeurs de L . Si la longueur L de la chaîne est supérieure à la longueur l_p , il n'y a pratiquement pas de corrélation d'orientation entre les deux extrémités de la chaîne. Si en revanche $L \ll l_p$, $\langle \cos \theta \rangle \simeq 1$ et la chaîne n'est pas déformée par les fluctuations thermiques.

3.3 Chaîne flexible idéale

Le modèle le plus simple d'une chaîne de polymère neutre et flexible est celui où la configuration d'une chaîne est représentée par une marche aléatoire sur un réseau régulier, de maille a égale à la longueur d'un monomère (Fig. 5). Chaque pas de longueur a part d'un site en direction de n'importe quel site voisin avec une même probabilité, indépendante de la direction dans laquelle a eu lieu le pas précédent (propriété de Markov). Cette probabilité vaut par exemple $1/6$ pour un réseau cubique à trois dimensions, $1/2d$ en dimension d . Le nombre total de pas de la marche est égal au degré de polymérisation de la chaîne N . Notons qu'un même site peut être occupé plusieurs fois.

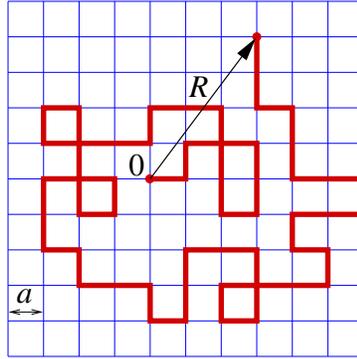


FIG. 5 – Marche aléatoire sur un réseau carré de maille élémentaire a . On tire de manière équiprobable (avec probabilité $1/4$) l'une des quatre directions possibles. Dans la limite continue où le pas a du réseau tend vers 0, une très longue marche aléatoire va prendre l'aspect du mouvement brownien.

3.3.1 Distance bout-à-bout

Nous prenons comme origine le site de départ de la marche, et appelons \mathbf{R} le vecteur joignant les extrémités de la chaîne. \mathbf{R} est la somme vectorielle de chacun des N pas élémentaires \mathbf{a}_i

$$\mathbf{R} = \sum_{i=1}^N \mathbf{a}_i.$$

Puisque la marche est aléatoire et que l'orientation d'un monomère i est statistiquement indépendante de celle d'un autre monomère j , la valeur moyenne du vecteur \mathbf{a}_i est nulle et la projection moyenne d'un vecteur \mathbf{a}_i sur un autre vecteur \mathbf{a}_j est nulle aussi (sauf si $i = j$) :

$$\langle \mathbf{a}_i \rangle = 0 \quad \text{et} \quad \langle \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j \rangle = a^2 \delta_{ij}.$$

La valeur moyenne du vecteur bout-à-bout \mathbf{R} est donc nulle et sa valeur quadratique moyenne est donnée par la relation :

$$\langle \mathbf{R}^2 \rangle = \sum_{i,j=1}^N \langle \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j \rangle = \sum_{i=1}^N \langle \mathbf{a}_i^2 \rangle = Na^2.$$

La taille de la pelote statistique est définie par $R = \langle \mathbf{R}^2 \rangle^{1/2}$, et la taille moyenne d'une chaîne flexible est donc proportionnelle à la racine de son indice de polymérisation ou de sa masse moléculaire :

$$R = N^{1/2} a. \quad (5)$$

Si nous prenons $N = 10^4$ (ce qui correspond typiquement à une masse moléculaire de 10^6 Dalton) et $a = 2 \text{ \AA}$, R vaut 200 \AA , ou 20 nm .

Considérons le vecteur $\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_n$ joignant deux monomères m et n ; sa valeur moyenne est donnée par une relation analogue à (5)

$$\langle (\mathbf{r}_m - \mathbf{r}_n)^2 \rangle = \sum_{i,j=n}^{m-1} \langle \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j \rangle = |m - n| a^2. \quad (6)$$

La structure de la chaîne entre les points m et n est donc identique, à un facteur d'échelle près, à celle de la chaîne complète.

Une chaîne idéale possède, dans la limite continue, une structure autosimilaire ou *fractale* (Fig. 6), qui est celle d'un mouvement brownien. La limite continue s'obtient en faisant $N \rightarrow \infty$

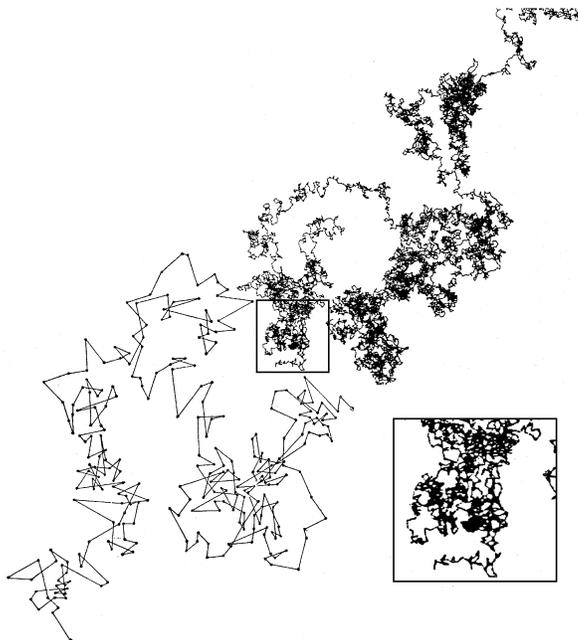


FIG. 6 – Simulation numérique d'une marche aléatoire quasi-continue (mouvement brownien) avec un agrandissement montrant l'autosimilarité. Aux très grands agrandissements (en bas à gauche), on décèle encore le caractère discret du processus sous-jacent.

et $a \rightarrow 0$, tout en gardant la distance carrée moyenne *finie*, c'est-à-dire le produit $R^2 = Na^2$ fini. Notons que dans cette limite *la longueur* $L = Na = R^2/a$ tend vers *l'infini*. C'est pourquoi la courbe brownienne est une courbe fractale, de dimension plus grande que 1. Cette dimension fractale D_F s'obtient simplement comme suit. Le nombre de maillons N d'une chaîne croît comme le carré de sa taille caractéristique R , $N = \left(\frac{R}{a}\right)^2$, tout comme une aire, et l'on conclut que la dimension fractale d'une chaîne idéale est $D_F = 2$. Cela correspond au fait qu'en deux dimensions qu'une marche aléatoire suffisamment longue semble peu-à-peu remplir le plan, comme on peut l'observer sur la simulation numérique de la figure 6. Il faut cependant se garder d'intuitions trop naïves en ce qui concerne les courbes fractales aléatoires¹, qui constituent actuellement un très riche sujet d'études en mathématiques et en physique théorique.

¹B.B. Mandelbrot, « *The Fractal Geometry of Nature* », Freeman, New York, 1982.

3.3.2 Probabilité d'étirement spontané

Les relations (5) et (6) ne suffisent pas à décrire complètement la conformation d'une chaîne flexible. Nous pouvons être plus précis en étudiant la probabilité $P(N, \mathbf{R})$ qu'une marche aléatoire partant de l'origine arrive au point \mathbf{R} (de coordonnées (x, y, z)) après N pas. Comme \mathbf{R} est la somme d'un grand nombre de variables aléatoires indépendantes et de même valeur moyenne quadratique, les vecteurs \mathbf{a}_i , nous pouvons déduire directement du théorème central limite que la fonction $P(N, \mathbf{R})$ est une fonction gaussienne de largeur $\langle \mathbf{R}^2 \rangle^{1/2} = N^{1/2}a$. Il est cependant intéressant de démontrer ce résultat directement.

Nous considérons une marche aléatoire sur un réseau cubique à trois dimensions. Pour parvenir au point \mathbf{R} au bout de N pas, un marcheur doit parvenir en l'un des 6 sites voisins de \mathbf{R} après $N - 1$ pas et sauter sur le site \mathbf{R} avec la probabilité $1/6$. Nous en déduisons que $P(N, \mathbf{R})$ obéit à l'équation aux différences suivante :

$$\begin{aligned}
 P(N, x, y, z) = & \frac{1}{6}P(N-1, x-a, y, z) + \frac{1}{6}P(N-1, x+a, y, z) + \\
 & \frac{1}{6}P(N-1, x, y-a, z) + \frac{1}{6}P(N-1, x, y+a, z) + \\
 & \frac{1}{6}P(N-1, x, y, z-a) + \frac{1}{6}P(N-1, x, y, z+a). \quad (7)
 \end{aligned}$$

Nous nous intéressons à l'équation (7) dans la limite continue, lorsque N est grand et que a est petit, avec le produit Na^2 fini, comme expliqué plus haut. En faisant un développement limité de P en puissances de a , nous obtenons tout d'abord l'équation suivante :

$$P(N, x, y, z) = P(N-1, x, y, z) + \frac{a^2}{6}\Delta P(N, \mathbf{R}) + O(a^4), \quad (8)$$

car tous les termes linéaires (ou impairs) en a s'annulent ; $\Delta = \nabla^2$ est le laplacien en trois dimensions. Comme N est grand, on peut considérer la variation de $N - 1$ à N comme une dérivée, et obtenir l'équation différentielle suivante :

$$\frac{\partial P(N, \mathbf{R})}{\partial N} = \frac{a^2}{6}\Delta P(N, \mathbf{R}). \quad (9)$$

C'est, bien sûr, (presque) l'équation de la diffusion. On peut précisément retrouver celle-ci en ajoutant un paramètre temporel à la description. On pose que chaque pas élémentaire de la marche se déroule en un temps (microscopique) τ , d'où un temps total

$$t = N\tau. \quad (10)$$

L'équation (9) se réécrit alors simplement (en gardant la même notation pour P) comme l'équation de diffusion, déjà vue en Éq. (13) au chapitre 2 :

$$\frac{\partial P(t, \mathbf{R})}{\partial t} = \frac{a^2}{6\tau}\Delta P(t, \mathbf{R}) = D\Delta P(t, \mathbf{R}), \quad (11)$$

avec un coefficient de diffusion D

$$D = \frac{a^2}{6\tau}. \quad (12)$$

On remarquera que la limite continue ($N \rightarrow \infty$, $a \rightarrow 0$, avec Na^2 fini) est cohérente avec $\tau \rightarrow 0$, $D \propto a^2/\tau$ fini et $N\tau \propto Na^2$ finis.

Enfin, un marcheur n'ayant effectué aucun pas est évidemment resté à l'origine. On normalise alors, dans la limite continue, P par $P(0, \mathbf{R}) = \delta^3(\mathbf{R})$, où δ^3 est la distribution de Dirac à l'origine. P est alors une densité de probabilité normalisée, telle que

$$\int_{\mathbb{R}^3} d^3R P(N, \mathbf{R}) = \int_{\mathbb{R}^3} d^3R P(t, \mathbf{R}) = 1.$$

La solution de l'équation (9) vérifiant la condition aux limites précédente est la probabilité cherchée :

$$P(N, \mathbf{R}) = \left(\frac{3}{2\pi Na^2} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3R^2}{2Na^2} \right). \quad (13)$$

On remarque qu'elle ne dépend, comme il se doit dans la limite continue, que de la quantité Na^2 gardée finie par hypothèse. Alternativement, en termes du temps t (10) et de la constante de diffusion D (12), cette même solution se réécrit de manière classique (voir chapitre 2, éq. (23))

$$P(t, \mathbf{R}) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{3/2}} \exp\left(-\frac{R^2}{4Dt} \right). \quad (14)$$

On a par construction :

$$\langle R^2 \rangle = \int_{\mathbb{R}^3} d^3R R^2 P(N, \mathbf{R}) = Na^2 \quad (15)$$

$$= \int_{\mathbb{R}^3} d^3R R^2 P(t, \mathbf{R}) = 6Dt. \quad (16)$$

3.3.3 Force entropique

La connaissance de cette probabilité nous permet de calculer l'entropie $S(\mathbf{R})$ d'une chaîne étirée dont une extrémité est fixée en $\mathbf{0}$ et l'autre en \mathbf{R} . $S(\mathbf{R})$ est par définition proportionnelle au logarithme du nombre d'états microscopiques réalisant la condition fixée. Ce nombre est simplement le nombre $\Omega(N, \mathbf{R})$ de marches de N pas allant de $\mathbf{0}$ à \mathbf{R} :

$$S(\mathbf{R}) = k_B \ln \Omega(N, \mathbf{R}).$$

Chaque marche étant équiprobable, $\Omega(N, \mathbf{R})$ est proportionnel à $P(N, \mathbf{R})$

$$P(N, \mathbf{R}) = \frac{\Omega(N, \mathbf{R})}{6^N},$$

où 6^N est, sur un réseau cubique, le nombre total de marches possibles (à origine fixée). On en déduit l'expression de $S(\mathbf{R}) = S(R)$ à une constante additive près² :

$$S(R) = S_0 - \frac{3}{2}k_B \frac{R^2}{Na^2}, \quad (17)$$

Il n'y a pas ici d'énergie, et l'énergie libre d'une pelote étirée dont la distance bout-à-bout est R s'écrit :

$$F(R) = -TS(R) = F_0 + \frac{3}{2}k_B T \frac{R^2}{Na^2}. \quad (18)$$

Cette énergie libre est donc uniquement d'origine entropique ; elle augmente quand la chaîne est étirée parce que l'on réduit les degrés de liberté de la macromolécule. La forme (18) est identique à celle de l'énergie d'un ressort de raideur $\frac{1}{2}k = \frac{3}{2} \frac{k_B T}{Na^2}$. C'est là l'origine de l'élasticité caoutchoutique.

3.4 Chaîne idéale sous tension

Le moyen d'étirer une chaîne est d'exercer une traction \mathbf{f} sur ses deux extrémités (Fig. 7). Cela se fait en plaçant une chaîne dans un écoulement ou en attachant chimiquement des charges électriques, ou bien encore une bille magnétique, à ses extrémités. Des expériences directes de microtraction mécanique sur une seule chaîne d'ADN sont effectuées à l'heure actuelle avec les dispositifs décrits au chapitre 6 : microscope à force atomique, microaiguilles de verre, champ magnétique. On peut aussi considérer que la chaîne que nous voulons étudier joint les nœuds de réticulation d'un caoutchouc que l'on étire macroscopiquement.

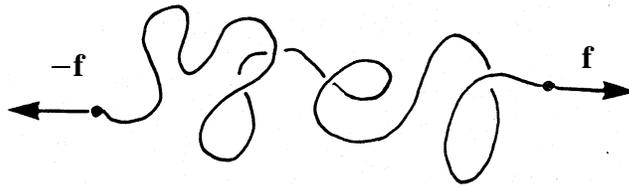


FIG. 7 – Force de traction sur une chaîne idéale.

À l'équilibre, la force \mathbf{f} à exercer sur une chaîne pour l'étirer d'une longueur vectorielle \mathbf{R} se déduit de l'expression (18) de l'énergie libre par la relation³ :

$$\mathbf{f} = \frac{\partial F}{\partial \mathbf{R}} = \frac{3k_B T}{Na^2} \mathbf{R}. \quad (19)$$

²Cette constante additive est une entropie qui dépend du réseau, et l'on dit qu'elle est non-universelle. Elle vaut ici pour un réseau cubique $S_0 = k_B N \ln 6$ et représente simplement l'entropie associée au nombre de choix possibles (ici 6) pour chaque pas.

³Celle-ci est l'opposée de la relation habituelle donnant la force exercée par la chaîne : $-\partial F / \partial \mathbf{R}$.

L'étirement \mathbf{R} de la chaîne est proportionnel à la force, et l'élasticité d'une chaîne idéale est donc linéaire ; l'étirement est aussi proportionnel au nombre de maillons N , ce qui traduit dans ce modèle l'indépendance statistique des contributions de chacun des monomères, qui sont simplement additives

$$\mathbf{R} = \frac{Na^2}{3k_B T} \mathbf{f}. \quad (20)$$

Nous remarquons que si la température augmente à traction constante, l'extension *diminue*. C'est un effet typique lié à la nature entropique de la force. On constate qu'effectivement un caoutchouc chauffé se contracte faiblement. Un moteur fonctionne sur ce principe au Palais de la Découverte. L'effet est contraire à ce qu'on attend pour un solide ordinaire : un fil métallique chauffé sous tension s'allonge.

Donnons pour finir l'ordre de grandeur de la force à exercer pour allonger une chaîne de 10%

$$\frac{\delta R}{R} = 0,1 = \frac{R}{N^{1/2}a} = \frac{N^{1/2}a}{3k_B T} f$$

Avec $N = 10^4$, $a = 2\text{\AA}$ et $k_B T = 4 \cdot 10^{-21}$ J, on obtient $f \approx 10^{-13}$ N, ordre de grandeur à peine inférieur à ceux évoqués au chapitre 4 dans la discussion des expériences de micromanipulations de molécules uniques. On reverra ces forces lors de la discussion de micromanipulations de chaînes d'ADN.

3.5 Polyélectrolytes

La structure des polymères chargés en solution n'est pas encore parfaitement comprise à cause de la complexité du couplage entre la conformation des chaînes et l'effet des interactions électrostatiques entre monomères, mais on peut qualitativement décrire la compétition entre la répulsion électrostatique qui tend à étirer les chaînes et les forces d'origine entropique qui limitent leur extension.

Nous considérons une chaîne flexible de N monomères de longueur a , portant chacun une charge électrique e en solution dans l'eau pure en l'absence de sel. Les interactions électrostatiques ne sont pas écrantées et les contre-ions ne jouent aucun rôle en première approximation. Nous supposons que l'effet des charges est de donner à la chaîne une extension R .

L'énergie libre F d'une molécule est la somme d'un terme élastique donné par la relation (18) et d'une énergie électrostatique proportionnelle au carré de la charge totale et inversement proportionnelle à la dimension de la chaîne, $F_{el} \approx \frac{(Ne)^2}{\epsilon \epsilon_0 R}$, soit (sans préciser ici les coefficients)

$$F \approx k_B T \frac{R^2}{Na^2} + \frac{(Ne)^2}{\epsilon \epsilon_0 R}.$$

L'énergie libre précédente possède un minimum pour une certaine valeur de R . Pour cette valeur, les deux termes ci-dessus sont comparables en ordre de grandeur, et R est déterminé par

l'équation $k_B T \frac{R^2}{Na^2} \approx \frac{(Ne)^2}{\epsilon \epsilon_0 R}$, soit

$$R \approx Na \left(\frac{l_B}{a} \right)^{1/3}, \quad (21)$$

l_B étant la longueur de Bjerrum $l_B = \frac{e^2}{k_B T \epsilon \epsilon_0}$. Une chaîne de polyélectrolyte flexible isolée dans l'eau pure est donc complètement étirée sous l'action des forces électrostatiques et adopte une configuration moyenne en bâtonnet.

Une macromolécule portant 10 000 monomères chargés a une dimension 100 fois plus grande que si elle était neutre. Considérons un gel, c'est-à-dire un réseau macromoléculaire, formé de chaînes chargées attachées entre elles chimiquement. À l'état sec, les chaînes sont neutres et adoptent des conformations en pelotes aléatoires. Lorsque le gel est trempé dans l'eau, les charges se dissocient et les chaînes s'étirent fortement. Si les chaînes s'étiraient d'un facteur 100, 1 cm³ de gel sec pourrait occuper un volume final de 1 m³. En réalité, le facteur d'extension dépasse rarement 10, en partie à cause de l'effet d'écrantage des contre-ions que nous avons négligé. Dans ce cas, 1 cm³ de gel sec permet quand même d'absorber 1 litre d'eau. C'est l'effet sur lequel sont construites les couches-culottes super-absorbantes ! Ce mécanisme de gonflement de gel chargé permet aussi d'imaginer des moteurs mécano-chimiques.

3.6 Effets de volume exclu

Le modèle de chaînes idéales présente un sérieux inconvénient : il décrit mal la structure des chaînes flexibles en bon solvant. Il autorise la présence de plusieurs monomères au même endroit, alors que les polymères en bon solvant minimisent les contacts entre monomères au profit des contacts monomères-molécules de solvant (Fig. 8). On s'attend donc à ce que le volume occupé par une chaîne réelle soit plus grand que celui prévu par le modèle de chaîne idéale. On dit que les chaînes sont « gonflées » par un bon solvant. La compréhension détaillée de cet effet a préoccupé plusieurs générations d'expérimentateurs et de théoriciens dont deux prix Nobel : P.J. Flory qui fit la première théorie approchée de cet effet en 1949 et P.-G. de Gennes qui apporta en 1972 les premiers éléments d'une description complète et rigoureuse, inspirée de la théorie des transitions de phase. On doit aussi citer ici les travaux de J. des Cloizeaux en 1975 qui permirent d'aborder la théorie complète des solutions de polymères. Nous présentons d'abord la description simple par Flory d'une chaîne isolée, description approximative, mais qui donne de bons résultats.

3.6.1 Méthode de Flory

Nous partons d'abord de la constatation du chapitre 1 qu'une pelote polymère est un objet *ténu*, c'est-à-dire que la concentration en monomères à l'intérieur d'une pelote est très petite. Le volume d'une chaîne idéale est d'ordre $R_0^3 = N^{3/2} a^3$ et la concentration en monomères dans ce

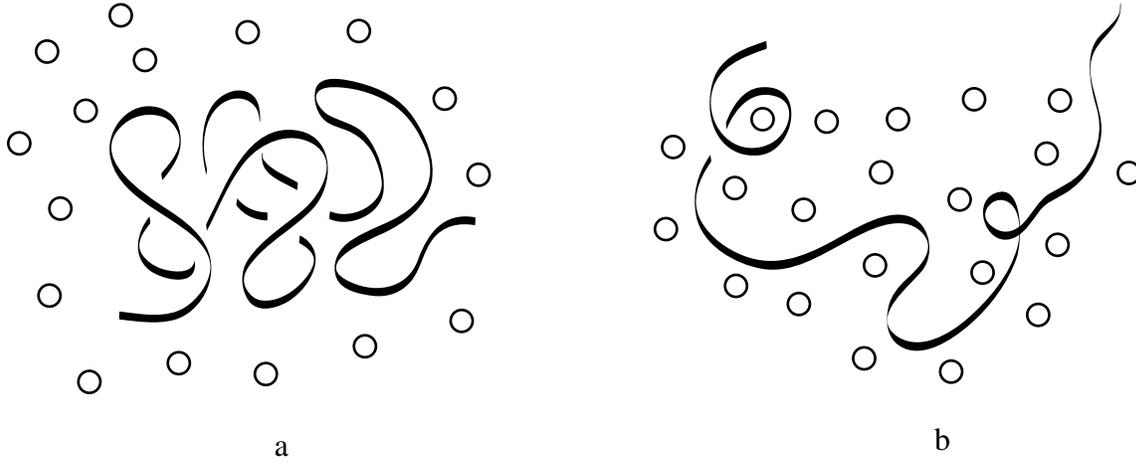


FIG. 8 – Effets de volume exclu. À gauche, cas du « mauvais solvant » : les interactions mutuelles des monomères de la chaîne sont énergétiquement plus favorables que leurs interactions avec les molécules du solvant et la chaîne se replie sur elle-même ; à droite, cas du « bon solvant » : les monomères de la chaîne préfèrent être en contact avec les molécules du solvant, il en résulte une répulsion effective entre monomères.

volume est $c_0^* = \frac{N}{R_0^3} = \frac{N^{-1/2}}{a^3}$. Pour $N = 10^4$, la fraction de volume occupé par les monomères est $\Phi_0^* = c_0^* a^3 \approx N^{-1/2} = 1\%$. Les monomères sont donc *dilués* dans la pelote. Nous pouvons alors décrire l'effet des interactions à l'aide d'un seul paramètre, le second coefficient du viriel des monomères, $v(T)$, encore appelé paramètre de volume exclu. Si $V(r)$ est le potentiel d'interaction des monomères en présence de solvant, $v(T)$ est défini par la relation (cf. chapitre 6) :

$$v(T) = \int d^3r \left[1 - \exp\left(-\frac{V(r)}{k_B T}\right) \right]. \quad (22)$$

$V(r)$ a l'allure générale donnée en Fig. 9, discutée plus en détail au chapitre 6. $v(T)$ est donc le plus souvent positif à haute température où les effets de cœur dur dominant (il est alors du même ordre de grandeur que le volume d'un monomère a^3) et négatif à basse température quand les interactions attractives de van der Waals monomère-monomère deviennent prépondérantes. $v(T)$ s'annule donc pour une certaine température θ , dite aussi de Flory (Fig. 10). Dans ce cas, la chaîne passe par un état quasi-idéal. Si la concentration locale en monomère est c , nous écrivons la contribution des interactions à l'énergie par unité de volume sous la forme

$$u = \frac{1}{2} k_B T v(T) c^2 + O(c^3). \quad (23)$$

Cette énergie d'interaction est proportionnelle au nombre de contacts entre monomères par unité de volume.

Si v est positif, l'effet du volume exclu est de dilater la pelote statistique et de lui donner une extension R au détriment d'une perte d'entropie conformationnelle. L'énergie moyenne d'interaction des monomères U à l'intérieur d'une pelote de rayon R , où la concentration *locale*

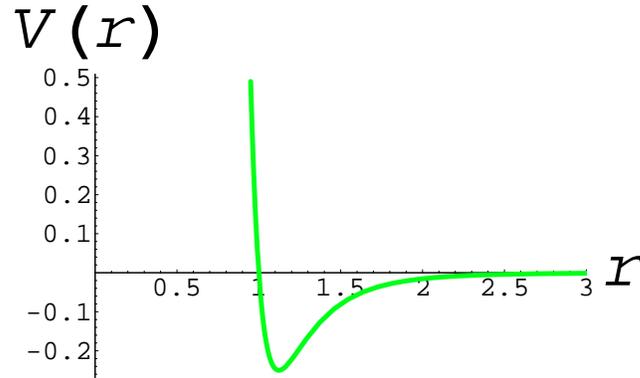


FIG. 9 – Potentiel d’interaction effectif entre monomères.

moyenne en monomères est $c(R) \approx \frac{N}{R^3}$, est obtenue en intégrant l’expression (23) sur le volume de la pelote R^3 et en remplaçant c par la concentration locale $c(R)$:

$$U = \frac{1}{2} k_B T v(T) \int d^3 r c^2 \approx \frac{1}{2} k_B T v(T) N c \approx \frac{1}{2} k_B T v \frac{N^2}{R^3}.$$

L’énergie libre totale d’une chaîne s’écrit donc, compte tenu du terme entropique (18) et en omettant les facteurs numériques,

$$\frac{F}{k_B T} \approx \frac{R^2}{N a^2} + v \frac{N^2}{R^3}. \quad (24)$$

Comme pour les polyélectrolytes, la taille d’équilibre de la chaîne est déterminée par l’équation $\frac{\partial F}{\partial R} = 0$, soit

$$R = R_F \approx N^{3/5} a \left(\frac{v}{a^3} \right)^{1/5}. \quad (25)$$

3.6.2 Cas général

La méthode de Flory se généralise aisément en dimension d . On remplace simplement l’énergie libre (24) par

$$\frac{F}{k_B T} \approx \frac{R^2}{N a^2} + v \frac{N^2}{R^d}, \quad (26)$$

et l’on trouve un minimum pour

$$R = R_F \approx N^{\frac{3}{d+2}} a \left(\frac{v}{a^3} \right)^{\frac{1}{d+2}}. \quad (27)$$

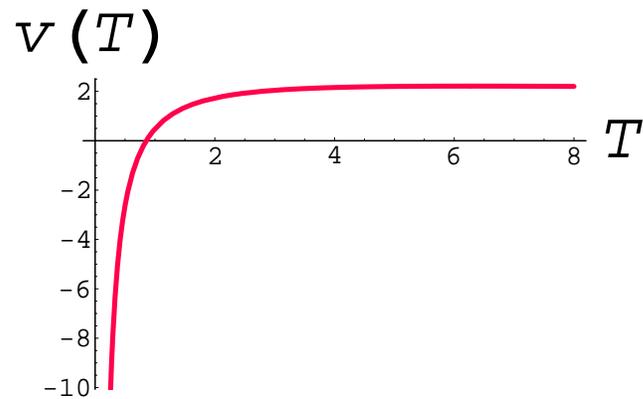


FIG. 10 – Second coefficient du viriel en fonction de la température.

3.6.3 Exposant critique ν de gonflement

Les effets de volume exclu modifient donc radicalement la géométrie aléatoire d'une chaîne. On peut écrire en effet :

$$R \approx N^\nu a,$$

avec comme valeur de Flory pour l'exposant critique ν :

$$\nu_{\text{Flory}}(d) = \frac{3}{d+2}. \quad (28)$$

On a bien $\nu_{\text{Flory}}(d) \geq 1/2$ pour $d \leq 4$. Cette formule s'applique en effet jusqu'en dimension 4 (ce qui a un sens pour les simulations numériques), où $\nu_{\text{Flory}}(d=4) = 1/2$. Il s'agit là de la valeur exacte, car les chaînes à volume exclu restent, à grande échelle, gaussiennes ou browniennes en dimension 4. En effet, deux portions de chaînes browniennes de dimensions fractales $D_F = 2$ ne se « voient » plus à partir de la dimension $4 = 2D_F$. Au delà de $d = 4$, $\nu(d)$ reste égal à $1/2$. En trois dimensions, on trouve donc la valeur approchée de Flory, que nous utiliserons :

$$\nu_{\text{Flory}}(d=3) = \frac{3}{5}. \quad (29)$$

Tout ceci est confirmé par des théories plus précises, dites théories des champs, ou encore de la renormalisation, et les simulations numériques.⁴ Un modèle très utilisé pour traduire l'effet de volume exclu, qui interdit à deux monomères d'être au même endroit, est celui d'une marche aléatoire auto-évitante sur réseau, c'est-à-dire une marche aléatoire sans intersection, où

⁴Une première référence simple mais fondamentale est : P.-G. de Gennes, « *Scaling Concepts in Polymer Physics* », Cornell University Press, 1979 ; des références très complètes sont : J. des Cloizeaux et G. Jannink, « *Théorie des polymères, leur modélisation et leur structure* », Éditions de Physique, Paris, 1987, et L. Schäfer, « *Excluded Volume Effects in Polymer Solutions* », Springer, Heidelberg, 1999.

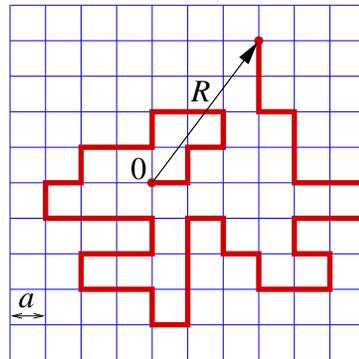


FIG. 11 – Marche aléatoire sans recouvrements, *auto-évitante*, en deux dimensions sur une réseau carré.

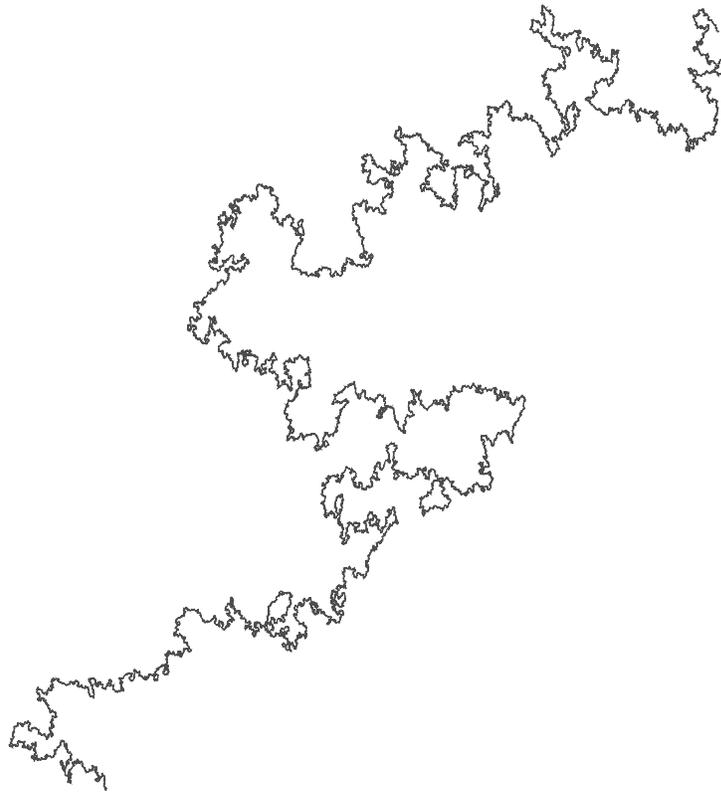


FIG. 12 – Simulation numérique d'une marche aléatoire auto-évitante en deux dimensions, constituée d'un million de pas (T. G. Kennedy, 2001).

le marcheur n'aurait pas le droit de recouper le chemin déjà parcouru (Figs. 11 et 12). En réalité, il vaut mieux penser cet ensemble en termes statistiques, et considérer d'emblée l'ensemble des configurations d'une chaîne sans recoupements.

Les modèles théoriques et les simulations montrent que la taille d'une chaîne croît bien comme une loi de puissance de l'indice de polymérisation :

$$R \approx N^\nu a, \quad N \gg 1, \quad (30)$$

et que sa structure est fractale, avec une dimension fractale ou de Hausdorff :

$$D_F = \frac{1}{\nu}, \quad (31)$$

telle que $N \approx (R/a)^{D_F}$. Pour la chaîne idéale, on a bien $\nu = 1/2$, et $D_F = 2$.

Il faut noter que l'exposant ν , dit *critique*, est *universel* : il est le même pour tous les polymères en bon solvant, ou encore pour tous les modèles de chaînes auto-évitantes sur réseau, à dimension fixée. Il ne dépend que de la dimension de l'espace ! Ceci explique l'importance des efforts mis en oeuvre pour sa détermination théorique ou expérimentale. La meilleure valeur connue de l'exposant ν pour les chaînes à volume exclu en trois dimensions, obtenue par la théorie de la renormalisation, est à l'heure actuelle⁵ $\nu = 0,5880 \pm 0,0015$. Elle est donc très proche, mais définitivement distincte, de celle prédite par Flory : $\nu = 3/5 = 0,6$.

Il est par ailleurs remarquable que la formule de Flory, basée sur un raisonnement dit « de champ moyen » certainement approximatif, donne les exposants $\nu(d)$ *exacts* en dimensions 1 ($\nu(1) = 1$), et en dimension 2 ($\nu(2) = 3/4$). Or, ce dernier résultat est obtenu de manière non triviale à partir de théories dites d'invariance conforme en deux dimensions ! (B. Nienhuis, 1982). Enfin, en dimension 4, des corrections logarithmiques de volume exclu demeurent, qui sont universelles et s'écrivent :

$$R^2 = Na^2 (\ln N)^{1/4}, \quad (32)$$

Si ν est négatif, les chaînes s'effondrent sur elles-mêmes et le polymère précipite. Le milieu devient dense et l'approximation du second coefficient du viriel n'est plus suffisante, et il faut au moins tenir compte du terme d'interaction d'ordre 3 en concentration c . L'exposant résultant est cependant facile à deviner pour une pelote dense : $\nu = 1/d$.

Si ν est exactement nul, la chaîne est idéale en première approximation. Ceci explique l'importance accordée par les polyméristes aux solvants dits θ qui réalisent cette condition. On trouve des effets fins de corrections logarithmiques en dimension 3, dûs aux interactions ternaires :

$$R^2 = Na^2 \left(1 - \frac{37}{363} \frac{1}{\ln N} \right), \quad (33)$$

où le coefficient de la correction logarithmique au comportement idéal de la chaîne est universel (indépendant du solvant θ et du polymère), et a pu être vérifié numériquement. Des expériences

⁵J. Zinn-Justin, « *Quantum Field Theory and Critical Phenomena* », Oxford University Press, 4th edition, 2002.

sur le point critique de démixion des polymères ont également très récemment mis en évidence de tels effets logarithmiques.⁶

Remarques :

1. On peut tenter de décrire la structure ternaire d'une protéine et ses éventuels changements de conformations d'une façon analogue à celle utilisée ici. Il faut alors introduire autant de coefficients du viriel v_{ij} qu'il y a de paires d'acides aminés différents, en tenant compte éventuellement de leur environnement dans la séquence. Certains v_{ij} sont positifs tandis que d'autres sont négatifs. Il faut donc prendre une double moyenne, une moyenne sur les valeurs plus ou moins aléatoires des v_{ij} imposées par la séquence et une moyenne thermodynamique sur l'ensemble des configurations possibles. Cela rattache la physique du repliement d'une protéine à la physique des systèmes désordonnés, par exemple des « verres de spins » et des « réseaux de neurones ». Une autre approche numérique pour étudier le génome consiste à prendre la séquence exacte des paires de bases et à sommer sur toutes les configurations avec volume exclu, ouvertes ou fermées, de ces paires. Des résultats spectaculaires quant à la prédiction *ab initio* des gènes ont ainsi été obtenus très récemment.⁷

2. Les descriptions théoriques exposées ici ont fait l'objet de nombreuses vérifications expérimentales depuis une trentaine d'années. Les techniques les plus appropriées sont les techniques de diffusion de rayonnement, diffusion de la lumière, des rayons X et des neutrons, qui permettent de mesurer directement la masse et la taille d'une chaîne et d'observer son caractère fractal.

4 Propriétés des polymères en solution

4.1 Les différents régimes de concentration d'une solution de polymères

Ces différents régimes ont été évoqués brièvement au premier chapitre. Nous distinguons :

- le régime dilué dans lequel les chaînes sont séparées spatialement,
- le régime semi-dilué dans lequel les volumes individuels occupés par les chaînes se recouvrent. Les chaînes sont alors enchevêtrées alors que la fraction du volume total occupée par les monomères reste petite,
- le régime concentré où le polymère est le constituant majoritaire. Ce régime va jusqu'aux polymères à l'état fondu, amorphe ou cristallin et nous le reverrons lorsque nous étudierons la reptation.

Le régime dilué est dominé par les propriétés des chaînes individuelles et nous pouvons appliquer directement les résultats des paragraphes précédents. Le régime semi-dilué nécessite en revanche une nouvelle discussion, car les enchevêtrements et les interactions entre chaînes affectent le mouvement des molécules.

⁶M. A. Anisimov, A. F. Kostko, and J. V. Sengers, *Phys. Rev. E* **65**, 051805 (2002).

⁷É. Yeramian, *Gene* **255**, 139 (2000); *ibid.* **255**, 151 (2000).

La transition entre les deux régimes a lieu quand la concentration totale en monomères devient égale à la concentration moyenne c^* à l'intérieur du volume occupé par une chaîne. Nous allons voir aux paragraphes suivants que la fraction volumique seuil $\Phi^* = c^* a^3$ vaut $N^{-1/2}$ pour des chaînes idéales, $N^{-4/5}$ pour des chaînes flexibles en bon solvant, et N^{-2} pour des molécules rigides en bâtonnet ou des polyélectrolytes flexibles en l'absence de sel.⁸ On voit donc que pour de longues chaînes, $N \gg 1$, le régime semi-dilué est très vite atteint lorsque la concentration augmente.

Une description complète cohérente du régime semi-dilué de polymères flexibles en bon solvant nous entraînerait trop loin. Nous allons cependant en donner les idées physiques essentielles, qui reposent sur l'utilisation de « lois d'échelles ». Nous utiliserons selon les besoins des théories approchées ou des résultats plus exacts que nous ne démontrerons pas rigoureusement.

4.2 Pression osmotique d'une solution de polymères

4.2.1 Développement du viriel

Introduisons tout d'abord une nouvelle concentration, la concentration en *nombre de chaînes* \mathbb{C} . Celle-ci est définie comme le rapport :

$$\mathbb{C} = \frac{\mathbb{N}}{V}, \quad (34)$$

du nombre total de chaînes \mathbb{N} sur le volume V de la solution. Cette concentration en nombre de chaînes est reliée à la concentration en *nombre de monomères* $c = N \times \mathbb{N}/V$ par l'égalité

$$\mathbb{C} = \frac{c}{N}. \quad (35)$$

où N est le degré de polymérisation.

L'action mécanique qu'exerce une solution de polymère, par exemple sur les parois d'une membrane semi-perméable, est une force de pression osmotique. Dans une solution diluée, la loi des gaz parfaits est valide en première approximation. La pression osmotique Π est donc simplement proportionnelle à la concentration en objets, c'est-à-dire en nombre de chaînes \mathbb{C} . La description des degrés de liberté de translation des polymères ne fait intervenir en effet que la position du centre de masse des chaînes, tant que le volume V de l'enceinte est largement supérieur au volume d'une chaîne libre. On a donc en régime dilué la loi des gaz parfaits

$$\frac{\Pi}{k_B T} = \mathbb{C} = \frac{c}{N}. \quad (36)$$

Des mesures de pression ou de compressibilité osmotique en solution diluée permettent donc d'obtenir directement la masse moléculaire des chaînes quelle que soit leur structure interne,

⁸Remarquons que l'on ne peut évidemment pas définir de régime semi-dilué pour des macromolécules compactes, incapables de s'enchevêtrer.

simplement à partir de la connaissance de la concentration c . Les mesures sont toutefois difficiles pour les polymères de grande masse car, à quantité de matière constante, la pression est d'autant plus petite que l'indice de polymérisation est grand.

Une expression plus générale incorpore l'effet des interactions entre monomères. Nous sommes tentés d'écrire un développement du viriel :

$$\frac{\Pi}{k_B T} = \frac{c}{N} + \frac{1}{2} \nu c^2 + O(c^3), \quad (37)$$

où ν est le paramètre de volume exclu (22) introduit au paragraphe précédent. Ce développement s'applique en principe a priori aussi bien en régime dilué qu'en régime semi-dilué, pour des chaînes flexibles aussi bien que pour des chaînes rigides tant que les effets d'orientation spontanée ne se font pas sentir (cf. chapitre 6). ν est toutefois différent pour des chaînes flexibles et pour des chaînes rigides. Pour des chaînes flexibles en bon solvant, ν est de l'ordre de a^3 , volume d'un monomère.

Dans le développement (37), qui constitue l'approximation dite de « champ moyen », la structure linéaire des chaînes a été remplacée par un « nuage » de monomères, et n'intervient plus alors que la concentration en monomères c . La comparaison des différents termes de l'expression (37) montre que le terme de gaz parfait devient négligeable devant la contribution des interactions quand la concentration en monomères dépasse la valeur $c_0 \approx \frac{1}{N\nu}$. La pression osmotique de chaînes flexibles en bon solvant ne dépendrait alors plus de la masse moléculaire des chaînes et serait

$$\frac{\Pi}{k_B T} = \frac{1}{2} \nu c^2 + O(c^3). \quad (38)$$

Comme nous allons le voir, une telle expression ne peut demeurer valable dans tout le domaine semi-dilué pour de longues chaînes. C'est ici qu'il faut rappeler la notion de concentration de recouvrement des chaînes c^* , vue brièvement plus haut, et qui marque le passage entre régimes dilué et semi-dilué.

4.2.2 Concentration de recouvrement de chaînes flexibles

Les chaînes commencent à se recouvrir mutuellement lorsque le nombre de chaînes à l'intérieur du volume occupé par chacune d'entre elles devient égal à un, soit

$$c^* R^d = 1, \quad (39)$$

où

$$R = N^\nu a \quad (40)$$

est le rayon moyen d'une chaîne en solution diluée. En passant à la concentration en monomères via (35), cette équation se réécrit

$$c^* N^{-1} (N^\nu a)^d = 1, \quad (41)$$

et l'on trouve pour c^*

$$c^* a^d = N^{1-\nu d}. \quad (42)$$

En trois dimensions, on trouve avec la valeur de Flory (29) pour l'exposant ν

$$c^* a^3 = N^{-4/5}, \quad (43)$$

tandis que pour des chaînes idéales ($\nu = 1/2$) on aurait $c^* a^3 = N^{-1/2}$, et pour des bâtonnets rigides ($\nu = 1$) $c^* a^3 = N^{-2}$. Naturellement, toutes ces définitions s'entendent à un facteur numérique près. Remarquons que la concentration $c_0 \approx 1/N\nu$ trouvée pour arriver à l'équation (38) n'est pas égale à la concentration de recouvrement des chaînes c^* , d'ordre $1/(N^{4/5}a^3)$, qui marque réellement le passage entre régimes dilué et semi-dilué. Ceci suggère une incohérence de la formulation dite de champ moyen qui amène à une formule telle que (37) pour la pression osmotique. Les théories modernes des polymères conduisent à une expression de la pression osmotique d'une solution semi-diluée en bon solvant qui ne présente pas cette incohérence. Nous en donnons maintenant une brève description, qui peut être omise en première lecture.

4.2.3 Pression osmotique d'une solution semi-diluée de chaînes flexibles

Nous voulons donc améliorer la formule (37) du viriel en champ moyen pour la pression osmotique :

$$\beta\Pi = \mathbb{C} + \frac{1}{2}\nu c^2,$$

où nous utilisons la notation habituelle en physique statistique :

$$\beta = 1/k_B T.$$

Récrivons tout d'abord cette formule en explicitant le second terme à l'aide de la concentration en nombre de chaînes \mathbb{C} :

$$\begin{aligned} \beta\Pi/\mathbb{C} &= 1 + \frac{1}{2}\nu N^2 \mathbb{C} \\ &= 1 + \frac{1}{2}\nu a^{-d} N^{2-d/2} \mathbb{C} (Na^2)^{d/2} \\ &= 1 + \frac{1}{2}\nu a^{-d} N^{2-d/2} \mathbb{C} (R_0^2)^{d/2}, \end{aligned} \quad (44)$$

où nous avons fait volontairement apparaître le rayon carré moyen $R_0^2 = Na^2$ de la chaîne idéale en l'absence de volume exclu. Il se combine avec la concentration en nombre de chaînes \mathbb{C} pour former la quantité sans dimension $\mathbb{C}R_0^d$. Il apparaît alors aussi un paramètre d'interaction sans dimensions :

$$z = (2\pi)^{-d/2} \nu a^{-d} N^{2-d/2}, \quad (45)$$

qui mesure la force effective de l'interaction pour une chaîne complète. Le facteur $(2\pi)^{-d/2}$ est ici purement conventionnel et assure l'accord avec une notation usuelle. On a donc dans cette notation

$$\beta\Pi/\mathbb{C} = 1 + \frac{1}{2}(2\pi)^{d/2} z \mathbb{C}R_0^d. \quad (46)$$

Le paramètre z vaut en trois dimensions

$$z = (2\pi)^{-3/2} \nu a^{-3} N^{1/2}, \quad (47)$$

et devient très grand pour $N \gg 1$, ce qui rend les effets de volume exclu dominants pour de très longues chaînes, même pour une faible interaction microscopique ν de volume exclu de départ. La structure linéaire des chaînes renforce sans limite cette interaction pour $N \gg 1$. On voit qu'il en est de même pour les dimensions $d \leq 4$, le cas limite $d = 4$ correspondant à des effets de volume exclu résiduels logarithmiques, comme en (32).

L'idée essentielle pour traiter cette interaction effective divergente z est à la fois simple et naturelle. Elle consiste à prendre comme échelle de longueur, non pas le rayon moyen de la chaîne idéale, $R_0 = N^{1/2}a$, mais plutôt le rayon d'une chaîne à volume exclu $R = N^\nu a$. On écrit ainsi le développement du viriel

$$\beta\Pi/\mathbb{C} = 1 + \frac{1}{2}(2\pi)^{d/2} g \mathbb{C} R^d, \quad (48)$$

où le paramètre g , appelé *second coefficient du viriel*, remplace z (45). Ce paramètre g prend en compte l'ensemble des interactions binaires entre tous les monomères le long de deux chaînes quelconques, tout en respectant la structure linéaire de celles-ci.⁹

Bien entendu, ce développement en puissances de la concentration \mathbb{C} et de R continue à tous les ordres, et on l'écrit a priori :

$$\beta\Pi/\mathbb{C} = 1 + \frac{1}{2}(2\pi)^{d/2} g \mathbb{C} R^d + \sum_{n=2}^{\infty} a_n(g) (\mathbb{C} R^d)^n. \quad (49)$$

Les coefficients $a_n(g)$, $n \geq 2$, ternaires, quaternaires, etc... sont sans dimensions et dépendent implicitement de g .

La beauté de cette théorie, dite *de renormalisation*, résulte du fait hautement non-trivial suivant.¹⁰ Dans la limite de fort volume exclu ν ou de très longues chaînes $N \gg 1$, c'est-à-dire $z \rightarrow +\infty$, le paramètre effectif g , ainsi que les divers coefficients $a_n(g)$, tendent tous vers des *limites finies*. La raison fondamentale est que l'on a développé, en (49), dans la bonne échelle physique, la taille R avec interaction de volume exclu, et non, comme en (46), la taille R_0 , inobservable, d'une chaîne idéale. En outre, ces limites finies de g et des $a_n(g)$ sont universelles, c'est-à-dire qu'elles ne dépendent pas de la nature chimique du polymère ou du solvant, représentée ici par le paramètre microscopique ν . L'allure théorique de la variation du paramètre g en fonction de z est indiquée sur la figure 13. La limite finie asymptotique pour g est notée $g(z \rightarrow +\infty) = g^*$.

⁹ g s'écrit, dans l'approximation du champ moyen et par comparaison avec la formule (46), $g_{ch.moy.} = z(R_0/R)^d$. Lorsque l'on développe la théorie plus avant, ce paramètre g va prendre en compte l'ensemble des interactions binaires le long des chaînes, et son expression devenir plus compliquée.

¹⁰ La théorie d'échelle que nous décrivons ici s'analyse mathématiquement via la théorie dite de la renormalisation, qui se situe au delà du niveau de ce cours. Le développement au tout début des années 70 de la théorie de la renormalisation associée aux phénomènes critiques valut le prix Nobel à K.G. Wilson en 1982. Ce sont ces travaux de K.G. Wilson et M.E. Fisher qu'appliqua en 1972 P.-G. de Gennes à la description d'une chaîne polymère isolée et à volume exclu, suivi par J. des Cloizeaux en 1975 pour les solutions de chaînes polymères. L'approche suivie ici est développée dans le livre de J. des Cloizeaux et G. Jannink, déjà cité, dont sont tirées les figures 13 et 14.

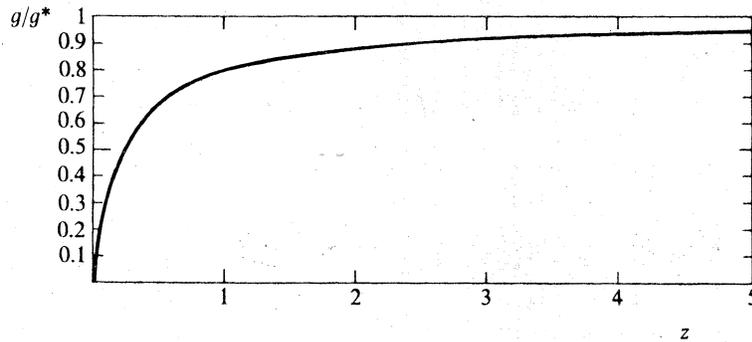


FIG. 13 – Prédiction de la théorie de la renormalisation pour le second coefficient du viriel g en fonction de l'interaction microscopique z . La limite asymptotique $g(z \rightarrow +\infty) = g^*$ est universelle et mesurable expérimentalement.

Une confirmation expérimentale spectaculaire est montrée en figure 14 où le second coefficient du viriel g est mesuré par diffusion de lumière, et tracé en fonction de z . On voit que l'ensemble (discret) des points expérimentaux ressemble bien à la courbe théorique de la figure 13, et que g atteint en effet une limite asymptotique g^* en bon accord avec la prédiction théorique pour $d = 3$, $g^* \simeq 0,233$ (J. des Cloizeaux, 1982).

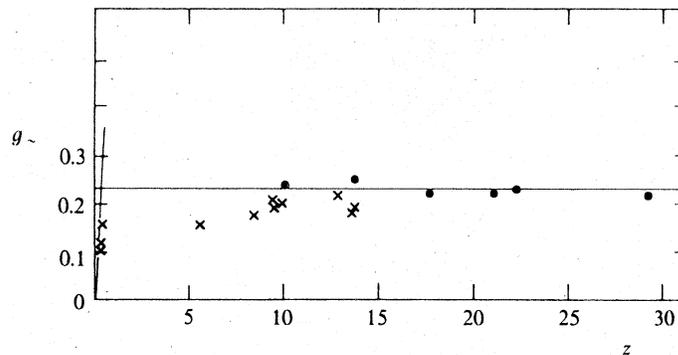


FIG. 14 – Mesure expérimentale du second coefficient du viriel g en fonction du paramètre z . La valeur théorique est $g^* \simeq 0,233$ en dimension trois, en bon accord avec l'expérience.

4.2.4 Loi d'échelle universelle pour la pression osmotique

Dans la limite dite de volume exclu, $z \rightarrow +\infty$, soit $g \rightarrow g^*$, on peut finalement écrire la pression osmotique d'une solution de polymères en bon solvant comme fonction d'une seule variable d'échelle x

$$\beta\Pi = \mathbb{C} \mathbb{F}(x) \quad (50)$$

$$x = \mathbb{C} R^d. \quad (51)$$

La fonction universelle \mathbb{F} est donnée par le développement du viriel (49), pris dans la limite $g \rightarrow g^*$

$$\beta\Pi = \mathbb{C} \mathbb{F}(\mathbb{C} R^d) = 1 + \frac{1}{2}(2\pi)^{d/2} g^* \mathbb{C} R^d + \sum_{n=2}^{\infty} a_n(g^*) (\mathbb{C} R^d)^n, \quad (52)$$

soit simplement

$$\mathbb{F}(x) = 1 + \frac{1}{2}(2\pi)^{d/2} g^* x + \sum_{n=2}^{\infty} a_n(g^*) x^n. \quad (53)$$

Notons que la variable x s'écrit aussi, avec (35) et (40), :

$$\begin{aligned} x &= \mathbb{C} R^d = c a^d N^{vd-1} \\ &= \frac{c}{c^*}, \end{aligned} \quad (54)$$

où c^* est précisément la concentration de recouvrement (42). Nous obtenons donc la forme générale, valable pour tout c

$$\beta\Pi = \frac{c}{N} \mathbb{F}\left(\frac{c}{c^*}\right). \quad (55)$$

Remarquons une fois encore que cette forme est unique et universelle dans la limite de volume exclu $z \rightarrow +\infty$.

4.2.5 Loi d'échelle en solution fortement semi-diluée

Lorsque les chaînes polymères se recouvrent fortement, soit pour $c/c^* = x \gg 1$, on peut s'attendre à un comportement de la pression Π en loi de puissance de la concentration c , soit $\mathbb{F}(x) = A_\infty x^\gamma$ ou $\mathbb{F}\left(\frac{c}{c^*}\right) = A_\infty \left(\frac{c}{c^*}\right)^\gamma$, avec γ un exposant universel à déterminer, et A_∞ une amplitude elle aussi universelle. On a donc a priori

$$\frac{\Pi}{k_B T} = A_\infty \frac{c}{N} \left(\frac{c}{c^*}\right)^\gamma, \quad \frac{c}{c^*} \gg 1. \quad (56)$$

L'exposant γ est imposé par la condition physique que la pression osmotique (56) soit, tout comme l'était l'expression (38), indépendante du degré de polymérisation N des chaînes et ne dépende que de c . En effet celles-ci, lorsqu'elles sont en fort recouvrement, constituent une mer de monomères, où l'individualité de chacune des chaînes est perdue. Par (54) on trouve comme condition sur l'exposant : $-1 + \gamma(vd - 1) = 0$ soit

$$\gamma = \frac{1}{vd - 1}. \quad (57)$$

On en tire finalement le comportement dans le régime semi-dilué (J. des Cloizeaux, 1975) :

$$\frac{\Pi}{k_B T} = \bullet, a^{-d} \left(ca^d\right)^{\frac{vd}{vd-1}}, \quad (58)$$

où le point indique l'existence de coefficients numériques. Si, en trois dimensions, l'on prend pour ν la valeur de Flory $\nu_F = 3/5$, on trouve $3\nu_F/(3\nu_F - 1) = 9/4 = 2.25$. On a donc, là encore à un coefficient numérique près,

$$\frac{\Pi}{k_B T} = \frac{1}{a^3} (ca^3)^{9/4}. \quad (59)$$

Si l'on prend la meilleure valeur connue à l'heure actuelle, $\nu \approx 0,5880$, on trouve

$$\frac{\Pi}{k_B T} \sim c^{2,309}. \quad (60)$$

La loi (60) est une « loi de puissance universelle » ; ce type de loi est fréquemment rencontré dans la théorie des transitions de phase¹¹.

4.2.6 Courbes expérimentales

Concluons cette longue étude en revenant à la situation expérimentale. Des mesures de pression osmotique, rapportées à la bonne variable d'échelle $CR^3 = c/c^*$ sont données en figure 15, pour différents systèmes polymère-solvant. D'une manière très remarquable, on voit qu'elles se placent toutes sur la même courbe universelle, avec en outre un très bon accord avec la prédiction théorique pour la fonction universelle \mathbb{F} et sa limite asymptotique (58) (60).

4.2.7 Longueur de corrélation

Dans une solution semi-diluée de polymères flexibles, les chaînes sont d'autant plus emmêlées les unes avec les autres, et forment un réseau aléatoire d'autant plus serré que la concentration en polymère est grande. Nous appelons longueur de corrélation ξ la distance moyenne entre points d'enchevêtrements. ξ est la maille du réseau transitoire et fluctuant dessiné par les chaînes : des volumes de solution inférieurs à ξ^3 ne contiennent en moyenne qu'un tronçon de chaîne alors que des volumes supérieurs à ξ^3 contiennent forcément des tronçons de chaînes appartenant à des macromolécules différentes (Fig. 16).

ξ est déterminé par un argument d'échelle simple analogue à celui qui a conduit aux formes (58) ou (59) de la pression osmotique. Nous notons que :

i) la structure locale d'une solution semi-diluée ne dépend pas de la longueur des chaînes N tant que celles-ci sont fortement enchevêtrées. Couper en morceaux chaque chaîne ne change pas la répartition des enchevêtrements si les coupures sont faites à suffisamment grande échelle, au delà de ξ .

ii) la valeur de ξ au seuil $c = c^*$ du régime semi-dilué doit être égale à la dimension des chaînes isolées en bon solvant : $\xi(c^*) = R = N^\nu a$.

¹¹P.-G. de Gennes, « *Scaling Concepts in Polymer Physics* », Cornell University Press, 1979 ; J. des Cloizeaux et G. Jannink, « *Théorie des polymères, leur modélisation et leur structure* », Éditions de Physique, Paris, 1987 ; J. Zinn-Justin, « *Quantum Field Theory and Critical Phenomena* », Oxford University Press, 4th edition, 2002.

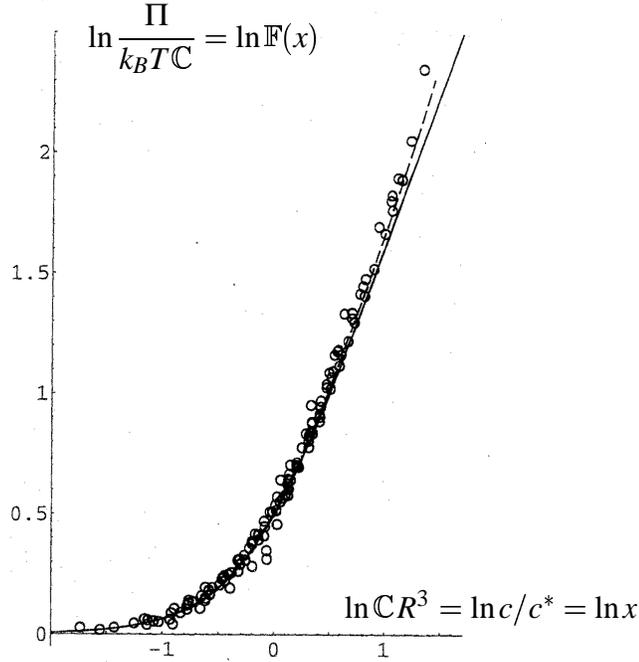


FIG. 15 – Courbe universelle de pression osmotique (52) en fonction de la concentration réduite (51), et comparaison aux points expérimentaux pour différents systèmes polymère-solvant. La prédiction théorique dans la limite de volume exclu est représentée par la courbe en trait continu. La loi de puissance asymptotique (60) est représentée par la courbe en pointillés (d’après L. Schäfer, *loc. cit.*).

Nous admettons que ξ s’écrit pour $c/c^* \gg 1$ sous la forme d’une loi de puissance en concentration, analogue à (56), le facteur donnant l’échelle étant la taille moyenne $R = N^{\nu} a$ d’une chaîne isolée :

$$\xi(c) = R \left(\frac{c}{c^*} \right)^{\lambda}.$$

La valeur de c^* (42) donne

$$\xi(c) = N^{\nu} a (ca^d N^{\nu d - 1})^{\lambda}.$$

La condition *i*) d’indépendance de ξ par rapport à N dans cette limite $c/c^* \gg 1$ est alors satisfaite si et seulement si

$$\lambda = -\frac{\nu}{\nu d - 1}. \quad (61)$$

Ceci conduit à la formule générale

$$\xi(c) = a(ca^d)^{-\frac{\nu}{\nu d - 1}}, \quad c/c^* \gg 1, \quad (62)$$

soit, en $d = 3$, et dans l’approximation de Flory

$$\xi(c) = a(ca^3)^{-3/4}. \quad (63)$$

Grâce à (62), nous notons alors que la pression osmotique (58) d’une solution semi-diluée s’écrit sous une forme particulièrement simple :

$$\Pi = \bullet \frac{k_B T}{\xi^d}, \quad (64)$$

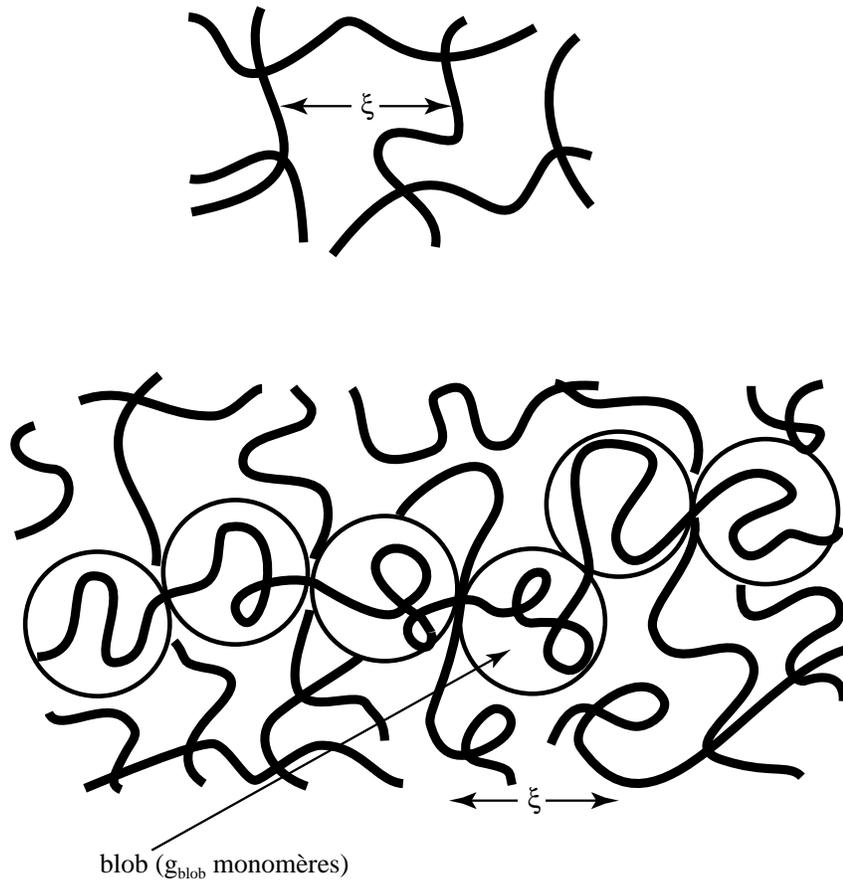


FIG. 16 – Solution semi-diluée de chaînes flexibles. Longueur de corrélation ξ , et notion de «blob», fait de g_{blob} monomères (d'après P.-G. de Gennes, *loc. cit.*).

là encore à un facteur numérique près. Une pression Π a la même dimension qu'une énergie par unité de volume. On voit que l'expression (64) revient à attribuer une énergie $k_B T$ à chaque élément structural de taille ξ et de volume ξ^d .

Ces éléments structuraux ou ces volumes « corrélés » sont souvent appelés « blobs ». Ils sont faits d'un nombre g_{blob} de monomères entre deux « contacts » successifs interchaînes (Fig. 16). Aux échelles inférieures à ξ dans le blob, la chaîne polymère reste gonflée par les effets de volume exclu, d'où la relation

$$\xi = (g_{\text{blob}})^{\nu} a.$$

On déduit alors de la relation d'échelle (62) le nombre de monomères dans un blob :

$$g_{\text{blob}} = (ca^d)^{-\frac{1}{\nu d - 1}}, \quad c/c^* \gg 1, \quad (65)$$

soit, en $d = 3$, et dans l'approximation de Flory

$$g_{\text{blob}} = (ca^3)^{-5/4}. \quad (66)$$

5 Dynamique et reptation des polymères

5.1 Dynamique des chaînes et viscosité d'une solution de polymères

5.1.1 Mouvement brownien de particules dans un solvant

Nous avons vu en détail la théorie du mouvement brownien au chapitre 2. Il y a trois choses essentielles à rappeler pour comprendre le mouvement d'un objet microscopique, molécule, particule colloïdale ou polymère, dans un solvant :

i) Tout fluide (sauf l'hélium à une température inférieure à 4K) exerce une force de frottement visqueux \mathbf{f}_v sur un objet en mouvement lent. Cette force est proportionnelle à la vitesse \mathbf{v} et opposée à celle-ci :

$$\mathbf{f}_v = -\zeta\mathbf{v}. \quad (67)$$

ζ est le coefficient de friction de l'objet qui dépend de sa forme et de sa dimension. Pour une sphère de rayon R , ζ est donné par la relation de Stokes $\zeta = 6\pi\eta_s R$, où η_s est la viscosité du solvant.

En régime stationnaire, la force de frottement visqueux \mathbf{f}_v équilibre la force extérieure \mathbf{f} qui met la particule considérée en mouvement : $\mathbf{f}_v + \mathbf{f} = \mathbf{0}$. La vitesse de la particule est alors proportionnelle à la force appliquée (comme le croyait vrai en toute généralité Aristote) :

$$\mathbf{v} = \mu\mathbf{f}, \quad \mu = 1/\zeta, \quad (68)$$

où μ est la *mobilité* de la particule, inverse du coefficient de friction.

ii) Toute particule en suspension dans un solvant est soumise à l'agitation thermique et acquiert un mouvement aléatoire spontané, le « *mouvement brownien* », décrit par Robert Brown dans la première moitié du XIX^e siècle.

Si une particule libre brownienne part de l'origine à l'instant 0 et arrive au point \mathbf{R} à l'instant t , la valeur quadratique moyenne du vecteur \mathbf{R} est donnée par une relation analogue à la relation (16) :

$$\langle \mathbf{R}^2 \rangle = 6Dt. \quad (69)$$

Le nombre de « pas effectués pendant la marche aléatoire » de la particule est en effet proportionnel au temps. D est le coefficient de diffusion ou, plus précisément, le coefficient d'auto-diffusion de la particule. Le facteur 6 est relié à la dimensionnalité 3 de l'espace. La relation générale est en dimension d :

$$\langle \mathbf{R}^2 \rangle = 2dDt. \quad (70)$$

Le coefficient de diffusion D s'exprime en fonction du coefficient de friction ζ ou de la mobilité μ de la particule par la *relation d'Einstein-Sutherland* :

$$D = \frac{k_B T}{\zeta} = k_B T \mu, \quad (71)$$

relation dite de « fluctuation-dissipation », qui relie un coefficient de diffusion (D) à une propriété de dissipation (ξ).

iii) Une particule en mouvement crée autour d'elle un écoulement dont les lignes de courant ont une structure dipolaire et dont l'intensité décroît très lentement avec la distance (en $1/r$). Cet écoulement est susceptible d'influencer le mouvement de particules au voisinage de la première : c'est le phénomène d'*interaction hydrodynamique* qui rend les écoulements de suspensions concentrées (boues, pâtes) très difficiles à comprendre et à décrire.

5.1.2 Mobilité des macromolécules

Les objets gros sont lents et les macromolécules n'échappent pas à la règle. Considérons une chaîne quelconque en mouvement lent de translation à la vitesse \mathbf{v} et supposons que chaque monomère se déplace localement à cette même vitesse \mathbf{v} par rapport au solvant, autrement dit, négligeons les interactions hydrodynamiques. La force de frottement totale \mathbf{f}_v sur la chaîne est la somme des forces de frottement individuelles sur chacun des monomères i , qui sont égales si les monomères sont identiques, d'où

$$\mathbf{f}_v = -N\zeta_0\mathbf{v}, \quad (72)$$

où ζ_0 est le coefficient de friction d'un monomère et N l'indice de polymérisation. La mobilité μ d'une chaîne est donc N fois plus petite que la mobilité $\mu_0 = 1/\zeta_0$ d'un monomère isolé :

$$\mu = \frac{\mu_0}{N} \approx \frac{1}{N\eta_s a}, \quad (73)$$

où a est la taille d'un monomère.

On peut montrer, en faisant un calcul plus précis incorporant les interactions hydrodynamiques, que l'expression (73) décrit bien la mobilité de chaînes à structure très ouverte ou très étirée, les polymères en forme de bâtonnet par exemple, mais pas celle de structures plus compactes comme les chaînes idéales, les chaînes à volume exclu et les protéines globulaires. En effet, à cause des interactions hydrodynamiques, le solvant à l'intérieur d'une chaîne compacte est entraîné à la même vitesse que la macromolécule. Celle-ci se comporte donc du point de vue hydrodynamique comme une sphère de rayon R , R étant la taille de la chaîne, et par conséquent :

$$\mu \approx \frac{1}{6\pi\eta_s R}, \quad (74)$$

soit, par exemple, pour une chaîne à volume exclu $\mu \approx \frac{1}{6\pi\eta_s a N^{3/5}}$.

5.1.3 Viscosité d'une solution diluée

Les forces de frottement s'exerçant sur des particules ou des macromolécules en suspension dans un solvant de viscosité η_s soumis à un écoulement de cisaillement dissipent de l'énergie.

Cette dissipation se traduit macroscopiquement par une augmentation de la viscosité du fluide η qui devient supérieure à η_s . La viscosité macroscopique d'une suspension colloïdale diluée de sphères est ainsi donnée par la relation

$$\eta = \eta_s(1 + 2,5 \Phi + O(\Phi^2)), \quad (75)$$

où Φ est la fraction volumique occupée par les sphères.

L'expression (75) a été trouvée par Einstein dans sa thèse, avec un coefficient du terme en Φ initialement incorrect, rétabli plus tard comme 2,5 par son collaborateur Ludwig Hopf. On peut justifier cette expression en ordre de grandeur par un argument relativement simple.

Nous considérons une sphère ou, plus généralement, une particule de taille R soumise à un écoulement de cisaillement $v_x = \gamma'z$ (Fig. 17), qui tend à faire tourner la particule à la vitesse angulaire $\omega = \frac{1}{2} \text{rot } \mathbf{v} = \frac{\gamma'}{2}$. γ' est le taux de cisaillement qui a la dimension d'une fréquence. La quantité de chaleur \dot{q} dégagée par unité de temps est donnée par le produit $\omega\Gamma$ de la vitesse de rotation ω par le couple de frottement visqueux Γ exercé par l'écoulement sur la particule.

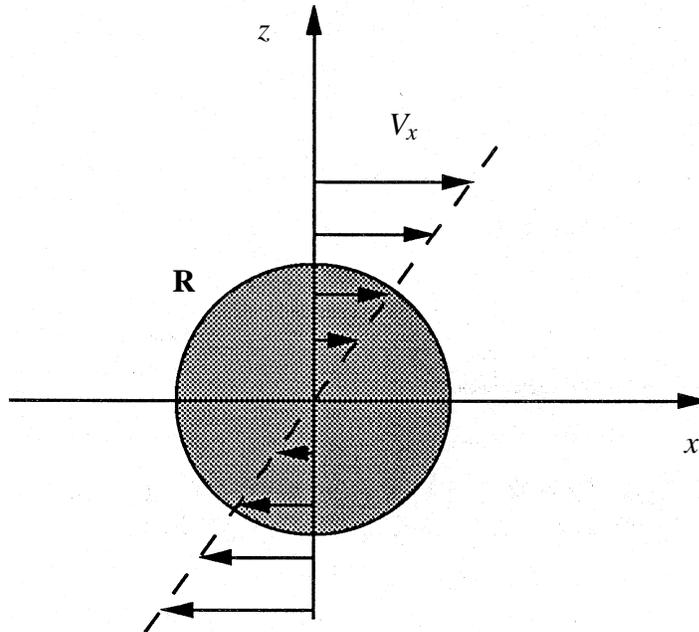


FIG. 17 – Particule sphérique dans un écoulement de cisaillement.

Le couple Γ est, en ordre de grandeur, le produit d'une force de frottement moyenne F par une distance qui est de l'ordre de R : $\Gamma \approx FR$. L'ordre de grandeur de F est donné par la loi de Stokes $F \approx \eta_s Rv$, où v est d'ordre $\gamma'R$. L'énergie dissipée par unité de temps à cause de la présence d'une particule dans l'écoulement de cisaillement est donc finalement

$$\dot{q} \approx \eta_s R^3 \gamma'^2.$$

Si \mathbb{C} est la concentration en particules dans la suspension diluée, l'énergie dissipée par unité de temps et de volume est

$$\dot{Q} = \mathbb{C}\dot{q} = \eta_s \mathbb{C} R^3 \dot{\gamma}^2 .$$

Sachant d'après l'expression (13) du chapitre 6 que la dissipation créée par un écoulement de cisaillement dans un fluide de viscosité η est donnée par

$$\dot{Q} \approx \eta \dot{\gamma}^2 ,$$

nous déduisons que la viscosité macroscopique de la suspension étudiée est donnée par l'expression

$$\eta = \eta_s (1 + \alpha \mathbb{C} R^3) , \quad (76)$$

où α est une constante numérique.

Cette relation s'applique aussi aux solutions diluées de polymères. La concentration en monomère c est alors reliée à la concentration en polymère \mathbb{C} par l'égalité $\mathbb{C} = \frac{c}{N}$. L'augmentation relative de viscosité engendrée par le polymère en solution est d'ordre

$$\frac{\eta - \eta_s}{\eta_s} \approx \frac{c}{N} R^3 .$$

La viscosité croît fortement avec R , ce qui explique en particulier le très grand pouvoir épaississant des polymères rigides en bâtonnets comme certains polysaccharides, le xanthane par exemple, et leur utilisation fréquente dans l'industrie agro-alimentaire. Pour des chaînes flexibles en bon solvant

$$\frac{\eta - \eta_s}{\eta_s} \approx c a^3 N^{4/5} .$$

Des mesures de viscosité permettent, moyennant une calibration, de mesurer la masse moléculaire des chaînes.

5.2 Reptation d'une chaîne dans un réseau

5.2.1 Description

Dans un système de polymères enchevêtrés, flexibles ou rigides, le mouvement de translation ou de rotation d'une chaîne est considérablement gêné par la présence des autres chaînes. Nous considérons d'abord ici le mouvement d'une chaîne flexible enchevêtrée dans un fondu de polymères.

En première approximation, nous considérons que les chaînes en contact avec une chaîne donnée définissent un réseau d'obstacles fixes au milieu desquels la chaîne est obligée de serpenter pour renouveler ses configurations (Fig. 18). C'est d'ailleurs la situation exacte dans laquelle se trouve une chaîne piégée dans un réseau macromoléculaire et les idées de *reptation des chaînes* que nous présentons ici, dues à P.-G. de Gennes, s'appliquent en particulier aux

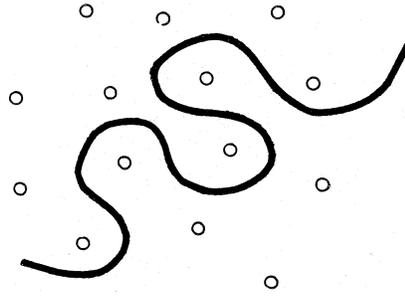


FIG. 18 – Mouvement d'une chaîne en présence d'obstacles fixes.

techniques d'électrophorèse sur gel, cruciales pour la séparation des molécules d'ADN selon leur taille.

En allant plus loin dans la modélisation, nous considérerons comme S.F. Edwards¹² que l'effet des obstacles est de confiner les chaînes dans un certain tube épousant, à un instant donné, la configuration aléatoire de la chaîne (Fig. 19). Le diamètre du tube dépend bien sûr de la densité des obstacles. Nous supposons qu'il est petit devant la longueur curviligne de la chaîne $L = Na$, qui est aussi la longueur curviligne du tube enserrant cette chaîne.

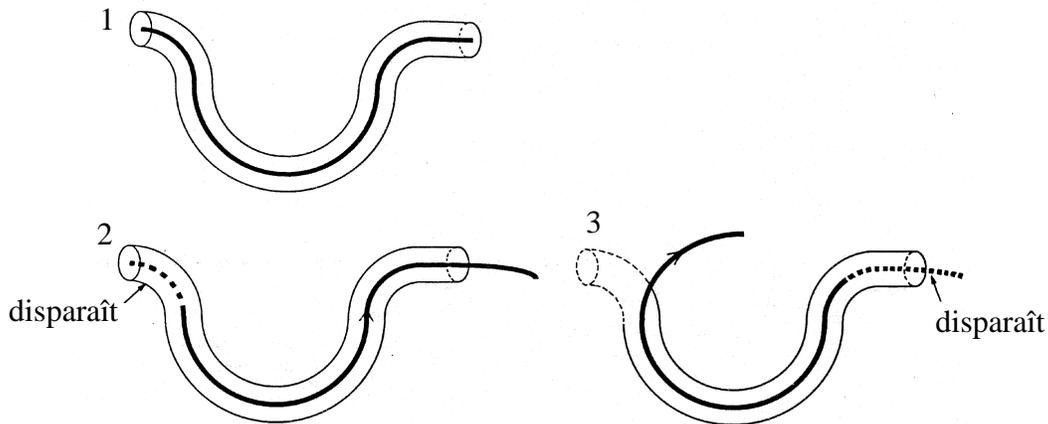


FIG. 19 – Mouvement d'une chaîne dans son tube défini par sa configuration initiale. Disparition progressive du tube par renouvellement des configurations de la chaîne (Doi et Edwards, *loc. cit.*).

Peu à peu, des portions de chaîne en mouvement aléatoire quittent une partie du tube initial par ses extrémités et s'enchevêtrent ailleurs (Fig. 19). Le tube initial disparaît progressivement. Le temps total τ_{rep} de disparition du tube initial est le temps total caractéristique que met une chaîne à renouveler complètement sa configuration de départ. Ce temps est, en ordre de grandeur, le temps que met le centre de la chaîne à diffuser le long du tube initial par mouvement brownien *unidimensionnel*. Pour cette raison, τ_{rep} est appelé temps de reptation.

¹²M. Doi et S.F. Edwards, « *The Theory of Polymer Dynamics* », Oxford University Press, 1986.

Il est tout-à-fait remarquable que les idées de reptation, élaborées dans les années 1970 pour les polymères synthétiques, aient trouvé des confirmations spectaculaires dans les années 1990, lorsque des techniques d'observation et de manipulations de macromolécules biologiques uniques furent développées. Nous en décrivons quelques résultats dans le paragraphe suivant.

5.2.2 Illustrations expérimentales

La validité des concepts sous-tendant la théorie de la reptation a trouvé une première et belle confirmation expérimentale grâce à l'observation directe en 1994 par Perkins, Smith et Chu, d'une longue chaîne d'ADN fluorescente en solution concentrée, attachée à une bille, et à sa micromanipulation par pinces optiques (figures 20, 21 et 22). Ce sont ces expériences qui font la couverture de cet ouvrage.

Une autre expérience, plus quantitative, par Käs *et al.*, a permis de visualiser les mouvements de glissement de reptation de filaments semi-flexibles d'actine (de longueur moyenne $22\mu\text{m}$), et de mettre en évidence les contours du tube eux-mêmes et leur renouvellement au cours du temps ! On y mesure la section moyenne du tube et la longueur de corrélation ξ en fonction de la concentration. Ces résultats sont décrits en figures 23, 24 et 25.

5.2.3 Théorie élémentaire de la reptation (de Gennes, Edwards et Doi)

Reptation le long du tube et diffusion brownienne

La longueur d'une chaîne est $L = Na$, où N est le nombre de monomères, et a leur taille caractéristique. On appelle D_{tube} le coefficient de *diffusion le long du tube*, et τ_{rep} le *temps de reptation le long du tube*, qui est le temps mis par la chaîne pour sortir par diffusion de son tube. On a donc, dans l'espace unidimensionnel du tube (Eq. (70)) :

$$L^2 = 2D_{\text{tube}}\tau_{\text{rep}}. \quad (77)$$

On a vu plus haut la formule d'Einstein (71)

$$D_{\text{tube}} = \frac{k_B T}{\zeta_{\text{tube}}},$$

où $\zeta_{\text{tube}} = \mu_{\text{tube}}^{-1}$ est le coefficient de friction de la chaîne, inverse de la mobilité μ_{tube} le long du tube. Par linéarité le long du tube, la friction doit croître comme la longueur de la chaîne, soit $\zeta_{\text{tube}} \propto L \propto N$. La mobilité de la chaîne le long de son tube s'écrit donc $\mu_{\text{tube}} = \frac{\mu_0}{N}$ où μ_0 est une mobilité microscopique comparable à celle d'un monomère isolé. Le coefficient de diffusion de la chaîne le long de son tube est donc

$$D_{\text{tube}} = k_B T \mu_{\text{tube}} = k_B T \frac{\mu_0}{N}.$$

De (77) et de $L = Na$ nous déduisons le temps de reptation

$$\tau_{\text{rep}} = \frac{L^2}{2D_{\text{tube}}} = \frac{N^3 a^2}{2k_B T \mu_0} = N^3 \tau_0, \quad (78)$$

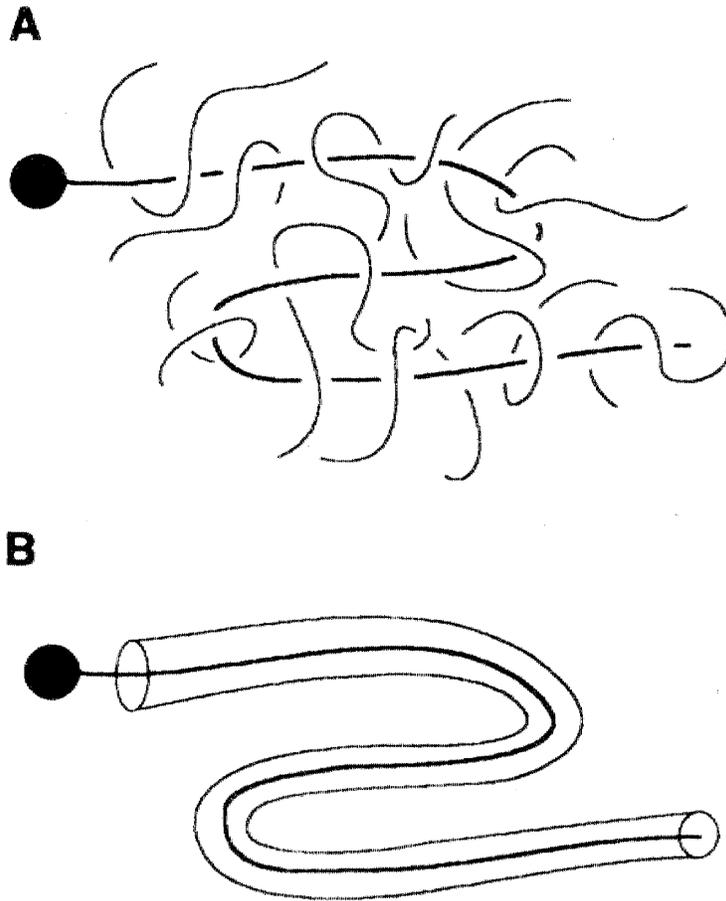


FIG. 20 – **A** : Schéma de l'expérience de Perkins, Smith et Chu, *Science* **264**, 819 (1994) : une molécule d'ADN de bactériophage λ portant un marqueur fluorescent est enchevêtrée dans une solution concentrée du même ADN de bactériophage λ ; elle est manipulée par l'intermédiaire de pinces optiques, qui agissent sur une bille de latex (diamètre $1 \mu\text{m}$) attachée à l'une des extrémités. La chaîne test a une longueur qui va jusqu'à $100 \mu\text{m}$, tandis que les chaînes environnantes font $16 \mu\text{m}$. La concentration massique en monomères ($0,6 \text{ mg/ml}$) correspond à 12 molécules par micromètre cube. Le rayon de giration d'une molécule d'ADN de bactériophage λ étant d'environ $1 \mu\text{m}$ en solution diluée, il y a ici environ 50 polymères entassés dans l'espace que l'un d'eux occuperait en solution diluée. Les chaînes sont flexibles car la longueur de l'ADN de bactériophage λ est de largement plus de 100 fois la longueur de persistance, elle-même d'environ $0,12 \mu\text{m}$. **B** : Les contraintes topologiques créées par les chaînes environnantes confinent l'ADN marqué dans un tube qui épouse le contour de celui-ci.

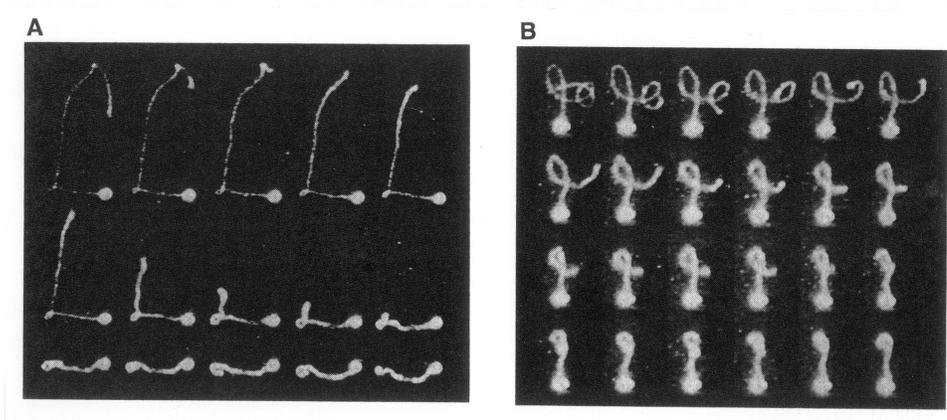


FIG. 21 – **A** : Visualisation par microscopie de fluorescence du mouvement de relaxation d'une molécule d'ADN dans une solution concentrée d'ADN (12 molécules par micromètre cube). La durée totale est de l'ordre de 120 s. La longueur de la molécule marquée est de $80\mu\text{m}$. La molécule marquée suit clairement un contour imposé par les chaînes environnantes (invisibles). **B** : Série d'images montrant la relaxation de la molécule d'ADN tout d'abord entortillée à l'aide des pinces optiques. Les images sont séparées de 1,5 s, et la concentration est de 5 molécules d'ADN par micromètre cube (Perkins, Smith et Chu, *loc. cit.*).

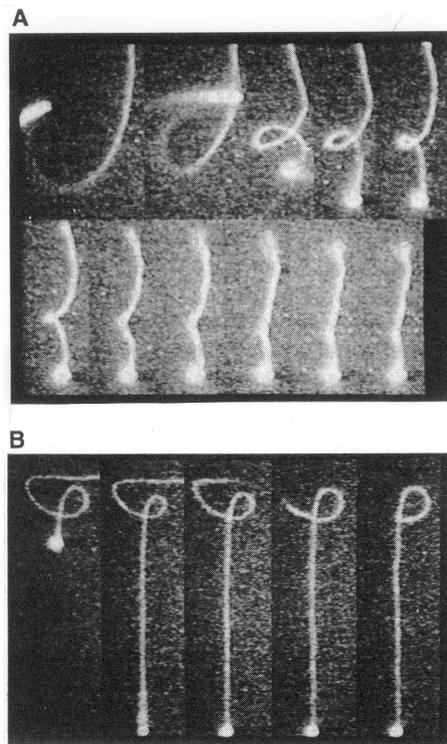


FIG. 22 – Différence de comportement entre la relaxation d'une boucle d'ADN : **(A)** dans un fluide newtonien, **(B)** dans une solution concentrée d'ADN. Dans le premier cas (durée 7,4 s) la boucle est résorbée sur place, tandis que dans le second (durée 3 s) elle se rétracte en suivant un contour imposé par les chaînes environnantes (Perkins, Smith et Chu, *loc. cit.*).

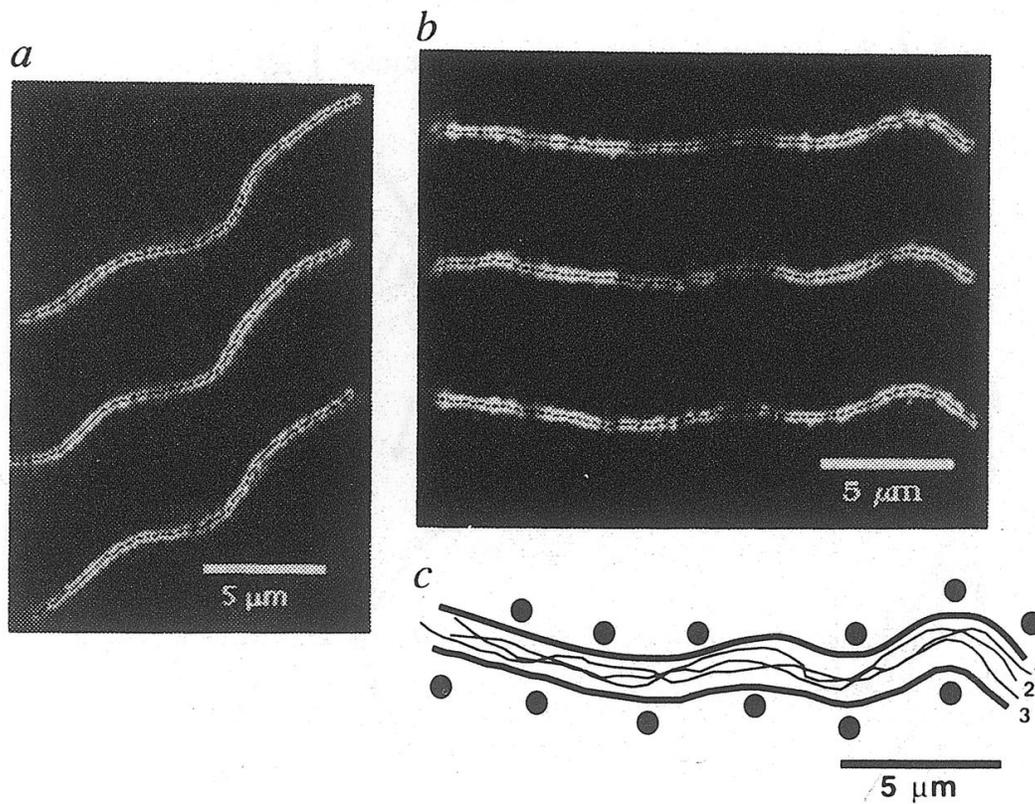


FIG. 23 – Visualisation en séquence temporelle de 0,1 s des ondulations d'un filament d'actine fluorescent ; **(a)** à l'état libre ; **(b)** dans une solution d'actine semi-diluée non marquée, de concentration massique $C_A = 0,1$ mg/ml ; **(c)** superposition des lignes de contour transitoires du filament de la micrographie (b). La ligne épaisse noire marque l'extension maximale de l'amplitude d'ondulation, contrainte par les chaînes environnantes (symbolisées par des points). Les filaments ont des longueurs qui varient entre 4 et 70 μm (Käs, Strey et Sackmann, *Nature* **368**, 226 (1994)).

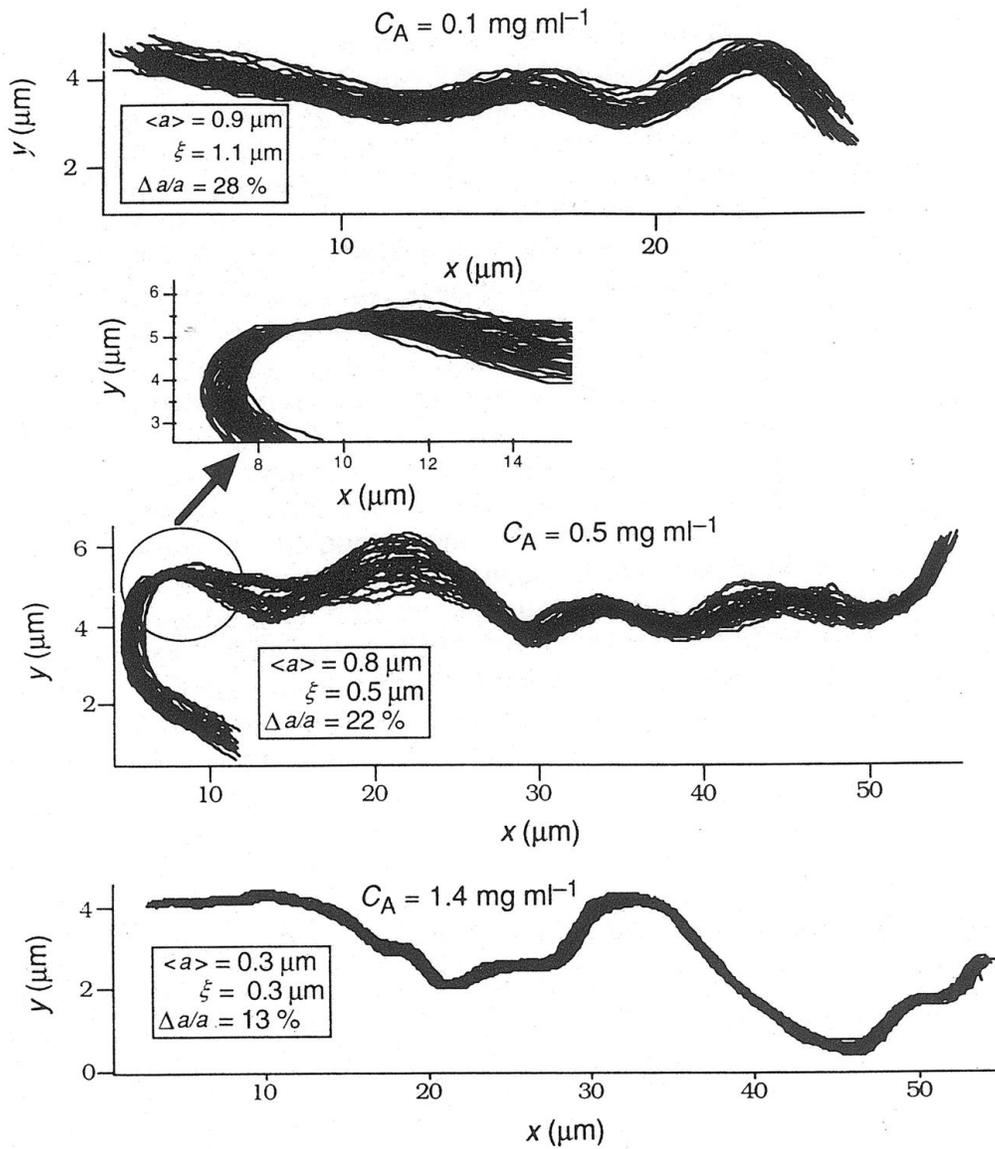


FIG. 24 – Détermination du diamètre local moyen $\langle a \rangle$ du tube enserrant le filament marqué, et formé par les filaments environnants. Chaque tube est formé de la superposition de soixante traces prises à intervalles de 0,1 s. Au dessus de chaque tube est indiquée la concentration massique C_A de la solution semi-diluée de filaments d'actine, ainsi que la longueur de corrélation ξ associée (Fig. 16). On observe certains points d'étranglement. La variance $\Delta a/\langle a \rangle$ est aussi indiquée. Elle est grande en raison des larges fluctuations de concentration dans le régime semi-dilué, et elle diminue lorsque la concentration augmente (Käs, Strey et Sackmann, *loc. cit.*).

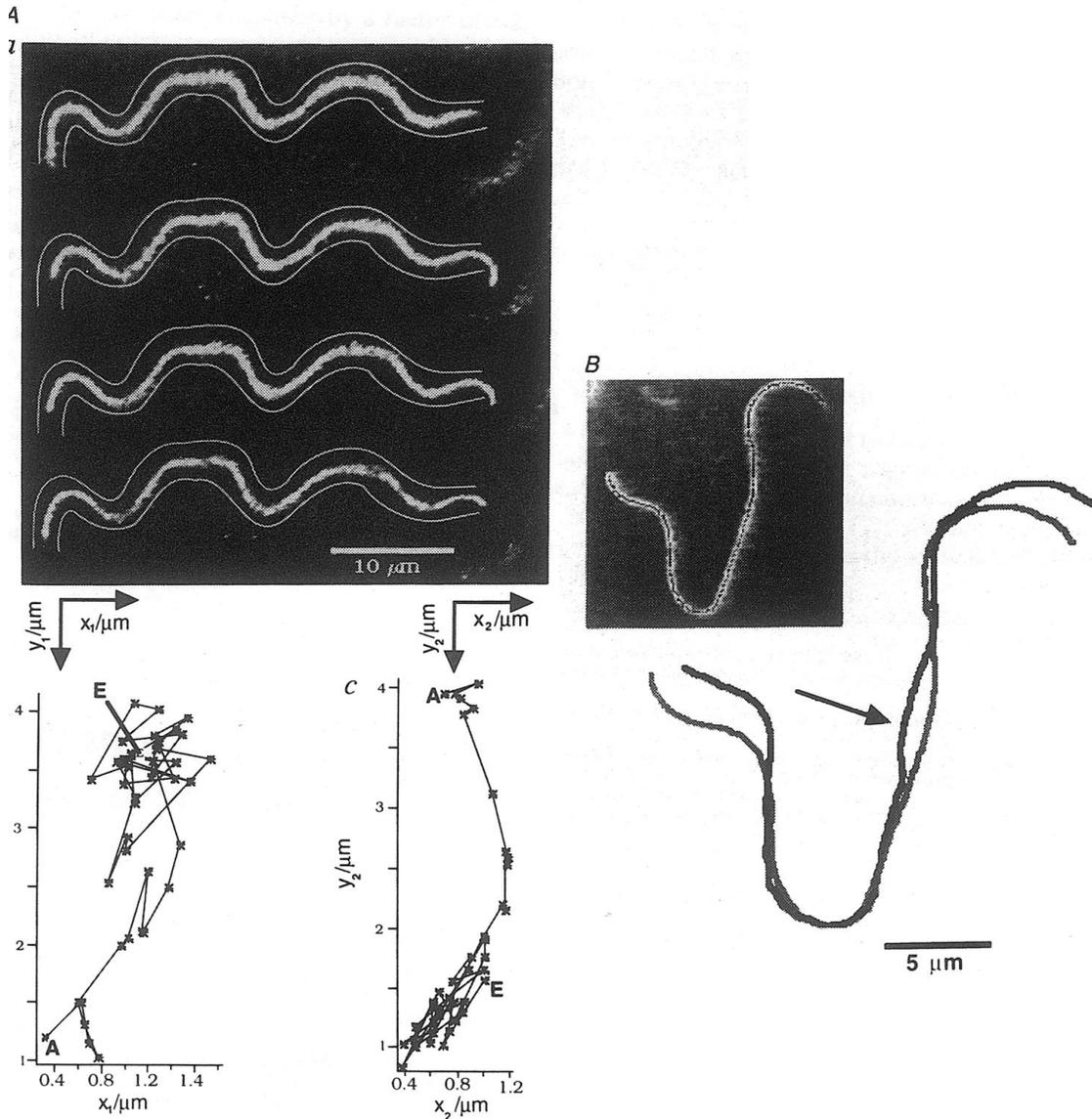


FIG. 25 – *A a* : Visualisation séquentielle du mouvement de reptation d'un filament d'actine de longueur $L = 51\mu\text{m}$ dans son tube ; les images sont prises toutes les 20 s, et la concentration massique est $C_A = 0,1 \text{ mg/ml}$. Le tube fictif indiqué est trois fois plus large que le tube réel ($\langle a \rangle = 0,9\mu\text{m}$). *A b*, *A c* : mouvement brownien quasi-linéaire des deux extrémités $i = 1, 2$ du filament, de coordonnées (x_i, y_i) , y_i étant porté par l'axe local du tube à l'extrémité i . Leurs positions sont enregistrées toutes les 0,84 s. Pour chaque extrémité, les points de départ et d'arrivée sont respectivement A et E. Les mouvements aléatoires de chacune des deux extrémités sont indépendants, car liés aux fluctuations thermiques, mais il existe à grand temps une corrélation de leurs positions, où le mouvement de glissement hors du tube est clairement visible. *B* : Contours du tube enserrant le filament sur la photographie. Le premier (foncé) est pris au début de l'expérience, le second (gris clair) après 7mn 30s. On peut voir que le filament a quitté son tube original par les deux bouts, par glissements successifs comme imaginé dans le modèle de reptation (Fig. 19). La partie centrale du tube n'est pas non plus figée : on observe une déformation locale du contour du tube engendrée par le relâchement de contraintes lorsque des chaînes environnantes se sont échappées sous l'effet de leur propre reptation (Käs, Strey et Sackmann, *loc. cit.*).

où τ_0 est un temps caractéristique du mouvement d'un monomère à l'échelle microscopique, typiquement $\tau_0 \sim 10^{-10} - 10^{-12}$ s. Si $N = 10^4$, $N^3 = 10^{12}$ et $\tau_{\text{rep}} \sim 1$ s. Le résultat important est ici la variation en N^3 du temps de reptation τ_{rep} .

Diffusion tridimensionnelle du centre de masse

L'extension spatiale carrée moyenne $\langle R^2 \rangle$ de la chaîne en solution concentrée ou dans le fondu, où l'on suppose que les orientations successives de la chaîne sont totalement décorréliées sur une échelle de quelques monomères, est simplement celle d'une marche aléatoire, soit $\langle R^2 \rangle \propto Na^2$, que l'on écrit dorénavant

$$\langle R^2 \rangle = Na^2, \quad (79)$$

à un coefficient numérique près. La chaîne dans son ensemble effectue un mouvement de diffusion brownien tridimensionnel dans le milieu concentré. On mesure ce mouvement par la position $\mathbf{r}_G(t)$ du centre de gravité G . Le coefficient de diffusion spatiale du centre de gravité de la chaîne par reptation, D_{rep} , est alors défini par :

$$\langle [\mathbf{r}_G(t) - \mathbf{r}_G(0)]^2 \rangle = 6D_{\text{rep}} t. \quad (80)$$

On le détermine par l'argument suivant. Au bout du temps τ_{rep} , la chaîne a diffusé hors de son tube initial et a nécessairement parcouru dans l'espace ambiant une distance carrée de l'ordre de sa propre taille :

$$\langle [\mathbf{r}_G(\tau_{\text{rep}}) - \mathbf{r}_G(0)]^2 \rangle = 6D_{\text{rep}} \tau_{\text{rep}} \approx \langle R^2 \rangle. \quad (81)$$

On en déduit

$$D_{\text{rep}} = \langle R^2 \rangle / 6\tau_{\text{rep}}, \quad (82)$$

coefficient de diffusion qui caractérise donc la distance de diffusion tridimensionnelle parcourue en bloc par la chaîne pendant qu'elle diffuse le long de son tube. On peut aussi à cet égard introduire le rayon de giration R_G d'une chaîne. Il est défini par la valeur moyenne :

$$\langle R_G^2 \rangle = \frac{1}{N} \left\langle \sum_{i=1}^N (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_G)^2 \right\rangle. \quad (83)$$

Pour une chaîne gaussienne (ou brownienne), on peut montrer que l'on a la relation simple avec la distance bout-à-bout :

$$\langle R_G^2 \rangle = \frac{1}{6} \langle R^2 \rangle. \quad (84)$$

On peut donc aussi écrire (82) comme

$$D_{\text{rep}} = \langle R_G^2 \rangle / \tau_{\text{rep}}. \quad (85)$$

Il faut noter que les équations (82) et (85), de par la manière dont elles ont été établies, s'entendent en fait à un coefficient numérique près.

On trouve donc d'après (78) et (79)

$$D_{\text{rep}} = N^{-2} a^2 / \tau_0. \quad (86)$$

Le résultat important est ici la variation en N^{-2} de D_{rep} .

La validité de ce modèle de diffusion tridimensionnelle du centre de masse par reptation est très joliment confirmée par les expériences de Smith *et al.*, rapportées en figures 26 et 27. Elles concernent une solution aqueuse ionique d'ADN de bactériophage λ linéarisé, où une chaîne teintée pour être observée par fluorescence est en reptation au milieu des autres. Les chaînes d'ADN sont flexibles, car de longueurs $L \approx 16,3 - 22 \mu\text{m}$, pour une longueur de persistance $l_p \approx 0,06 \mu\text{m}$ à la concentration ionique expérimentale. Une telle chaîne, lorsqu'elle est isolée en solution, a un coefficient de diffusion $0,47 \pm 0,03 \mu\text{m}^2/\text{s}$. Par les formules d'Einstein et Stokes, on déduit un rayon de giration d'environ $R_G \approx 0,7 \mu\text{m}$. On déduit de celui-ci une estimation de la concentration de recouvrement C^* (ici massique) : $C^* \approx 0,04 \text{ mg/ml}$. L'expérience se faisant à $C = 0,63 \text{ mg/ml}$, on peut penser que les chaînes d'ADN sont bien enchevêtrées.

On observe directement dans cette expérience le mouvement diffusif du centre de masse de la chaîne marquée, et l'on y mesure D_{rep} ! Pour ce faire, on mesure simplement les coordonnées x et y de la projection du centre de gravité G de la chaîne marquée sur un plan d'observation (Fig. 26), et l'on vérifie la loi $\langle x^2(t) \rangle = \langle y^2(t) \rangle = 2Dt$, ce qui donne accès à $D = D_{\text{rep}}$ (Fig. 27). Le coefficient mesuré est $D_{\text{rep}} = (6,56 \pm 0,42) 10^{-3} \mu\text{m}^2/\text{s}$. Dans le cas de cette expérience, la solution est semi-diluée, ce qui requiert une légère extension de la théorie par rapport au cas du fondu, extension que nous étudions maintenant.

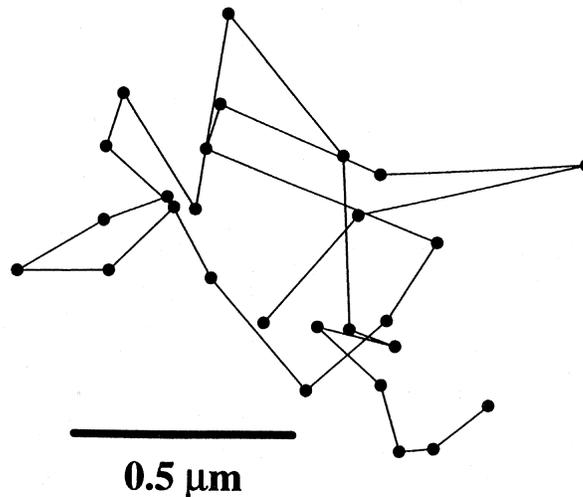


FIG. 26 – Visualisation séquencée de la diffusion du centre de masse d'une molécule d'ADN de bactériophage λ de 48500 bp, dans une solution de concentration massique $C = 0,63 \text{ mg/ml}$. Les points sont séparés de 2,09 s (Smith, Perkins et Chu, *Phys. Rev. Lett.* **75**, 4146 (1995)).

Reptation en solution semi-diluée

On considère maintenant le cas de la reptation dans une *solution semi-diluée*. Cette dernière peut être considérée comme constituée d'un enchevêtrement de chaînes, avec une longueur de corrélation ξ , dite de « blob », caractéristique de la distance entre les contacts inter-chaînes, et

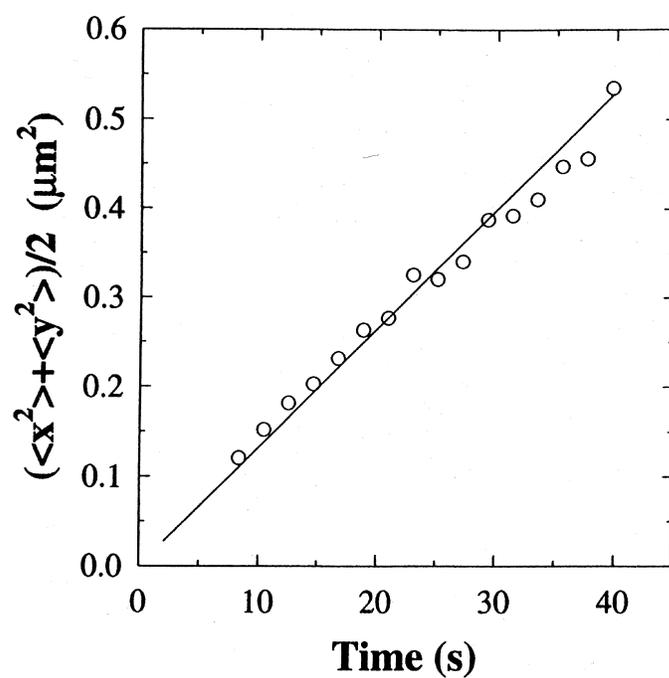


FIG. 27 – Déplacement carré moyen du centre de masse d'une molécule d'ADN de bactériophage λ en solution d'ADN de concentration 0,63 mg/ml. Le « fit » linéaire donne $D_{\text{rep}} = (6,56 \pm 0,42) \times 10^{-3} \mu\text{m}^2/\text{s}$ (Smith, Perkins et Chu, *loc. cit.*).

un nombre caractéristique g_{blob} de monomères appartenant à une même chaîne à l'intérieur d'un seul blob, c'est-à-dire entre deux contacts successifs de cette chaîne (Fig. 16). Il existe alors un temps caractéristique de la dynamique de diffusion d'un blob, donné par

$$\tau_{\text{blob}} = \frac{\eta_S}{k_B T} \xi^3, \quad (87)$$

où η_S est la viscosité du solvant. Ce temps correspond à l'écrantage du mouvement de diffusion du blob, vu comme une sphère de rayon ξ , par les interactions hydrodynamiques. En effet, on pose $\tau_{\text{blob}} = \xi^2/6D$, où D est le coefficient de diffusion d'une sphère de rayon ξ , donné par les formules d'Einstein et de Stokes : $D = k_B T/\zeta$, $\zeta = 6\pi\eta_S\xi$.

On s'appuie alors, pour décrire la chaîne faite de blobs successifs, sur les principes suivants :

a) Le nombre de blobs N_e (appelé encore nombre d'enchevêtrements) dans une chaîne de N maillons en solution semi-diluée est simplement $N_e = N/g_{\text{blob}}$.

b) On suppose que les blobs d'une même chaîne sont totalement *décorrélés* par écrantage par les chaînes environnantes. Chaque blob (de g_{blob} monomères) peut être vu comme une entité élémentaire constituant un *maillon effectif*.

- En régime semi-dilué, le nombre de monomères N d'une chaîne du régime fondu est donc remplacé par N_e .

- De même, dans le régime semi-dilué, la taille spatiale élémentaire a du monomère est remplacée par ξ .

- Enfin, le temps caractéristique τ_0 , associé à l'échelle du monomère dans la formule du temps de reptation (78), est maintenant remplacé par le temps τ_{blob} (87).

c) On en déduit l'extension spatiale carrée moyenne $\langle R^2 \rangle$ d'une chaîne en régime semi-dilué

$$\langle R^2 \rangle = N_e \xi^2. \quad (88)$$

Par analogie avec l'équation (78) on a :

$$\tau_{\text{rep}} = N_e^3 \tau_{\text{blob}} = (N_e \xi)^3 \frac{\eta_S}{k_B T}. \quad (89)$$

L'expression du coefficient de diffusion D_{rep} en semi-dilué s'écrit donc, par analogie avec (82) et en fonction de N_e , ξ , η_S et $k_B T$:

$$D_{\text{rep}} = \frac{\langle R^2 \rangle}{\tau_{\text{rep}}} = (N_e)^{-2} \xi^{-1} \frac{k_B T}{\eta_S}. \quad (90)$$

Les équations donnant l'extension spatiale ξ et le nombre de monomères g_{blob} d'un blob en fonction de la *concentration c en monomères* sont, pour une solution semi-diluée en bon solvant, données par (63) et (66) :

$$\xi = a(c a^3)^{-3/4} \quad (91)$$

$$g_{\text{blob}} = (c a^3)^{-5/4}, \quad (92)$$

où les exposants numériques correspondent à la valeur de Flory $\nu \simeq 3/5$ pour l'exposant de volume exclu ν d'une chaîne en bon solvant. On a donc tout d'abord :

$$N_e = N/g_{\text{blob}} = N(ca^3)^{5/4}. \quad (93)$$

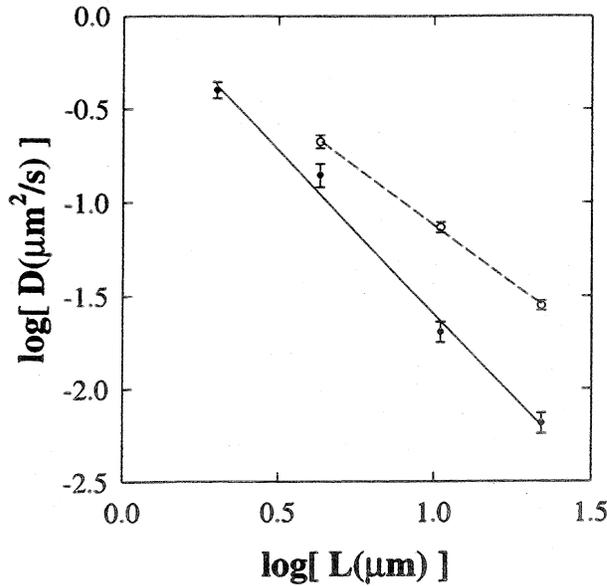


FIG. 28 – Tracé en coordonnées logarithmiques du coefficient d'autodiffusion de reptation D_{rep} , en fonction de la longueur L des molécules d'ADN de bactériophage λ , pour des solutions de concentrations massiques $C = 0,63$ mg/ml (trait continu), et $C = 0,40$ mg/ml (pointillés). Les pentes sont respectivement $-1,8 \pm 0,1$ et $-1,27 \pm 0,06$. La prédiction théorique est en régime semi-dilué, d'après (95), $D_{\text{rep}} \sim L^{-2}C^{-7/4}$, de pente -2 en L . Celle-ci est donc pratiquement atteinte dans la solution la plus concentrée, pour laquelle le régime semi-dilué est mieux établi (Smith, Perkins et Chu, *loc. cit.*).

Finalement, les quantités en semi-dilué $\tau_{\text{rep}}(c)$ (89) et $D_{\text{rep}}(c)$ (90) s'écrivent en fonction des paramètres physiques N , c , η_S et $k_B T$:

$$\tau_{\text{rep}}(c) = (Na)^3 (ca^3)^{3/2} \frac{\eta_S}{k_B T}, \quad (94)$$

$$D_{\text{rep}}(c) = \frac{1}{N^2} (ca^3)^{-7/4} \frac{k_B T}{a\eta_S}. \quad (95)$$

Un résultat important, vérifiable expérimentalement, est constitué ici par les variations en L^{-2} ou N^{-2} et $c^{-7/4}$ de $D_{\text{rep}}(c)$. Les résultats de Smith *et al.* sur la diffusion par reptation d'une molécule d'ADN en solution semi-diluée sont montrés en figures 28 et 29. Les résultats sont en bon accord qualitatif avec les prédictions théoriques présentées ici.

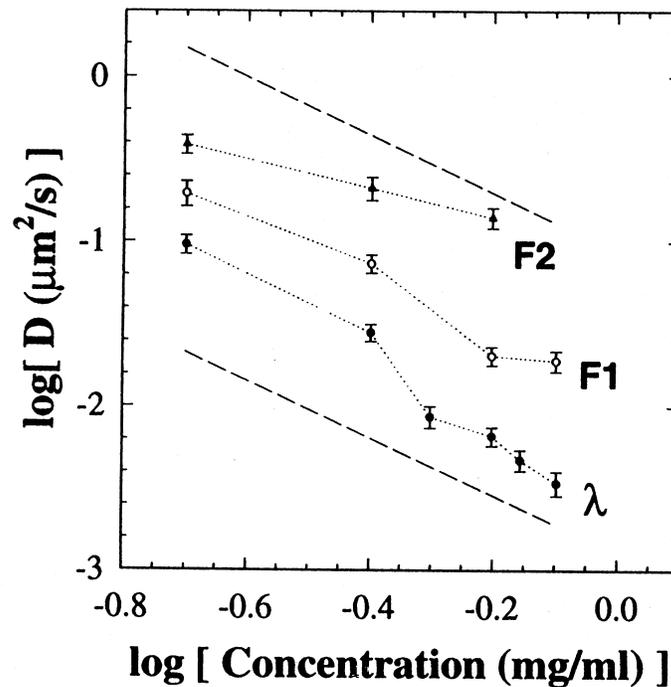


FIG. 29 – Variation du coefficient d'autodiffusion de reptation D_{rep} en fonction de la concentration en ADN de bactériophage λ (Smith, Perkins et Chu, *loc. cit.*). Les courbes expérimentales, en coordonnées logarithmiques sur la figure, correspondent à des mesures de $D_{\text{rep}}(C)$ en fonction de la concentration massique C ($C = cm$, où c est la concentration en monomères, et m leur masse), effectuées en solutions semi-diluées salines de chaînes d'ADN de bactériophage λ . La prédiction théorique est, d'après (95), $D_{\text{rep}} \sim L^{-2}C^{-7/4}$. Les nombres respectifs de paires de bases sont (pb) λ : 48502 pb, F_1 : 23130 pb, F_2 : 9416 pb. Sur la figure est reportée en pointillés la direction théorique de pente $-7/4 = -1,75$. On voit que l'accord est qualitativement bon pour l'ADN complet du bactériophage λ , mais que les pentes pour les fragments F_1 et surtout F_2 s'en écartent significativement, car ces fragments sont trop courts pour que puisse s'établir le régime semi-dilué.

5.2.4 Électrophorèse sur gel

Nous avons vu que τ_{rep} dépend de façon très sensible de la masse moléculaire des chaînes. Cela est à l'origine de la sélectivité des techniques d'électrophorèse sur gel, que nous décrivons maintenant brièvement. En réalité, le mouvement d'une chaîne d'ADN piégée dans un gel et entraînée par un champ électrique est plus complexe que celui que nous avons décrit plus haut, à cause d'effets de charges électriques, d'étirement et de rigidité.

Pour décrire la partie électrostatique, considérons l'effet d'un champ électrique E sur une chaîne linéaire de longueur $L = Na$, rigide ou complètement étirée, qui n'est donc pas soumise à un mouvement de reptation. La chaîne porte Z charges e , Z étant proportionnel à N . La force électrique appliquée sur la chaîne est $f = ZeE$, la mobilité de la chaîne est $\mu = \frac{\mu_0}{N}$. La vitesse de dérive en régime stationnaire est

$$v = \mu f = \mu_0 \frac{Z}{N} eE .$$

Nous arrivons ainsi à la conclusion que la vitesse de déplacement est indépendante de la masse moléculaire et que la technique d'électrophorèse en champ permanent n'a aucune sélectivité en masse si les chaînes sont allongées. Charge et force exercées, mais également la friction, croissent avec la longueur de la chaîne.

Une molécule d'ADN n'est pas rigide mais peut finir par s'étirer presque complètement sous la traction du champ électrique et des forces de frottement. On perd dans ce cas toute sensibilité en masse. C'est la raison pour laquelle on n'utilise pas l'électrophorèse sur gel en régime stationnaire mais en régime *pulsé*¹³. En appliquant des impulsions de champ électrique de durée et d'orientation bien choisies, on peut, d'une part, laisser à la chaîne le temps de relaxer ses configurations étirées et, de l'autre, la forcer à s'enchevêtrer dans les mailles du gel. On retrouve alors une bonne sélectivité en masse, que l'on peut adapter à la gamme que l'on veut séparer (Fig. 30).

Nous verrons au chapitre 6 que la viscosité d'un milieu fluide s'écrivait comme le produit d'un pseudo-coefficient de cisaillement par le temps caractéristique d'évolution des structures à l'échelle microscopique. Dans un système de macromolécules concentrées et enchevêtrées, le pseudo-module élastique, que l'on peut d'ailleurs mesurer directement par des déformations très rapides se produisant sur des temps inférieurs au temps τ_{rep} , est indépendant de la masse moléculaire des chaînes. On en déduit que la dépendance en masse moléculaire de la viscosité du milieu η est la même que celle de τ_{rep} . La viscosité d'une solution concentrée ou d'un fondu de chaînes flexibles varie donc en N^3 .

¹³M. Olvera de la Cruz, D. Gersappe, and E.O. Shaffer « *Dynamics of DNA during Pulsed Gel Electrophoresis* », Phys. Rev. Lett. **64**, 2324 (1990); J. Noolandi, « *Development and application of a new pulsed-field gel-electrophoresis process based on molecular dynamics* », Can. J. Phys. **68**, 1055 (1990).

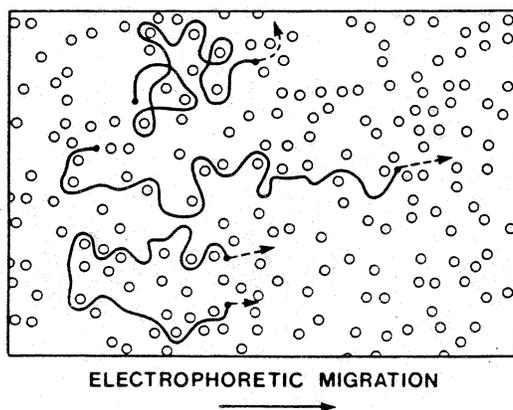


FIG. 30 – Différentes configurations possibles d'une chaîne lors d'une électrophorèse sur gel (d'après Noolandi).

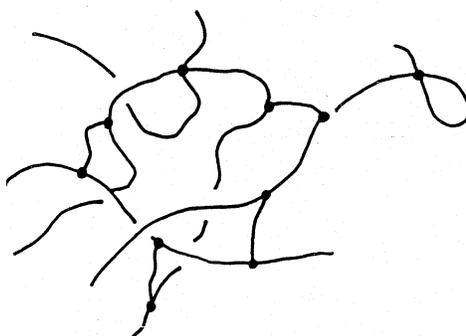


FIG. 31 – Un gel.

6 Gels

6.1 Différents types de gels

Un gel polymérique est un réseau tridimensionnel de chaînes attachées plus ou moins aléatoirement entre elles en des points appelés points de réticulation (Fig. 31). Il est en général immergé dans un solvant. L'étude des gels est difficile, et ce sont peut-être les systèmes les moins bien connus de la science des polymères.

Une difficulté réside dans la diversité des systèmes et des méthodes de préparation plus ou moins contrôlables, par réaction chimique ou par association « physique ».

La première façon de faire un gel est de polymériser par condensation ou addition des petites molécules de fonctionnalité supérieure à deux, en l'absence ou en présence de solvant ; c'est le cas par exemple des gels de polyacrylamide-bisacrylamide ou des gels de silice. Une autre possibilité est de partir de chaînes linéaires existantes et de les attacher chimiquement entre

elles, là aussi avec ou sans solvant. C'est le cas déjà cité de la vulcanisation du caoutchouc.

L'accrochage de chaînes différentes peut se faire aussi spontanément par auto-association sous l'action de forces faibles, non covalentes. Dans ce cas la gélification est souvent réversible par changement de température, de pH ou de force ionique. Nous avons déjà cité l'exemple des gels de gélatine où des molécules de collagène s'associent localement en triple hélice. On pourrait aussi mentionner les gels de pectine, un polysaccharide qui est l'un des constituants principaux des tissus des cellules végétales. On le trouve en quantité abondante dans la pulpe des pommes et des citrons, et c'est un sous-produit de l'industrie des jus de fruits. C'est le composant structural principal de gels bien connus, les confitures. Les chaînes de pectine, chargées négativement, ne forment de gel qu'en présence de cations multivalents, comme les ions Ca^{++} , qui servent d'agents de liaison électrostatique entre les chaînes.

Les gels biologiques sont nombreux : l'humeur vitrée constituant la cornée, le fluide synovial assurant la lubrification des articulations sont des gels. L'exemple le plus important et le plus complexe est toutefois le cytosquelette des cellules, dont l'un des constituants principaux est une protéine nommée actine. L'actine, qui existe sous forme monomérique en solution dans le cytoplasme, peut se polymériser en présence d'ATP (adénosine-triphosphate) et former de longs filaments polarisés en double hélice (Fig. 32)¹⁴. Un certain nombre de protéines ac-

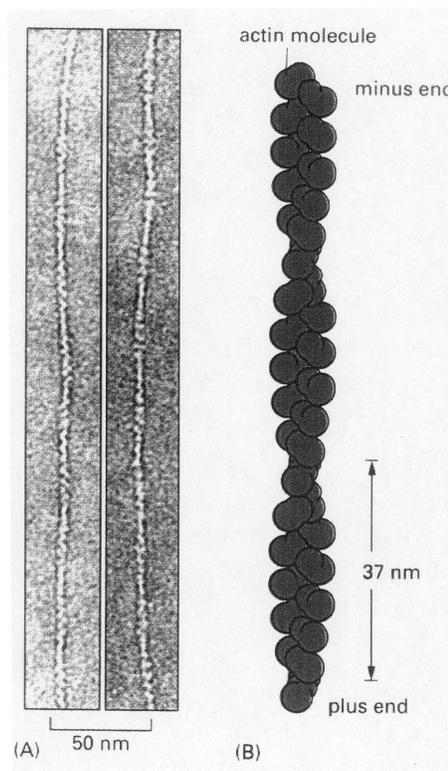


FIG. 32 – Filaments d'actine polymérisée (d'après Alberts *et al.*, *op. cit.*).

¹⁴B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, « *Biologie moléculaire de la cellule* », Flammarion Médecine Sciences (1986).

cessoires, dont l'action est régulée par la concentration d'ions calcium, filamine, α -actinine, peuvent former des liaisons transversales flexibles entre les filaments d'actine et provoquer la gélification tandis que d'autres protéines, villine et gel-soline, peuvent rompre les fibres et désassembler le gel (Fig. 33). D'autres protéines encore contrôlent plus finement la structure du gel

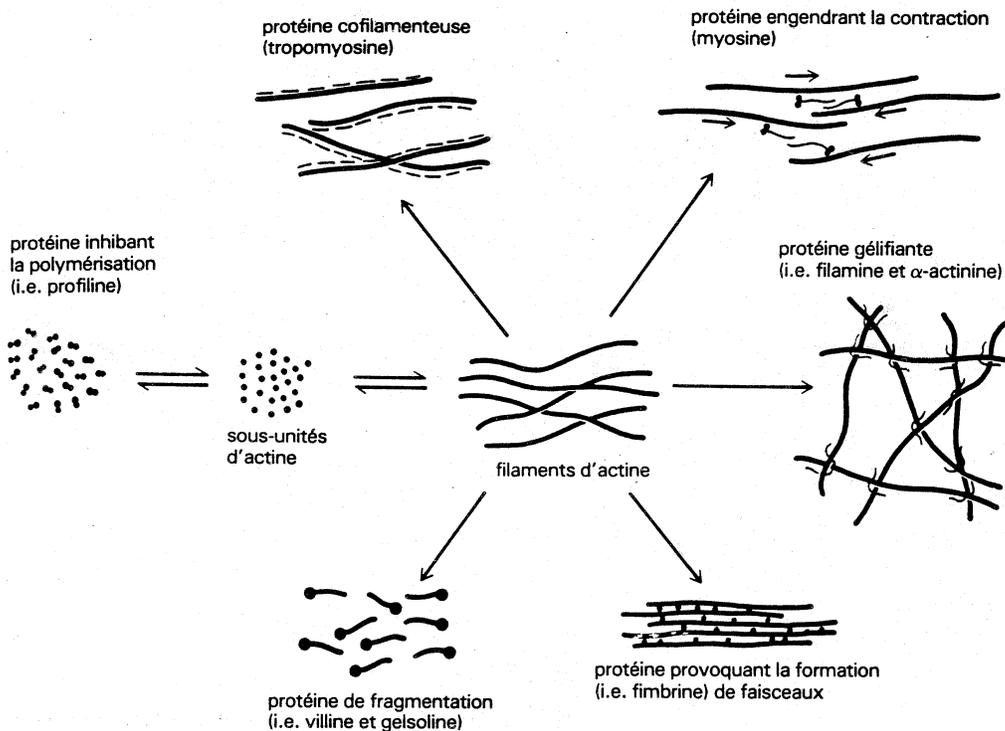


FIG. 33 – Gel de filaments d'actine polymérisée. Action de différentes protéines.

en associant les filaments en faisceaux ou en les accrochant soit à la membrane cytoplasmique, soit à des organelles ou d'autres éléments du cytosquelette, en particulier les microtubules. Enfin, des agrégats bipolaires de myosine convenablement orientés peuvent s'associer à deux filaments d'actine de polarité opposée, et les tirer l'un par rapport à l'autre en présence d'ATP et d'ions calcium. Ceci engendre la contraction du gel et modifie la forme de la cellule.

La phase gel est stable à faible concentration en calcium. Une augmentation de la concentration du calcium libre de 10^{-7} à 10^{-5} M provoque la transition gel-sol et une contraction du cytoplasme. L'ensemble des différents effets est résumé sur la figure 33, tirée de la référence Alberts *et al.*, *op. cit.*

6.2 La transition sol-gel

La caractéristique la plus importante d'un gel est d'être élastique, c'est-à-dire de se comporter mécaniquement comme un solide. Ce comportement est bien entendu relié à la connectivité

des chaînes, qui garantit le transport de la quantité de mouvement et donc la transmission des forces.

Considérons une réticulation quelconque : au départ, les monomères ou les chaînes ne sont pas connectés. Quand la réticulation progresse, des amas de monomères ou de chaînes connectés de taille croissante se forment, mais l'ensemble reste fluide. Le milieu est toutefois très visqueux, d'autant plus visqueux que la taille des amas est plus grande. À l'instant critique où se forment les liaisons créant un amas connectant l'échantillon sur une échelle macroscopique, la viscosité diverge. Le module élastique macroscopique est encore nul au seuil, mais croît progressivement alors que la gélification se poursuit et que le réseau de liaisons devient de plus en plus serré (Fig. 34).

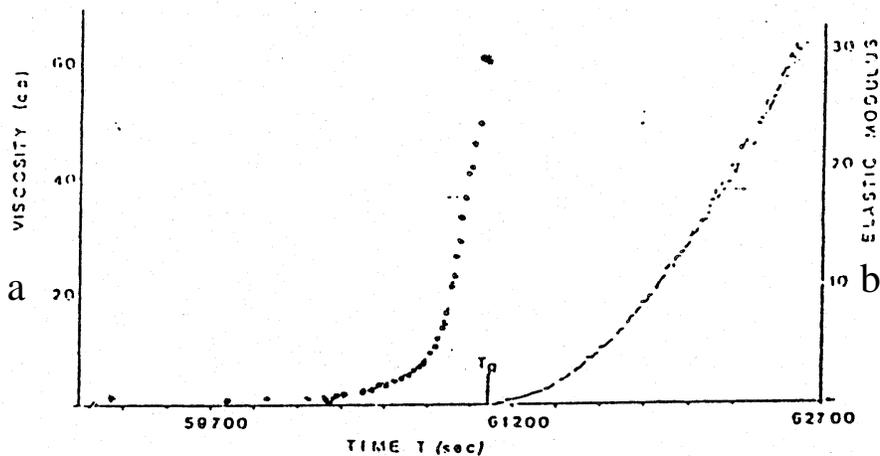


FIG. 34 – Comportement de la viscosité et du module élastique d'un gel d'acrylamide et de bisacrylamide au voisinage de la transition sol-gel (Thèse d' A. Gauthier-Manuel).

La transition sol-gel est donc un phénomène *critique* associé à des divergences et à des croissances continues de paramètres macroscopiques, de valeurs nulles en dessous de la transition, mais présentant des fluctuations géantes. Ce phénomène présente de nombreuses analogies avec d'autres phénomènes critiques associés à des transitions de phase. De la même façon qu'en refroidissant un morceau de fer on passe continûment d'une phase paramagnétique à une phase ferroélectrique, on passe ici continûment d'une phase non connectée à une phase connectée. La propriété critique est toutefois une propriété géométrique, la connectivité, et non une propriété thermodynamique, comme l'aimantation. Comme c'est le cas des transitions de phase thermodynamiques, la transition sol-gel présente des caractéristiques universelles ne dépendant que de la dimensionnalité de l'espace et non des détails microscopiques, physiques ou chimiques, des différents systèmes. Dans les deux cas en effet, les phénomènes au voisinage de la transition sol-gel ou au voisinage du point de Curie d'un corps ferromagnétique ne dépendent que de structures à très grande échelle, orientation des spins dans un cas, ou connexion des amas dans l'autre.

6.3 Structures des gels

Loin du point de gel, la structure d'un gel redevient particulière et dépendante en particulier de la préparation et de l'histoire du système. La structure des gels polymériques gonflés par un solvant peut ressembler beaucoup à celle des solutions semi-diluées de chaînes linéaires, avec une longueur de corrélation ξ qui est aussi la maille moyenne du réseau. Mais les gels contiennent souvent des hétérogénéités de densité ou de connectivité à grande échelle, réminiscentes de fluctuations géantes qui se sont figées lors de la réticulation.

On peut bien sûr étudier ces structures par toutes les techniques de diffusion et d'imagerie déjà mentionnées : diffusion de lumière, de rayons X, de neutrons, microscopie électronique. Une technique élégante mise au point par des biologistes consiste à insérer dans un gel des particules colloïdales ou des pelotes de polymères de tailles différentes, marquées par des sondes fluorescentes, et à étudier leurs mouvements. Si la taille des particules est plus petite que la maille du réseau, les mouvements des particules sont pratiquement libres. Dans le cas contraire, les particules sont immobilisées. De telles expériences montrent directement que le cytosquelette est *in vivo* un milieu très hétérogène et fluctuant, particulièrement dense dans les régions périphériques du cytoplasme. On étudie de la même façon la structure et les hétérogénéités des gels synthétiques.

Chapitre 4

Micromanipulations de molécules uniques

Ce chapitre porte sur les manipulations de molécules uniques d'ADN ou d'ARN. La première partie décrit la mesure d'une force exercée sur l'ADN de l'ordre du piconewton par une astucieuse méthode de fluctuations browniennes. Ensuite on s'intéresse à différents modèles d'élasticité de chaînes d'ADN de complexité croissante. Les courbes force-élongation sont calculées pour chacun de ces modèles. On finit avec la comparaison aux mesures expérimentales du meilleur modèle, à savoir le modèle continu dit « du ver ». Comme on le verra, l'accord est remarquablement bon. Une deuxième partie porte sur les micromanipulations de molécules uniques d'ARN et l'observation de leurs cycles de dépliage/repliage. Elles permettent des vérifications expérimentales spectaculaires de résultats théoriques récents sur la mécanique statistique du non-équilibre, que nous décrivons brièvement. Ceux-ci portent sur la quantification des trajectoires irréversibles qui violent transitoirement le Second Principe, et portent le nom générique de « relations de fluctuations ».¹

¹L'introduction qui suit est issue de la thèse de Terence Strick, *Enroulement mécanique de l'ADN et relaxation par les topoisomérases*, Université Paris VI, 1999. La plupart des figures expérimentales portant sur l'ADN dans ce chapitre proviennent de l'article de T. R. Strick, M.-N. Dessinges, G. Charvin, N. H. Dekker, J.-F. Allemand, D. Bensimon et V. Croquette, *Rep. Prog. Phys.* **66**, 1-45 (2003), et ont été gracieusement fournies par Vincent Croquette. Les figures expérimentales portant sur l'ARN, quant à elles, ont été fournies gracieusement par Félix Ritort, et proviennent en particulier de son premier article de revue *Work fluctuations, transient violations of the Second Law and free-energy recovery methods*, paru dans le Séminaire Poincaré 2003-2, *L'Entropie*, pages 193-226, Birkhäuser Verlag, Bâle (2004) [visible en ligne à l'adresse : <<http://www.lpthe.jussieu.fr/poincare>>], et de l'article *Nonequilibrium fluctuations in small systems : From physics to biology*, à paraître dans *Advances in Chemical Physics*, Wiley (2007).

1 Introduction

1.1 Intérêt de l'ADN pour les physiciens

Maniabilité de l'ADN

Les physiciens s'intéressent à l'ADN pour de nombreuses raisons. Tout d'abord, c'est un polymère remarquable de par sa longueur, pouvant atteindre plusieurs centimètres, et sa monodispersité (l'ADN du bactériophage- λ , par exemple, mesure toujours 48502 paires de bases de séquence identique). Si certains polymères artificiels, tels le polystyrène, ou le polyéthylène glycol, peuvent atteindre de hauts degrés de polymérisation, il y existe de très forts effets de polydispersité. En outre, ces polymères artificiels ne sont pas très rigides à l'échelle du monomère : l'ADN, localement plus rigide, est, en apparence paradoxalement, plus facile à étirer. Deux autres points importants sont que l'ADN est un polymère facilement façonnable et observable pour l'expérimentateur. Les outils de biologie moléculaire tels qu'enzymes de restriction, ligases, PCR, gels d'électrophorèse, permettent de couper, recoller, modifier et isoler les fragments d'ADN de façon extrêmement précise. Pour l'observation, les intercalants entre paires de bases (bromure d'éthidium, « YOYO1 ») permettent d'observer au microscope et par fluorescence des molécules individuelles d'ADN en solution.

L'ADN, un « polymère de rêve »

Comme nous allons le voir, un polymère est caractérisé par deux longueurs : sa longueur cristallographique ℓ_0 , et sa longueur de persistance $\xi = B/k_B T$, où B est la rigidité de flexion ou de courbure du matériau. La longueur de persistance, que nous décrirons en détail plus loin, représente la distance sur laquelle l'orientation du polymère est maintenue à l'encontre des fluctuations thermiques du bain environnant. Elle décroît donc avec la température. À température nulle, le polymère serait complètement étiré. À température ambiante, il suit une trajectoire statistique, formant une pelote fluctuante (auto-évitante).

Cette pelote explore le plus grand nombre de configurations, maximisant ainsi son entropie. En considérant qu'un polymère de longueur ℓ_0 effectue une marche aléatoire comprenant $N = \ell_0/b$ pas indépendants ($b = 2\xi$, pour des raisons que nous verrons plus loin), on trouve (voir chapitre 4, §3.4) qu'une force de traction $F = \frac{3}{2} \frac{k_B T}{\xi} \frac{\ell}{\ell_0}$ est nécessaire pour séparer les extrémités d'une distance $\ell \ll \ell_0$. Cette force sert à réduire l'entropie du système : on parle ainsi d'élasticité entropique du polymère. On comprend alors pourquoi il est plus facile d'étirer une chaîne de grande longueur de persistance, car le nombre de maillons effectifs N diminue avec ξ . Ainsi, lorsque la rigidité locale d'un polymère augmente, sa rigidité entropique diminue. Avec une longueur de persistance $\xi \sim 50$ nm, la pelote d'ADN est aisément débobinée par une force de l'ordre de $F \sim k_B T / \xi \sim 0,1$ pN. En comparaison, une chaîne de polystyrène de longueur de persistance de l'ordre de quelques Ångströms nécessite des forces de tractions cent fois plus élevées pour obtenir la même extension relative ℓ/ℓ_0 .

Nous avons vu au chapitre précédent comment l'ADN a été utilisé pour vérifier les modèles de reptation. Nous allons voir dans ce chapitre comment les expériences de micromanipulation de l'ADN permettent de cerner le modèle physique adéquat qui décrit l'ADN. Sa description comme une succession de maillons indépendants (une « chaîne librement jointe ») n'est vraie qu'à basse force, et qu'en réalité l'ADN est un polymère continu et semi-rigide.

Finalement, il est important de noter que l'ADN est également l'un des rares polymères que l'on puisse *superenrouler*. Cette propriété remarquable est une conséquence directe de la structure en double hélice. Elle donne ainsi accès aux propriétés topologiques de l'ADN, que nous verrons au chapitre suivant.

1.2 Ordres de grandeur des forces biologiques

Forces covalentes. Les liaisons les plus fortes sont les forces *covalentes*. Elles correspondent à des énergies de l'ordre de l'eV, $1 \text{ eV} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ J}$, équivalent à $40 k_B T$ à température ambiante ou 24 kCal/mole. Elles s'appliquent sur des distances de l'ordre de l'Ångström, d'où les forces nécessaires pour briser une liaison covalente : $1 \text{ eV} / \text{Å} = 1,6 \cdot 10^{-9} \text{ N}$, de l'ordre du *nanoNewton* donc. Par exemple, les chaînes de sucre comme le dextran se brisent à 2 nN, tandis que l'ADN résiste à 1 nN.

Forces d'agitation thermique. À l'autre extrême, les plus petites forces mesurables sont limitées par l'*agitation thermique* de l'instrument de mesure (voir la figure 1 montrant les fluctuations browniennes de l'extrémité d'un cantilever d'AFM). Cette agitation thermique donne lieu à la force de Langevin, dont la valeur dépend de la viscosité du milieu et du coefficient de friction de l'objet, et aussi de la fenêtre temporelle d'observation. On a ainsi :

$$\langle F_{\text{Langevin}}^2 \rangle = 2k_B T \, 6\pi\eta R \, \delta f,$$

où η est la viscosité du milieu, R le rayon de la bille et δf la gamme de fréquence observée. Par exemple, pour $R = 1,5 \mu\text{m}$, dans de l'eau (viscosité $\eta = 10^{-2} \text{ Poise} = 10^{-3} \text{ Pa/s}$), la racine de la force carrée moyenne est $F_{\text{Langevin}} \sim 15 \underset{(10^{-15} \text{ N})}{\text{fN}} \sqrt{Hz}$, soit 15 fN (femtoNewtons) sur une seconde. (Rappelons que la force moyenne de Langevin est nulle.)

Forces d'interaction biologiques. Les forces d'interaction impliquées dans les systèmes biologiques se situent entre les deux extrêmes que nous venons de voir. Elles sont typiquement engendrées par les liaisons hydrogène ou ioniques, ainsi que par les interactions de van der Waals qui structurent acides nucléiques et protéines. Leur ordre de grandeur typique est obtenu en divisant $k_B T$, ordre de grandeur du « quantum énergie » fourni par l'hydrolyse de l'ATP en ADP² (en fait $10 k_B T$), par la distance caractéristique, de l'ordre du nanomètre (nm). On trouve

²ATP : adénosine triphosphate, carburant biologique universel, fait d'un sucre, la ribose, d'une base, l'adénine, et de trois groupes phosphates; ADP : adénosine diphosphate, sa version dégradée après perte d'un groupe phosphate sous action enzymatique et libération d'énergie.

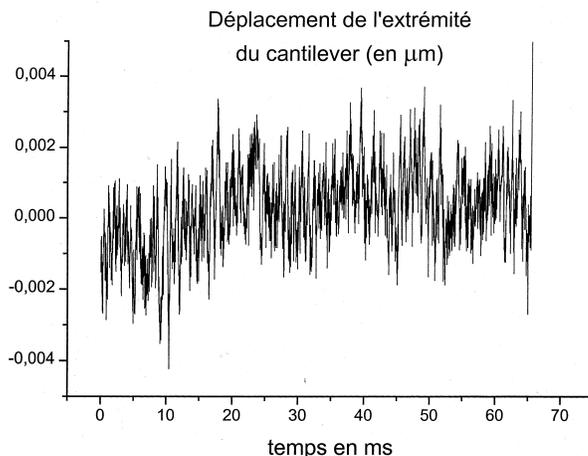


FIG. 1 – Enregistrement du mouvement brownien, dans un liquide, de la pointe d'un microscope à force atomique (fourni gracieusement par Pascal Silberzan, Institut Curie).

alors le *picoNewton* :

$$\frac{k_B T}{1 \text{ nm}} = 4 \underset{10^{-12} \text{ N}}{\text{pN}} .$$

Donnons quelques exemples :

- *Ouverture de l'ADN*. Si l'on veut séparer les deux brins de l'ADN en ouvrant celui-ci comme une fermeture éclair à partir d'une extrémité, comme dans les expériences du groupe de François Heslot en 1997, il faut des forces situées entre 10 et 15 pN. Des enzymes spéciales, les hélicases, font ce travail dans la Nature.
- *Moteurs moléculaires*. La force exercée par un moteur moléculaire, tel la myosine se déplaçant sur un fibre d'actine, est de 3 picoNewtons. L'ARN-polymérase de *E. coli* se déplaçant sur son substrat ADN peut engendrer jusqu'à 50 picoNewtons.
- L'expulsion des histones nécessite des forces supérieures au pN. Les protéines Rec A créent un allongement local de l'ADN d'un facteur $\times 1,5$. Le fuseau mitotique engendre 50 pN/microtubule.
- *Dénaturation des protéines*. Les protéines telles la titine, où un grand nombre de liaisons non covalentes sont impliquées dans le repliement, sont dépliées par des forces d'environ 100 pN.

1.3 Techniques de micromanipulations

Stratégies et méthodes

Les techniques de micromanipulations de biomolécules isolées se développent considérablement depuis une dizaine d'années. Il faut tout d'abord accrocher une « poignée » macroscopique à la biomolécule, qui permette de tirer ou d'exercer une torsion sur celle-ci. Ces poignées

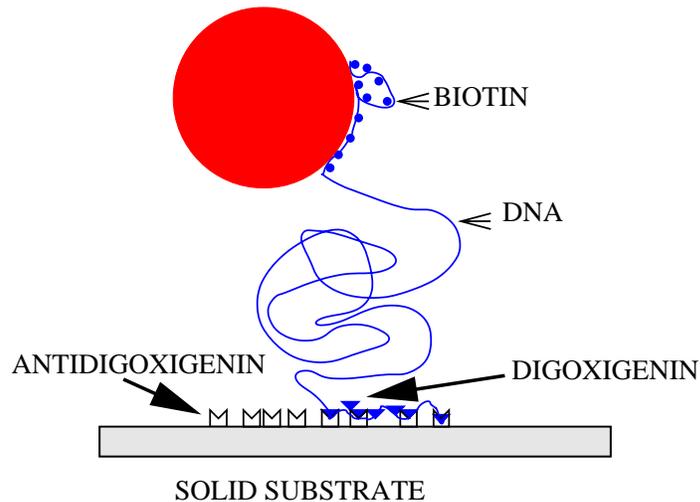


FIG. 2 – Schéma de l'ancrage de l'ADN. Une extrémité de l'ADN est marquée à la biotine, l'autre à la digoxigénine. L'interaction entre biotine et streptavidine fait que l'ADN s'attache de façon spécifique à la bille magnétique couverte de streptavidine. L'autre extrémité se lie à la surface de verre traitée à l'anti-digoxigénine. La multiplicité locale des points d'ancrage va permettre d'appliquer non seulement une traction sur la macromolécule mais aussi une torsion. La bille magnétique est ensuite manipulée avec un champ magnétique qui permet de tirer ou de tordre l'ADN.

sont usuellement des billes de verre ou de ferrite, des microfibrilles de verre, ou des « cantilevers » d'« AFM » (microscope à force atomique). On ancre aussi l'autre extrémité de la biomolécule sur une surface de verre. L'accrochage aux supports macroscopiques se fait en marquant les surfaces et la biomolécule avec des couples de molécules de type antigène-anticorps, qui garantissent la spécificité de l'ancrage. On peut alors appliquer des contraintes mécaniques à la poignée, et les mesurer grâce à un nombre toujours croissant d'instruments : pinces optiques ou magnétiques, cantilevers d'AFM et microfibrilles de verres, ou encore observations sous écoulements hydrodynamiques.

Il est également important d'évaluer les forces permettant d'accrocher les poignées à l'objet biologique considéré. Dans les expériences où une extrémité de l'ADN est marquée à la digoxigénine, cette extrémité va spécifiquement s'ancrer à une surface de verre où est absorbée de l'anti-digoxigénine. (Figure 2). Les forces d'interaction entre anticorps et antigènes ou dans des couples de type biotine-streptavidine, sont de l'ordre de la centaine de picoNewtons. Les forces d'adsorption des protéines sur les surfaces, dues aux interactions de van der Waals, sont probablement du même ordre de grandeur. Tout ceci limite donc la stratégie d'ancrage non-covalent à la mesure de forces ne dépassant pas la centaine de picoNewtons.

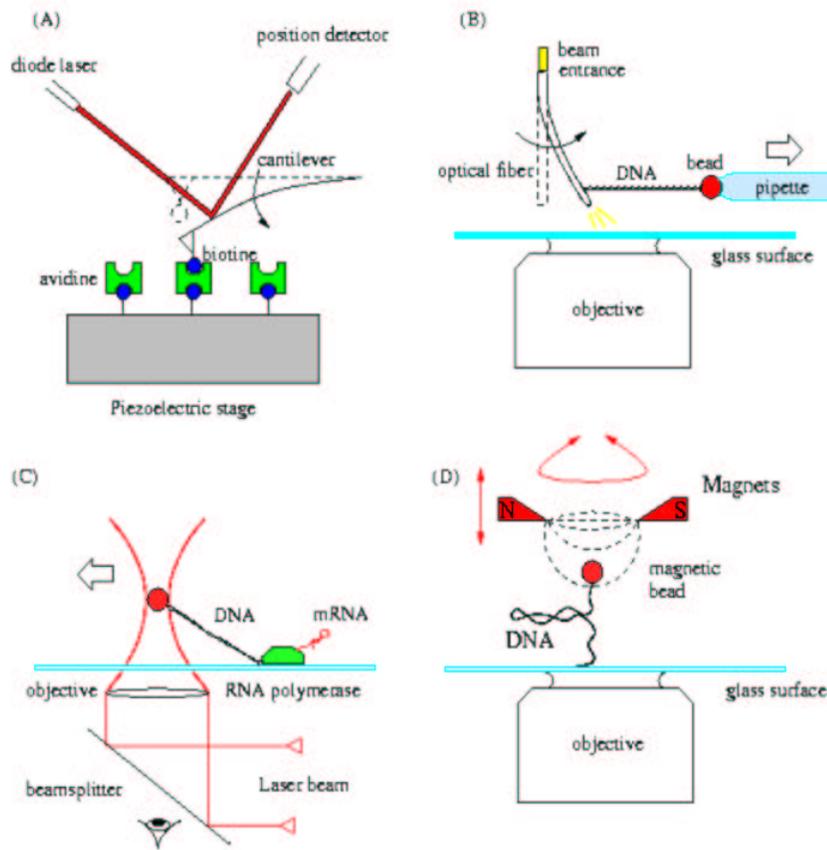


FIG. 3 – Exemples de micromanipulations de biomolécules individuelles. a) Cantilever d'AFM. La déflexion calibrée du cantilever est mesurée par réflexion d'un faisceau laser sur sa surface supérieure. b) Le même principe s'applique avec une microfibre optique. c) La pince optique est engendrée par un faisceau laser focalisé au sein de l'échantillon par une lentille à immersion. Le point focal attire de petits objets d'indice de réfraction élevé. Il s'agit ici d'une expérience de traction sur l'ARN-polymérase. d) Les pinces magnétiques permettent de tirer sur une bille magnétique et de la faire tourner. La raideur du piège est calibrée par mesure de fluctuations browniennes.

Cantilevers et pinces optiques

Pour exercer des forces de l'ordre du nanoNewton, il faut avoir recours à un cantilever de microscope à force atomique (AFM en anglais), ou à une microfibre de verre (Figure 3 a,b). La mesure de force passe alors par une calibration de la raideur du cantilever ou de la fibre, par exemple sous l'effet d'un écoulement hydrodynamique contrôlé. La flexion est ensuite mesurée lors de la traction sur la biomolécule, pour déterminer la force appliquée et l'extension du système. Ces instruments permettent des mesures rapides de force, mais trouvent leurs limites pour la résolution des basses forces. En outre, seule la fibre de verre permet une rotation et donc une torsion de l'ADN. Les *pinces optiques* permettent d'exercer des forces allant jusqu'à

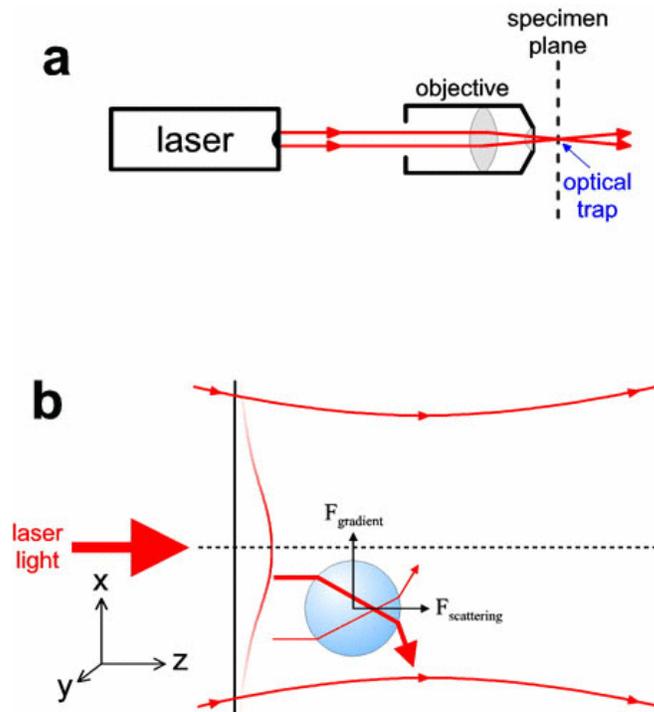


FIG. 4 – Schéma de pince optique et de la création de forces de rappel par réfraction de la lumière dans la bille de verre. La pince optique est engendrée par un faisceau laser focalisé au sein de l'échantillon par une lentille à immersion. Le point focal attire de petits objets transparents d'indice de réfraction élevé.

environ 100 pN. Elles piègent de petits objets (de l'ordre du μm) dont l'indice de réfraction est élevé par rapport à celui de l'eau, substrat habituel pour ces expériences. On utilise des billes de verre ou de latex. Un faisceau laser est focalisé à l'intérieur de l'échantillon (Figures 3 c) et 4). Le point focal correspond à un maximum du champ électromagnétique, qui attire la bille vers cette position focale stable. La raideur du piège est calibrée en écoulement contrôlé ou en mesurant les fluctuations browniennes (technique que nous décrivons plus loin). Cette technique optique est non-invasive, à part un risque de réchauffement local. Son inconvénient majeur est l'impossibilité de mettre l'objet en rotation de manière contrôlée.

Pinces magnétiques

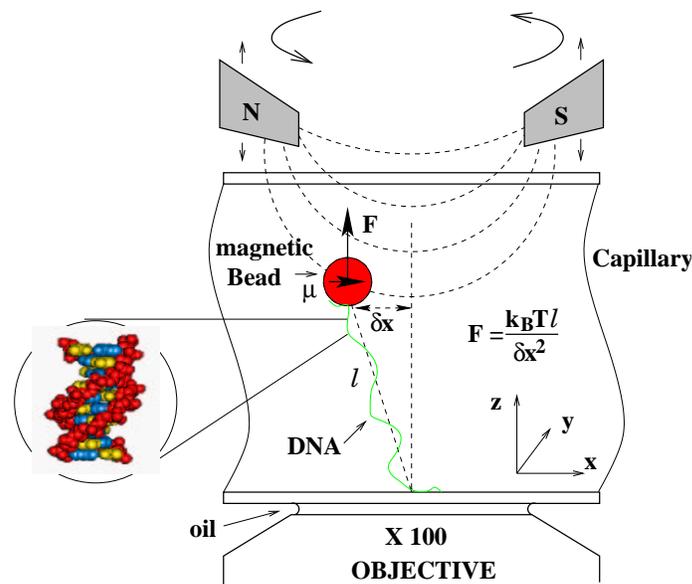


FIG. 5 – Micromanipulation d'une molécule d'ADN par des « pinces magnétiques ».

Les pinces magnétiques correspondent à un gradient de champ magnétique en une, deux ou trois dimensions, qui permet de piéger de petites billes magnétiques : la bille est attirée vers les régions de gradient de champ élevé (Figures 3 d) et 5). La calibration passe par l'analyse des fluctuations browniennes de la bille retenue par la pince magnétique, et il s'agit donc d'une technique parfaitement non-invasive. On peut en outre faire tourner la bille en faisant simplement tourner le champ magnétique, et travailler à force constante en champ constant. On peut ainsi aller jusqu'à des forces de l'ordre de 100 pN.

2 Mesures par fluctuations browniennes

2.1 Introduction

Comme nous l'avons vu plus haut, une échelle d'énergie est donnée par celle de l'agitation thermique, $k_B T = 4 \times 10^{-21}$ J ; sur une distance de l'ordre de quelques Ångströms cela correspond à une force de quelques picoNewtons, ce qui est typiquement la force qu'il faut pour étirer une molécule d'ADN. C'est aussi une force extrêmement petite qu'il n'est pas facile de détecter avec les dispositifs de mesure classiques. Une technique de mesure de force bien adaptée à cette gamme d'intensités s'inspire largement de la méthode proposée par Einstein ³ pour mesurer la raideur d'un ressort à l'aide des *fluctuations browniennes*.

³A. Einstein, *Investigation of the Theory of Brownian Movement*, Dover Publications (1956).

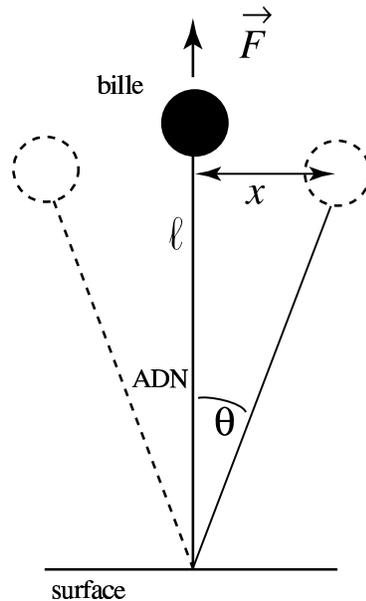


FIG. 6 – Bille magnétique et chaîne d'ADN fluctuant autour de la position verticale d'équilibre d'extension ℓ .

Lorsque l'on applique en effet une force sur la bille magnétique grâce à un gradient de champ, la molécule étirée et la bille forment un minuscule pendule de longueur ℓ (Figure 6). La bille est animée d'un mouvement brownien, lié à l'agitation thermique des molécules d'eau environnantes. Le petit pendule magnétique est ainsi perturbé par une force de Langevin aléatoire qui l'écarte de sa position d'équilibre. Il est ramené vers celle-ci par la force de traction exercée par l'ADN. Comme nous allons le voir en détail plus loin, le pendule possède une raideur transverse k_{\perp} qui est directement reliée à la force de traction F par $k_{\perp} = F/\ell$. Si l'on appelle x l'écart de la bille par rapport à sa position d'équilibre dans la direction perpendiculaire à la force \vec{F} , la théorie va nous donner $F = k_B T \ell / \langle x^2 \rangle$, où $\langle x^2 \rangle$ représente les fluctuations quadratiques moyennes de x . Pour mesurer la force de traction sur la molécule d'ADN, il suffit donc de mesurer l'allongement ℓ et les fluctuations quadratiques moyennes $\langle x^2 \rangle$. Pour mesurer ces fluctuations, il faut suivre les déplacements de la bille pendant un certain temps, comme dans les expériences de Jean Perrin de 1908 sur le mouvement brownien. De nos jours, un programme informatique analyse en temps réel l'image vidéo de la bille observée au microscope et détermine son déplacement dans les trois directions de l'espace avec une précision de l'ordre de 10 nm. Cette précision est obtenue par une technique de corrélation d'images. Ce type de mesure brownienne possède divers avantages :

- calibrage automatique de la force par mesure absolue de fluctuations de positions ;
- absence de contact avec la bille, donc non invasivité ;
- sensibilité d'autant plus grande que la force de traction est petite. On peut mesurer des forces de 10 femtoNewtons avec une précision de 10% ;
- le déplacement x mesuré pouvant aller du μm au nm, la gamme de forces va de la dizaine de femtoNewtons à la centaine de picoNewtons.

Son défaut est sa lenteur : pour accumuler suffisamment de fluctuations et avoir une bonne sta-

tistique, il faut une minute d'enregistrement pour une force de 1 pN, et plus d'une heure pour 10 fN.

Un exemple d'enregistrement du mouvement brownien de la bille est donné en figure 7. Il nous reste maintenant à décrire la théorie de la mesure par fluctuations browniennes.

2.2 Équilibre et fluctuations

Équilibre

On considère une chaîne d'ADN de longueur au repos ℓ_0 , dont une extrémité est fixée à l'origine O , tandis que l'autre extrémité M est repérée par $\vec{OM} = \vec{r}$ (voir la figure 8). Sur l'extrémité de la chaîne s'exerce maintenant une force \vec{F} dirigée selon l'axe Oz . À l'équilibre, la chaîne est donc parallèle à l'axe Oz et s'étire élastiquement jusqu'à une longueur ℓ dépendant de F . Par fluctuations browniennes, l'extrémité M est déplacée de la position d'équilibre $(0, 0, \ell)$ (en présence de F) à la position aléatoire $(x, y, \ell + z)$. Soit $r = |\vec{OM}|$ la distance radiale entre les extrémités de la chaîne. Par élasticité, celle-ci développe une *force radiale de rappel* $F_r(r)$. À l'équilibre, on a donc : $F_r(\ell) = F$, où F est la force extérieure expérimentalement donnée.

Fluctuations

En présence de fluctuations, la distance radiale s'écrit

$$r = [(\ell + z)^2 + x^2 + y^2]^{1/2}, \quad (1)$$

et la force de rappel

$$\vec{F}_r = -\frac{\vec{r}}{r}F_r(r) = \begin{cases} F_{rx} = -\frac{x}{r}F_r(r) \\ F_{ry} = -\frac{y}{r}F_r(r) \\ F_{rz} = -\frac{\ell + z}{r}F_r(r). \end{cases} \quad (2)$$

Développement limité

Les fluctuations browniennes, provenant des chocs incessants des molécules de la solution sur la chaîne d'ADN et surtout sur la bille qui lui est attachée, induisent de petits déplacements (x, y, z) que l'on va pouvoir traiter comme perturbations de l'équilibre $(0, 0, \ell)$. On écrit donc le

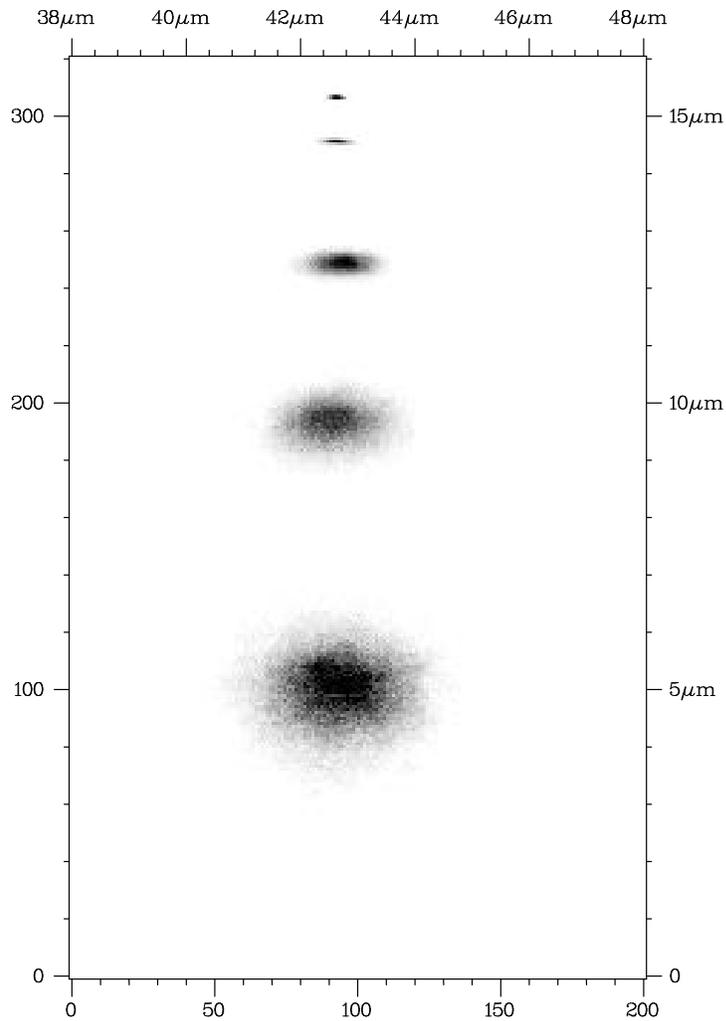


FIG. 7 – Nuage brownien des positions fluctuantes de la bille dans le plan vertical (Ox, Oz), pour différentes forces appliquées. L'intensité en un point donné est proportionnelle au logarithme de la probabilité de présence de la bille en ce point. Plus la force est grande, plus la molécule s'allonge et plus le mouvement brownien se restreint.

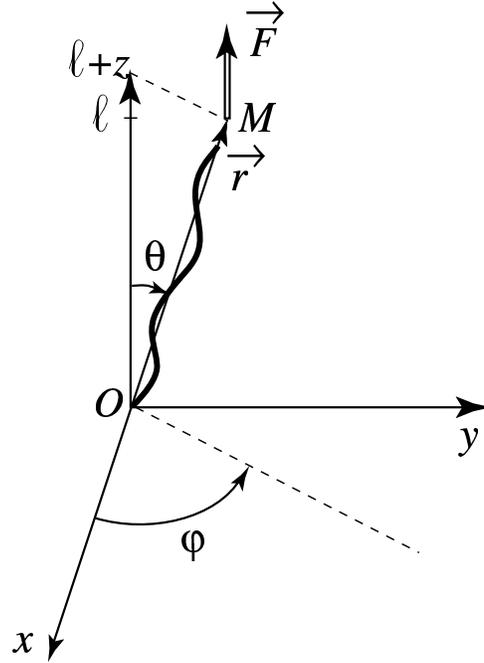


FIG. 8 – Axe de la chaîne d'ADN fluctuant autour de la position verticale ; l'extrémité M est déplacée de la position d'équilibre $(0,0,\ell)$ en présence de F vers la position aléatoire $(x,y,\ell+z)$.

développement limité de la distance r (1) pour $x, y, z \ll \ell$:

$$\begin{aligned}
 r &= [(\ell+z)^2 + x^2 + y^2]^{1/2} \\
 &= \ell \left[1 + 2\frac{z}{\ell} + \frac{1}{\ell^2}(x^2 + y^2 + z^2) \right]^{1/2} \\
 &= \ell + z + \frac{1}{\ell}O(x^2, y^2, z^2) = \ell + z + O(\varepsilon^2).
 \end{aligned} \tag{3}$$

Nous avons noté symboliquement le terme du second ordre dans (3) $O(\varepsilon^2) = \frac{1}{\ell}O(x^2, y^2, z^2)$ pour poursuivre le développement limité de la force, ainsi que tout terme du second ordre contenant une puissance x^2, y^2, z^2 et apparaissant dans ce développement.

La force radiale de rappel exercée par l'ADN sur la bille, notée $F_r(r)$, ne dépend que de la distance radiale r ; elle a donc pour développement limité d'après (3) :

$$\begin{aligned}
 F_r(r) &= F_r[\ell + z + O(\varepsilon^2)] \\
 &= F_r(\ell) + [z + O(\varepsilon^2)] \frac{dF_r}{dr}(\ell) + z^2 \frac{1}{2} \frac{d^2 F_r}{dr^2}(\ell) + \dots \\
 &= F_r(\ell) + z \frac{dF_r}{dr}(\ell) + O(\varepsilon^2).
 \end{aligned} \tag{4}$$

On peut maintenant facilement déterminer les composantes (2) de cette force de rappel en utili-

sant (3) et (4) :

$$F_{rx} = -\frac{x}{r}F_r(r) = -\frac{x}{\ell}F_r(\ell) + O(\varepsilon^2), \quad (5)$$

$$F_{ry} = -\frac{y}{r}F_r(r) = -\frac{y}{\ell}F_r(\ell) + O(\varepsilon^2), \quad (6)$$

$$\begin{aligned} F_{rz} &= -\frac{\ell+z}{r}F_r(r) = -[1 + O(\varepsilon^2)] \left[F_r(\ell) + z\frac{dF_r}{dr}(\ell) + O(\varepsilon^2) \right] \\ &= -F_r(\ell) - z\frac{dF_r}{dr}(\ell) + O(\varepsilon^2). \end{aligned} \quad (7)$$

Cette analyse précise nous permet dorénavant de laisser de côté les termes d'ordre deux en $O(\varepsilon^2)$, et de ne garder que les expressions finales au premier ordre, qui vont nous être utiles :

$$F_{rx} = -\frac{x}{\ell}F_r(\ell), \quad (8)$$

$$F_{ry} = -\frac{y}{\ell}F_r(\ell), \quad (9)$$

$$F_{rz} = -F_r(\ell) - z\frac{dF_r}{dr}(\ell). \quad (10)$$

2.3 Énergie élastique

La beauté de cette approche est que l'on peut déterminer l'énergie élastique emmagasinée dans les fluctuations browniennes de la chaîne d'ADN sans même connaître la forme analytique de la force élastique. Remarquons tout d'abord que la force extérieure $\vec{F} = F\vec{u}_z$ annule la force élastique $-F_r(\ell)\vec{u}_z$ au point d'équilibre. Il reste donc une force de rappel résultante fluctuante sur l'ADN :

$$\vec{f} = F\vec{u}_z - F_r(r)\vec{u}_r = \begin{cases} -\frac{x}{\ell}F_r(\ell) \\ -\frac{y}{\ell}F_r(\ell) \\ -z\frac{dF_r}{d\ell}(\ell) \end{cases} = -\nabla_{\vec{r}}U. \quad (11)$$

Dans ces expressions, il faut bien comprendre que la longueur d'équilibre ℓ est déterminée par la force extérieure, tandis que la force fluctuante est *linéaire* en x, y, z comme attendu en raison du développement effectué au premier ordre. Une énergie quadratique U lui est donc associée par $\vec{f} = -\nabla_{\vec{r}}U$, avec l'expression simple :

$$U = \frac{1}{2} \left(\frac{x^2}{\ell} + \frac{y^2}{\ell} \right) F_r(\ell) + \frac{1}{2} z^2 \frac{dF_r}{d\ell}(\ell). \quad (12)$$

Constantes de raideur élastiques

On peut écrire l'énergie U (12) comme celle d'un ressort ou oscillateur harmonique tri-dimensionnel anisotrope possédant deux constantes de raideur, dont l'une, k_{\perp} , et l'autre, k_{\parallel} , correspondent respectivement aux directions perpendiculaire et parallèle à la direction de la force :

$$U = \frac{1}{2}k_{\perp}(x^2 + y^2) + \frac{1}{2}k_{\parallel}z^2, \quad (13)$$

avec

$$\begin{cases} k_{\perp} &= \frac{F_r(\ell)}{\ell} \\ k_{\parallel} &= \frac{dF_r}{d\ell}(\ell) = F'_r(\ell) \end{cases} \quad (14)$$

Comme on peut l'imaginer intuitivement, la constante de raideur transverse, qui s'oppose aux mouvements latéraux de la molécule d'ADN, est plus faible que la constante de raideur longitudinale qui, quant à elle, résiste à l'étirement de l'ADN.

Équipartition de l'énergie

En mécanique statistique *classique*, un résultat important concerne l'*équipartition de l'énergie* pour un oscillateur harmonique. Le théorème dit simplement que chaque degré de liberté quadratique a pour énergie moyenne exactement $\frac{1}{2}k_B T$, où k_B est la constante de Boltzmann et T la température absolue. Dans le cas de l'énergie harmonique (13), cela nous donne immédiatement :

$$\frac{1}{2}k_{\perp}\langle x^2 \rangle = \frac{1}{2}k_{\perp}\langle y^2 \rangle = \frac{1}{2}k_{\parallel}\langle z^2 \rangle = \frac{1}{2}k_B T, \quad (15)$$

soient les fluctuations carrées de position cherchées :

$$\langle x^2 \rangle = \langle y^2 \rangle = \frac{1}{k_{\perp}}k_B T = \frac{\ell}{F_r(\ell)}k_B T, \quad (16)$$

$$\langle z^2 \rangle = \frac{k_B T}{k_{\parallel}} = \frac{k_B T}{F'_r(\ell)}. \quad (17)$$

On trouve donc finalement

$$F_r(\ell) = \ell \frac{k_B T}{\langle x^2 \rangle}, \quad (18)$$

$$F'_r(\ell) = \frac{k_B T}{\langle z^2 \rangle}. \quad (19)$$

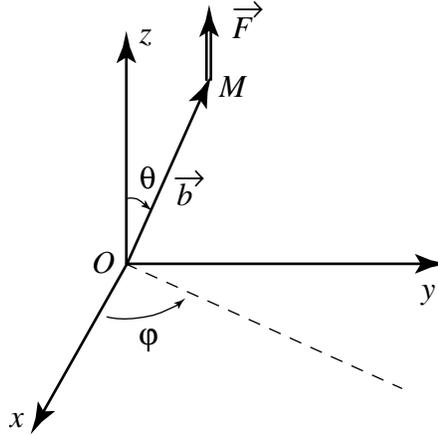


FIG. 9 – Coordonnées sphériques du bâtonnet.

En raison de la différence de constantes de raideur : $k_{\perp} < k_{\parallel}$, les fluctuations de position transverses dominent les fluctuations longitudinales $\langle x^2 \rangle = \langle y^2 \rangle > \langle z^2 \rangle$, comme on peut le voir sur la figure (7). On voit par exemple que les fluctuations $\sqrt{\langle x^2 \rangle}$ ou $\sqrt{\langle z^2 \rangle}$ sont respectivement de l'ordre de $2 \mu\text{m}$ et de moins d' $1 \mu\text{m}$ pour le deuxième nuage brownien à partir du bas. Ces fluctuations sont directement mesurables optiquement, ainsi que l'allongement ℓ , et par les équations (18) et (19) elles permettent une mesure directe fort ingénieuse de la force élastique $F_r(\ell)$ et de sa dérivée $F_r'(\ell)$.

Afin de comparer les résultats de mesures expérimentales de forces de traction sur l'ADN avec des prédictions théoriques, nous allons maintenant passer en revue un certain nombre de modèles de chaînes d'ADN, en allant du plus simple au plus compliqué. Le rendez-vous avec la physique expérimentale de l'ADN sera au bout du chemin !

[En première lecture, on pourra passer à l'issue de la section 3 directement à la section 5.]

3 Modèles simples de chaînes

3.1 Le bâtonnet rigide

On considère un bâtonnet rigide de longueur b , dont une extrémité est fixée à l'origine O , tandis que l'autre extrémité M ($\vec{OM} = \vec{b}$) est repérée en coordonnées sphériques par (b, θ, φ) (voir la figure 9). Soit $dP = P(\theta, \varphi) d\Omega$ la probabilité de trouver le bâtonnet dans l'angle solide $d\Omega = \sin \theta d\theta d\varphi$ dans la direction (θ, φ) . La densité de probabilité $P(\theta, \varphi)$ d'une telle configuration est évidemment uniforme par symétrie de rotation, et de valeur :

$$P(\theta, \varphi) = \frac{1}{4\pi}, \quad (20)$$

car $\int d\Omega = 4\pi$, et donc $\int dP = \int P(\theta, \varphi) d\Omega = 1$.

Sur l'extrémité du bâtonnet s'exerce une force \vec{F} dirigée selon l'axe Oz . L'énergie associée est alors simplement

$$W = -\vec{F} \cdot \vec{b} = -Fb \cos \theta.$$

La probabilité pour trouver le point M en un point donné (θ, φ) de la sphère, à $d\Omega$ près, est alors

$$dP_F = P_F(\theta, \varphi) d\Omega,$$

où la densité de probabilité P_F est proportionnelle au poids de Boltzmann $\exp(-\beta W) = \exp(\beta \vec{F} \cdot \vec{b})$, où $\beta = 1/k_B T$:

$$P_F(\theta, \varphi) = \frac{1}{Z} e^{\beta \vec{F} \cdot \vec{b}} = \frac{1}{Z} e^{\beta F b \cos \theta}. \quad (21)$$

La constante de normalisation Z n'est autre que la fonction de partition du bâtonnet dans le champ de force uniforme \vec{F} :

$$Z = \int d\Omega e^{-\beta W} = \int_0^{2\pi} d\varphi \int_0^\pi \sin \theta d\theta e^{\beta F b \cos \theta}. \quad (22)$$

On pose pour variable d'intégration $t = \cos \theta$, et l'on obtient en fonction de la variable $u = \beta F b$:

$$Z(u) = 2\pi \int_{-1}^1 dt e^{ut} = 4\pi \frac{\text{sh} u}{u}. \quad (23)$$

Pour $F = 0$, l'on a $Z(0) = 4\pi$ et l'on retrouve bien avec (21) la densité uniforme (20).

L'altitude moyenne $\langle z \rangle = b \langle \cos \theta \rangle$ peut se calculer comme

$$\langle \cos \theta \rangle = \int d\Omega P_F(\theta, \varphi) \cos \theta = \frac{1}{Z} \frac{1}{\beta b} \frac{\partial Z}{\partial F} = \frac{d \ln Z}{d u}(u), \quad (24)$$

et apparaît comme fonction de la variable sans dimensions $u = \beta F b$, soit :

$$\langle z \rangle = b \langle \cos \theta \rangle = b \mathcal{L}(u), \quad (25)$$

où \mathcal{L} est la fonction dite de Langevin :

$$\mathcal{L}(u) \equiv \coth u - \frac{1}{u}. \quad (26)$$

Tout ceci peut se résumer par la formule standard de dérivation de l'énergie libre :

$$\begin{aligned} \langle z \rangle = b \langle \cos \theta \rangle &= - \frac{\partial}{\partial F} \underbrace{\left\{ -\frac{1}{\beta} \ln Z(u) \right\}}_{\text{énergie libre}} \\ &= - \frac{\partial \mathcal{F}}{\partial F}. \end{aligned}$$

La courbe $\langle z \rangle = b \mathcal{L}(u)$ est une fonction croissante de u , qui se comporte linéairement en

$$\langle z \rangle \simeq bu/3 = b^2\beta F/3, \quad u = \beta Fb \rightarrow 0$$

à faible force, et tend vers la valeur constante b pour F grand (fig. 10). Pour deux températures différentes $T_1 > T_2$ on a ainsi, à F constant, $\mathcal{L}(u_1) < \mathcal{L}(u_2)$; l'effet de la température est de diminuer la réponse du système à une force extérieure en raison des fluctuations thermiques, et donc en particulier la pente à l'origine qui signe la réponse linéaire.

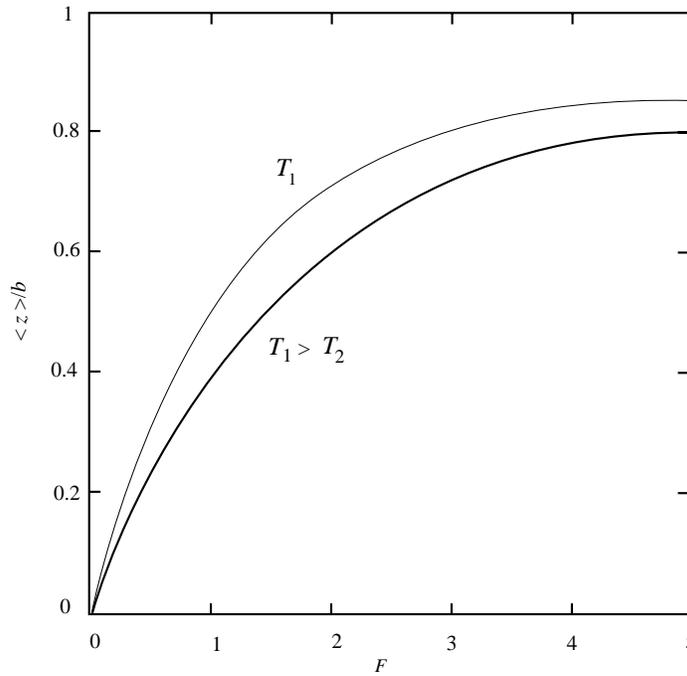


FIG. 10 – Altitude moyenne du bâtonnet, $\langle z \rangle = b \mathcal{L}(u)$ avec $u = Fb/k_B T$, pour deux températures différentes.

Calculons l'échelle typique à laquelle rapporter, à la température ordinaire, la force d'orientation d'une aiguille de longueur $b = 1$ cm, ou d'un court fragment d'ADN de longueur $b = 100$ nm. Il suffit de faire $u \sim 1$, soit $F \sim k_B T / b$, pour obtenir l'échelle typique cherchée. A la température ordinaire ($k_B T \simeq 4 \times 10^{-21}$ J), l'échelle typique pour une aiguille de longueur $b = 1$ cm est donc $F \sim 4 \times 10^{-19}$ N, et pour un court fragment d'ADN de longueur $b = 100$ nm, $F \sim 4 \times 10^{-2}$ pN. Ceci confirme que les fluctuations thermiques ont un effet significatif sur des objets nanométriques ou micrométriques, mais négligeable sur des objets macroscopiques.

On s'intéresse maintenant aux fluctuations thermiques de position de l'extrémité M , avec $\vec{OM} = (x, y, z)$.

Les fluctuations transverses $\langle x^2 + y^2 \rangle$ s'écrivent comme

$$\langle x^2 + y^2 \rangle = b^2 \int d\Omega P_F(\theta, \varphi) \sin^2 \theta, \quad (27)$$

$$= \frac{1}{Z} b^2 \int_0^{2\pi} d\varphi \int_0^\pi \sin^3 \theta d\theta e^{\beta F b \cos \theta}, \quad (28)$$

et peuvent se calculer directement par une moyenne similaire à (23) avec la variable $t = \cos \theta$. On peut aussi calculer ces fluctuations par complémentarité avec la fluctuation carrée $\langle z^2 \rangle$, puisque $x^2 + y^2 + z^2 \equiv b^2$, soit

$$\langle x^2 + y^2 \rangle = b^2 - \langle z^2 \rangle ; \quad (29)$$

une méthode similaire à (24) donne alors

$$\langle z^2 \rangle = b^2 \int d\Omega P_F(\theta, \varphi) \cos^2 \theta = b^2 \frac{1}{Z(u)} \frac{d^2 Z}{du^2}(u). \quad (30)$$

On en déduit :

$$\langle x^2 + y^2 \rangle = b^2 \left[1 - \frac{Z''(u)}{Z(u)} \right]. \quad (31)$$

La forme explicite $Z(u) = 4\pi u^{-1} \text{sh} u$ donne

$$\langle x^2 + y^2 \rangle = b^2 \frac{2}{u} \left(\coth u - \frac{1}{u} \right) = b^2 \frac{2}{u} \mathcal{L}(u) \cdot \frac{1}{u} \quad (32)$$

On en déduit séparément $\langle x^2 \rangle$ et $\langle y^2 \rangle$:

$$\langle x^2 \rangle = \langle y^2 \rangle = b^2 \frac{1}{u} \mathcal{L}(u). \quad (33)$$

Ce résultat est en accord avec la formule de fluctuations browniennes vue au dessus pour une chaîne sous traction :

$$\langle x^2 \rangle = \langle y^2 \rangle = k_B T \frac{\ell}{F}, \quad (34)$$

où ℓ est la taille de la chaîne projetée selon la direction Oz . La quantité qui représente l'élongation ℓ dans le cas du bâtonnet est l'altitude moyenne $\ell = \langle z \rangle$. Il suffit alors de rappeler le résultat (25) et la simple définition $k_B T / F = b / u$ pour retrouver avec (34) le résultat (33).

3.2 La chaîne à maillons indépendants

On considère maintenant une chaîne à maillons successifs *indépendants* $\vec{b}_i = b \vec{t}_i$, $i = 1, \dots, N$, tous de longueur b , et où les vecteurs \vec{t}_i sont des vecteurs tangents unitaires indépendants les uns des autres. La longueur cristallographique de la chaîne est donc $\ell_0 = Nb$. La position de l'extrémité M est repérée par

$$\vec{R} = \sum_{i=1}^N \vec{b}_i.$$

Le modèle est donc défini par la fonction de corrélation $\langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle = \delta_{ij}$.

Longueur de persistance

La longueur de persistance dans ce modèle est définie comme la projection du déplacement \vec{R} sur la direction du premier maillon :

$$\xi = \langle \vec{t}_1 \cdot \vec{R} \rangle = \langle \vec{t}_1 \cdot \sum_{i=1}^N \vec{b}_i \rangle = \sum_{i=1}^N b \langle \vec{t}_1 \cdot \vec{t}_i \rangle = b,$$

car, par indépendance des maillons successifs, $\langle \vec{t}_1 \cdot \vec{t}_i \rangle = \delta_{1i}$. Ce résultat très simple n'est pas surprenant : une chaîne à maillons indépendants ne peut évidemment être autocorrélée que sur la longueur b d'un maillon.

Taille moyenne

La taille moyenne $\langle R^2 \rangle_0$ de la chaîne en l'absence de force se calcule comme dans la partie du cours sur les marches aléatoires :

$$\langle R^2 \rangle_0 = \sum_{i,j=1}^N b^2 \langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle = \sum_{i,j=1}^N b^2 \delta_{ij} = Nb^2 . \quad (35)$$

Élongation

Sur M s'exerce maintenant la force \vec{F} dirigée selon Oz . On peut donner sans nouveau calcul l'élongation de la chaîne

$$\ell = \langle \vec{R} \cdot \vec{u}_z \rangle_F = \left\langle \sum_{i=1}^N \vec{b}_i \cdot \vec{u}_z \right\rangle_F,$$

où \vec{u}_z est le vecteur unitaire selon z . En effet, par indépendance des maillons \vec{b}_i , on peut écrire la fonction de partition comme :

$$Z_N(u) = [Z(u)]^N \quad (\text{indépendance des maillons}),$$

où $Z(u)$, $u = \beta F b$, est la fonction de partition (22,23) d'un seul maillon dans le champ de force. On trouve donc

$$\begin{aligned} \ell &= \frac{\partial}{\partial F} \left\{ \underbrace{-\frac{1}{\beta} \ln Z_N(u)}_{\text{énergie libre}} \right\} \\ &= -\frac{\partial \mathcal{F}_N}{\partial F} = N \langle z \rangle. \end{aligned}$$

Les ordonnées des maillons s'ajoutent donc simplement comme variables indépendantes et l'on peut utiliser directement le résultat (25) pour un maillon, soit $\langle \vec{b}_i \cdot \vec{u}_z \rangle = \langle z \rangle$, d'où :

$$\ell = N\langle z \rangle = Nb \mathcal{L}(u) = \ell_0 \mathcal{L}(u) , \quad (36)$$

avec $u = \beta Fb$ et $\ell_0 = Nb$ la longueur cristallographique.

En utilisant le comportement de la fonction $\mathcal{L}(u) = \coth u - 1/u \sim u/3$ pour u petit, et le résultat (35), on trouve le résultat à *petite force* :

$$\ell \simeq \frac{1}{3} \frac{F}{k_B T} \langle R^2 \rangle_0 , \quad (37)$$

ce qui n'est autre que le résultat vu au chapitre 4, equation (20), pour la chaîne gaussienne. Ce résultat de petite élongation est valable pour tout modèle de chaîne, flexible ou non, comme nous le verrons plus loin.

En utilisant le comportement asymptotique $\coth u \simeq 1 + 2 \exp(-2u)$ pour $u \rightarrow +\infty$, l'allongement (36) s'écrit dans la limite de *grandes forces*, à un terme exponentiellement petit près :

$$\frac{\ell}{\ell_0} \simeq 1 - \frac{1}{u} = 1 - \frac{k_B T}{Fb} . \quad (38)$$

On voit donc ici qu'il faut une force infinie pour lutter contre les fluctuations thermiques et parvenir à un allongement relatif égal à 1, c'est-à-dire pour que la chaîne librement jointe atteigne sa longueur cristallographique $\ell = \ell_0$.

Résumé

En résumé, pour le modèle de chaîne librement jointe :

Longueur de persistance :

$$\xi = b$$

Allongement relatif :

$$x = \frac{\ell}{\ell_0} = \mathcal{L}(u) \quad , \quad u = \beta Fb \quad \begin{cases} \mathcal{L}(u) = \coth u - 1/u \\ \mathcal{L}(u) \sim \frac{u}{3} \quad , \quad u \rightarrow 0 \\ \mathcal{L}(u) \sim 1 - 1/u \quad , \quad u \rightarrow +\infty \end{cases} \quad (39)$$

$$\beta Fb = \mathcal{L}^{-1}(x) \sim \begin{cases} 3x, & x \ll 1 \\ \frac{1}{1-x}, & x \rightarrow 1^- . \end{cases}$$

On verra que ce modèle est bon seulement pour de longues chaînes soumises à de faibles forces. C'est la raison pour introduire des modèles plus compliqués de chaînes semi-flexibles, dont le modèle continu dit « du ver », qui reproduit très bien l'ensemble des données expérimentales. Nous allons maintenant décrire ces modèles.

4 Modèles discrets de chaînes d'ADN semi-flexibles

4.1 Modèles de Kratky-Porod

Modèle de Kratky-Porod angulaire

Ce modèle est défini par la succession de N vecteurs $b\vec{t}_i$, $i = 1, \dots, N$, où les angles relatifs θ_i entre les vecteurs unitaires tangents \vec{t}_{i+1} et \vec{t}_i sont tous fixés et égaux $\theta_i = \theta, \forall i$:

$$\vec{t}_{i+1} \cdot \vec{t}_i = \cos \theta. \quad (40)$$

Chaque maillon est donc seulement libre de précesser autour de l'axe constitué par le précédent (fig. 11).

Corrélations angulaires. On veut calculer la fonction de corrélation angulaire $\langle \vec{t}_{i+n} \cdot \vec{t}_i \rangle$ entre

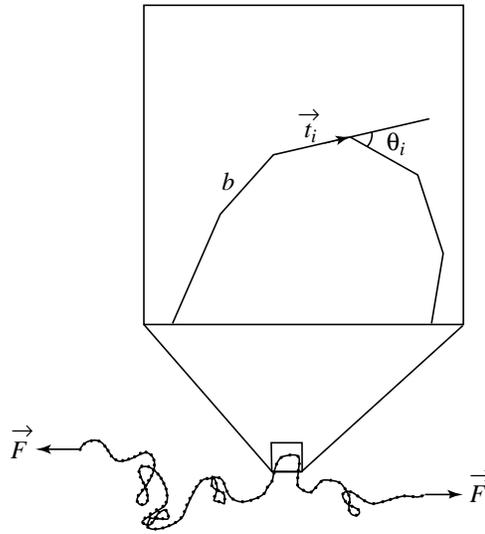


FIG. 11 – La chaîne de Kratky-Porod angulaire.

maillons à distance n le long de la chaîne. On décompose pour cela par récurrence le vecteur porté par le maillon $i+n$ comme

$$\vec{t}_{i+n} = \cos \theta \vec{t}_{i+n-1} + \vec{v},$$

où \vec{v} est dans un plan orthogonal à \vec{t}_{i+n-1} et en rotation libre dans ce plan. Par moyenne angulaire, la projection sur un vecteur quelconque est nulle, soit en particulier $\langle \vec{v} \cdot \vec{t}_i \rangle = 0$, d'où :

$$\langle \vec{t}_{i+n} \cdot \vec{t}_i \rangle = \cos \theta \langle \vec{t}_{i+n-1} \cdot \vec{t}_i \rangle = (\cos \theta)^n,$$

où l'on a complété la récurrence amorcée. On trouve donc une *décroissance exponentielle* des corrélations le long de la chaîne

$$\langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle = (\cos \theta)^{|i-j|}. \quad (41)$$

Modèle de Kratky-Porod avec rigidité de courbure

On considère le même modèle de maillons, cette fois librement articulés. La contrainte (40) est maintenant remplacée par le poids statistique $\exp\left\{-\frac{\mathcal{H}_{\text{KP}}}{k_B T}\right\}$, où l'énergie de courbure (discrète) s'écrit comme :

$$\mathcal{H}_{\text{KP}} = -\frac{B}{b} \sum_{i=1}^{N-1} \vec{t}_{i+1} \cdot \vec{t}_i, \quad (42)$$

avec B un coefficient positif.

Corrélations angulaires. Il est possible de calculer les corrélations entre directions \vec{t}_i et \vec{t}_j dans le modèle avec rigidité de courbure. Nous nous contenterons ici d'en donner le résultat :

$$\begin{cases} \langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle = g^{|i-j|} \\ g = \mathcal{L}(v) = \coth v - 1/v \\ v = \beta B/b. \end{cases} \quad (43)$$

On trouve donc la même décroissance exponentielle que pour la chaîne de Kratky-Porod angulaire, mais avec un facteur $g = \mathcal{L}(v)$ cette fois dépendant de la température et de la rigidité. Ce facteur $\mathcal{L}(v)$ est formellement la même fonction de Langevin que celle qui apparaît pour le bâtonnet dans un champ de force uniforme. La raison en est que dans le hamiltonien (42) chaque maillon \vec{t}_i peut être vu comme plongé dans le champ effectif $(B/b) \vec{t}_{i-1}$ créé par le maillon qui le précède, la récurrence s'amorçant avec les deux premiers maillons.

Formulation unifiée

Les deux modèles de Kratky-Porod ont donc formellement la même fonction de corrélation à décroissance exponentielle :

$$\langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle = g^{|i-j|}, \quad (44)$$

avec, dans le premier cas, $g = \cos \theta$, et dans le second $g = \mathcal{L}(\beta B/b)$.

Distance bout-à-bout

On définit un vecteur déplacement \vec{R} et sa moyenne carrée $\langle R^2 \rangle_0$ en l'absence de force extérieure par

$$\vec{R} = b \sum_{i=1}^N \vec{t}_i, \quad (45)$$

$$\langle R^2 \rangle_0 = b^2 \sum_{i,j=1}^N \langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle = b^2 \sum_{i,j=1}^N g^{|i-j|}. \quad (46)$$

La présence des corrélations angulaires $\langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle$ (44) rend le rayon carré moyen calculable :

$$\langle R^2 \rangle_0 = b^2 \left\{ \frac{2N}{1-g} + \frac{2}{1-g} g^{N+1} - 2g \frac{1}{(1-g)^2} (1-g^{N+1}) - N \right\}. \quad (47)$$

Longueurs de persistance

Dans ces modèles de Kratky-Porod, on peut définir la longueur de persistance de deux manières. Tout d'abord par la décroissance exponentielle de la fonction de corrélation (44)

$$\langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle = g^{|i-j|} \equiv e^{-b|i-j|/\xi}, \quad (48)$$

soit

$$\xi = -b/\ln g, \quad (g < 1). \quad (49)$$

Ensuite, on peut comme auparavant considérer la projection du vecteur déplacement \vec{R} sur la direction du premier maillon :

$$\xi' = \langle \vec{t}_1 \cdot \vec{R} \rangle = \langle \vec{t}_1 \cdot \sum_{i=1}^N b\vec{t}_i \rangle = b \sum_{i=1}^N g^{i-1} = b \frac{1-g^N}{1-g}.$$

Nous sommes essentiellement intéressés par la limite N grand, dans laquelle ξ' devient indépendant de N car $g < 1$:

$$\xi' = b \frac{1}{1-g}. \quad (50)$$

Énergie d'élongation

On place maintenant la chaîne de Kratky-Porod dans un champ de force uniforme $\vec{F} = F\vec{u}_z$ s'exerçant sur l'extrémité dans la direction Oz . L'énergie d'élongation associée est alors naturellement

$$W = -\vec{F} \cdot \vec{R} = -Fb \sum_{i=1}^N t_{iz}.$$

Il en résulte un poids statistique complet : $\exp\{-\beta\mathcal{H}_{\text{KP}}\} \exp(-\beta W)$.

Élongation

L'élongation moyenne *en présence d'une force* est définie comme auparavant par :

$$\ell = \langle \vec{R} \cdot \vec{u}_z \rangle_F = b \left\langle \sum_{i=1}^N t_{iz} \right\rangle_F,$$

où $t_{iz} = \vec{t}_i \cdot \vec{u}_z$. Ces moyennes en présence de force se calculent a priori comme intégrales multiples :

$$\ell = b \sum_{i=1}^N \langle t_{iz} \rangle_F = \sum_{i=1}^N \frac{\int d[\vec{t}_1] \cdots d[\vec{t}_N] t_{iz} \exp(-\beta \mathcal{H}_{\text{KP}} + \beta F b \sum_j t_{jz})}{\int d[\vec{t}_1] \cdots d[\vec{t}_N] \exp(-\beta \mathcal{H}_{\text{KP}} + \beta F b \sum_j t_{jz})}, \quad (51)$$

où $d[\vec{t}] = d\varphi \sin\theta d\theta$ représente les intégrales angulaires. Les calculs peuvent s'avérer compliqués, et ce n'est pas le but de ce cours que de les poursuivre en trop grand détail. Cependant, nous allons considérer deux situations idéales, celle des petites élongations et celle de la limite des chaînes continues.

Petites élongations

Nous nous intéressons ici au cas des petites forces. Nous allons trouver une relation simple, indépendante du modèle, entre l'allongement (la « réponse » du système) et la force appliquée. Partons de l'expression générale (51) et développons dans celle-ci les parties exponentielles qui dépendent de F au premier ordre en F . Nous obtenons simplement pour $F \rightarrow 0$:⁴

$$\ell = b \sum_{i=1}^N \langle t_{iz} \rangle_F = b \sum_{i=1}^N \left\langle t_{iz} \left[1 + \beta F b \sum_{j=1}^N t_{jz} + \dots \right] \right\rangle_0.$$

La première série de termes est identiquement nulle par moyenne angulaire ($\langle t_{iz} \rangle = 0$), d'où :

$$\ell = \sum_{i,j=1}^N \beta F b^2 \langle t_{iz} t_{jz} \rangle_0 = \frac{1}{3} \beta F b^2 \sum_{i,j=1}^N \langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle.$$

En utilisant (46) pour la distance carrée moyenne, on obtient

$$\ell = \frac{1}{3} \beta F \langle R^2 \rangle_0, \quad (F \rightarrow 0). \quad (52)$$

On voit en outre que la forme précise du hamiltonien considéré n'est nulle part intervenue. Le résultat est donc vrai pour tout modèle de chaîne et est *universel* ; c'est en fait une illustration de la théorie de la « réponse linéaire » : *À basse force, l'allongement est proportionnel à la force et à la taille carrée moyenne, et inversement proportionnel à la température.*

4.2 Limite continue du modèle de Kratky-Porod

Limite continue

On veut définir et prendre la limite continue des modèles de Kratky-Porod. Rappelons que pour ces modèles : $\langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle = g^{|i-j|}$, avec

⁴L'exponentielle de la fonction de partition en dénominateur de (51) ne donne que des termes d'ordre deux en F , car l'ordre un en F y est rendu identiquement nul par les moyennes angulaires.

$$\left\{ \begin{array}{l} g = \cos \theta \quad (\text{modèle à rotation libre}) \\ g = \mathcal{L}(v) = \coth v - 1/v, \quad v = \beta B/b \quad (\text{modèle à énergie de courbure}) \\ \mathcal{L}(v) \sim 1 - 1/v \quad (v \rightarrow +\infty) \end{array} \right. \quad (53)$$

La limite continue consiste à considérer un nombre tendant vers l'infini ($N \rightarrow +\infty$) de maillons infinitésimaux ($b \rightarrow 0$). On prend donc simultanément :

$$\left\{ \begin{array}{l} N \rightarrow +\infty \\ b \rightarrow 0 \end{array} \right. , \quad \text{à} \quad \left\{ \begin{array}{l} \ell_0 = Nb \\ \xi = \frac{b}{-\ln g} \\ \xi' = \frac{b}{1-g} \end{array} \right. \quad \text{fixés.}$$

On doit en effet prendre soin de garder les longueurs physiques ℓ_0 , ξ ou ξ' finies et fixées. Comme $b \rightarrow 0$, on en déduit que $g \rightarrow 1^-$, ce qui est confirmé par (53) pour $\theta \rightarrow 0$ ou $b \rightarrow 0$, $v \rightarrow +\infty$. On remarque alors que l'on a les équivalents pour $g \rightarrow 1^-$: $-\ln g = -\ln[1 - (1-g)] \sim 1-g$, d'où l'équivalence des deux longueurs de persistance

$$\xi \sim \xi', \quad (54)$$

dans cette limite continue. Dans le cas du modèle à rigidité de courbure, on a par (53) et pour $b \rightarrow 0$, $v \rightarrow +\infty$: $\xi \sim \xi' = b/[1 - \mathcal{L}(v)] \sim bv = \beta B$, soit le résultat physique important dans la limite continue :

$$\xi = \beta B. \quad (55)$$

Modèle continu équivalent

Nous allons remplacer le modèle de Kratky-Porod avec énergie de courbure par sa limite continue, arrivant ainsi au modèle dit « du ver », qui représente une courbe continue avec rigidité de courbure, donc semi-flexible.

Commençons par définir l'abscisse curviligne le long de la chaîne

$$\begin{aligned} s &\equiv s_i = bi, \quad 1 \leq i \leq N \\ 0 &\leq s \leq \ell_0 (= Nb, b \rightarrow 0, N \rightarrow +\infty). \end{aligned}$$

La notation s_i ou s pour l'abscisse curviligne est évidemment hybride et prépare le passage au continu. On pose de même

$$\vec{t}_i = \vec{t}(s_i) = \vec{t}(s).$$

D'où la fonction de corrélation (48)

$$\langle \vec{t}_i \cdot \vec{t}_j \rangle = \langle \vec{t}(s) \cdot \vec{t}(s') \rangle = e^{-|s-s'|/\xi}. \quad (56)$$

L'énergie totale de Kratky-Porod en présence de force est définie comme :

$$\mathcal{E}_{\text{KP}} \equiv \mathcal{H}_{\text{KP}} + W = -\frac{B}{b} \sum_{i=1}^N \vec{t}_{i+1} \cdot \vec{t}_i - Fb \sum_{i=1}^N t_{iz}. \quad (57)$$

On écrit alors le développement formel en puissances du petit paramètre b

$$\begin{aligned} \vec{t}_{i+1} &= \vec{t}(s_i + b) = \vec{t}(s + b) \\ &= \vec{t}(s) + b \frac{d\vec{t}}{ds}(s) + \frac{1}{2} b^2 \frac{d^2\vec{t}}{ds^2}(s) + \dots \end{aligned} \quad (58)$$

Utilisons alors la normalisation $|\vec{t}(s)|^2 = 1$, qui implique par dérivations successives :

$$\vec{t}(s) \cdot \dot{\vec{t}}(s) = 0 \text{ et } |\dot{\vec{t}}(s)|^2 + \vec{t}(s) \cdot \ddot{\vec{t}}(s) = 0, \quad (59)$$

pour en déduire l'écriture pseudo-continue du produit scalaire (58) de deux vecteurs tangents consécutifs :

$$\vec{t}_{i+1} \cdot \vec{t}_i = 1 - \frac{1}{2} b^2 \left[\frac{d\vec{t}}{ds}(s_i) \right]^2 + \dots$$

Il vient donc

$$\mathcal{E}_{\text{KP}} = -\frac{B}{b} N + \frac{1}{2} Bb \sum_{i=1}^N \left[\frac{d\vec{t}}{ds}(s_i) \right]^2 - Fb \sum_{i=1}^N t_{iz}. \quad (60)$$

On remplace alors les sommes de Riemann $b \sum_{i=1}^N \dots$ par les intégrales $\int_0^{\ell_0} ds \dots$. À une constante additive près,⁵ on peut donc définir l'énergie de Kratky-Porod (57) dans la limite continue comme $\mathcal{H} = \lim_{b \rightarrow 0} (\mathcal{E}_{\text{KP}} + B\ell_0/b^2)$, soit :

$$\mathcal{H} = \frac{B}{2} \int_0^{\ell_0} ds \left[\frac{d\vec{t}}{ds}(s) \right]^2 - \int_0^{\ell_0} ds \vec{t}(s) \cdot \vec{F}. \quad (61)$$

Comme il se devait, l'écriture continue ne contient plus la variable $b \rightarrow 0$. Ce hamiltonien continu définit le fameux « *modèle du ver* » (ou « *worm-like chain model* » en anglais), qui décrit précisément une chaîne continue semi-flexible soumise à une force extérieure. Rappelons que d'après (55) la longueur de persistance est ici

$$\xi = \beta B.$$

Ce « modèle du ver » est le modèle fiable auquel comparer les résultats expérimentaux de mesures de traction sur l'ADN. Auparavant, il nous faut nous familiariser un peu avec les calculs effectués le cadre de ce modèle continu.

⁵On note la présence dans (60) d'un terme d'énergie $-NB/b = -B\ell_0/b^2$ qui devient infini dans la limite continue. Ne dépendant pas de la conformation de la chaîne, il est sans effet physique et peut être supprimé par simple redéfinition du zéro d'énergie. En fait, ce terme provient de la définition (42) du modèle discret, qui aurait pu être écrite dès l'abord comme $(B/b) \sum_i (1 - \vec{t}_{i+1} \cdot \vec{t}_i)$, expression régulière pour $b \rightarrow 0$.

5 Le « modèle du ver »

5.1 Définitions

Hamiltonien de courbure

On se place donc dorénavant dans le cadre du modèle *continu* de chaîne semi-flexible, qui ne dépend que de la longueur de persistance ξ et de la longueur cristallographique ℓ_0 de la chaîne. La position d'un point générique d'abscisse curviligne s le long de la chaîne, $0 \leq s \leq \ell_0$, est $\vec{r}(s)$ dans l'espace à trois dimensions. Le vecteur tangent unitaire au point s est

$$\vec{t}(s) = \frac{d\vec{r}(s)}{ds}, \quad |\vec{t}(s)| = 1. \quad (62)$$

Le hamiltonien de courbure du modèle de chaîne semi-flexible, rapporté à l'énergie thermique $k_B T$, s'écrit :

$$\beta \mathcal{H}_0 = \frac{1}{k_B T} \mathcal{H}_0 = \frac{1}{2\xi} \int_0^{\ell_0} ds \left(\frac{d\vec{r}(s)}{ds} \right)^2. \quad (63)$$

Le vecteur \vec{R} joignant les extrémités $\vec{r}(0)$ et $\vec{r}(\ell_0)$ de la chaîne est donné par

$$\vec{R} = \vec{r}(\ell_0) - \vec{r}(0) = \int_0^{\ell_0} \vec{t}(s) ds. \quad (64)$$

La position de l'extrémité $s = 0$ est prise à l'origine O de l'espace, soit $\vec{r}(0) = \vec{0}$, tandis qu'à l'autre extrémité M : $\vec{OM} = \vec{R}$.

On rappelle que la fonction de corrélation angulaire des vecteurs tangents, en l'absence de force extérieure, est donnée par :

$$\langle \vec{t}(s) \cdot \vec{t}(s') \rangle_0 = \exp\left(-\frac{|s-s'|}{\xi}\right), \quad (65)$$

où ξ est la longueur de persistance de la chaîne, et où $\langle \dots \rangle_0$ représente une moyenne prise à force extérieure nulle.

Longueur de persistance

On définit une *seconde* longueur de persistance ξ' par la projection du vecteur bout-à-bout \vec{R} sur la direction initiale $\vec{t}(0)$: $\xi' = \langle \vec{t}(0) \cdot \vec{R} \rangle_0$. On a donc

$$\xi' = \langle \vec{t}(0) \cdot \vec{R} \rangle_0 = \langle \vec{t}(0) \cdot \int_0^{\ell_0} \vec{t}(s) ds \rangle_0. \quad (66)$$

En utilisant (65) :

$$\xi' = \int_0^{\ell_0} \langle \vec{t}(0) \cdot \vec{t}(s) \rangle_0 ds = \int_0^{\ell_0} \exp\left(-\frac{s}{\xi}\right) ds = \xi \left[1 - \exp\left(-\frac{\ell_0}{\xi}\right) \right]. \quad (67)$$

La limite pour $\ell_0/\xi \gg 1$ est : $\xi' = \xi$, ce qui correspond à une longue chaîne flexible, tandis que pour $\ell_0/\xi \ll 1$: $\xi' = \ell_0$, ce qui correspond à un bâtonnet rigide.

Distance carrée moyenne

On peut calculer la distance carrée moyenne $\langle R^2 \rangle_0$ dans le modèle du ver, simplement à partir de la double intégrale curviligne :

$$\begin{aligned} \langle R^2 \rangle_0 &= \int_0^{\ell_0} ds \int_0^{\ell_0} ds' \langle \vec{r}(s) \cdot \vec{r}(s') \rangle_0 \\ &= \int_0^{\ell_0} ds \int_0^{\ell_0} ds' \exp\left(-\frac{|s-s'|}{\xi}\right) \\ &= 2\xi\ell_0 - 2\xi^2 [1 - \exp(-\ell_0/\xi)] , \end{aligned} \quad (68)$$

après calcul de l'intégrale double.⁶ On distingue deux régimes asymptotiques, de courtes chaînes ou de longues chaînes, pour lesquelles on a respectivement :

$$\begin{aligned} \ell_0 \ll \xi, & \quad \langle R^2 \rangle_0 = \ell_0^2, \\ & \quad \text{bâtonnet rigide} \\ \ell_0 \gg \xi, & \quad \langle R^2 \rangle_0 = 2\xi\ell_0 . \\ & \quad \text{gaussien, brownien} \end{aligned}$$

Pour $\ell_0/\xi \ll 1$, on trouve en effet, en développant (68) au deuxième ordre en ℓ_0/ξ : $\langle R^2 \rangle_0 \simeq \ell_0^2$, ce qui correspond au cas du bâtonnet rigide vu en §3.1. Pour $\ell_0/\xi \gg 1$, $\langle R^2 \rangle_0 \simeq 2\xi\ell_0$. Pour une marche aléatoire de N pas de longueur b sur \mathbb{Z}^2 , $\ell_0 = Nb$ et $\langle R^2 \rangle_0 = Nb^2 = b\ell_0$, d'où ici $b = 2\xi$. Ce cas correspond aussi à celui de la chaîne à maillons indépendants (35) vu en §3.2. On en déduit que dans la limite $\ell_0 \gg \xi$ la taille moyenne d'une chaîne semi-flexible devient équivalente à celle d'une simple chaîne à maillons indépendants, de longueurs $b = 2\xi$, et dont la distribution devient gaussienne dans la limite d'un grand nombre de maillons. Cependant, cette équivalence cesse d'être vraie lorsque la chaîne est soumise à une (grande) force d'étirement.

Exemple numérique : longueur de persistance de l'ADN double brin : $\xi \simeq 53$ nm ;

longueur cristallographique : $\ell_0 \simeq 3,5$ μm ; $k_B T \simeq 4 \times 10^{-21}$ J.

On a alors $\ell_0/\xi \simeq 66$, ce qui rend les termes exponentiels négligeables. On trouve $\langle R^2 \rangle_0 \simeq 2\xi(\ell_0 - \xi) \simeq 36,5 \times 10^4$ nm², soit $\sqrt{\langle R^2 \rangle_0} \simeq 0,604$ μm . Si l'on utilise la formule asymptotique : $\langle R^2 \rangle_0 \simeq 2\xi\ell_0 \simeq 37,1 \times 10^4$ nm², soit $\sqrt{\langle R^2 \rangle_0} \simeq 0,609$ μm , avec une différence qui est en deçà des erreurs expérimentales.

⁶Pour évaluer cette distance carrée moyenne, on pouvait aussi revenir au résultat discret (47) et prendre sa limite continue. En effet, en raison des équations (48), (50) et (54), on a les équivalences suivantes :

$$Nb \rightarrow \ell_0, \quad \frac{b}{1-g} \rightarrow \xi, \quad g^N \rightarrow e^{-\ell_0/\xi},$$

d'où l'on tire directement le résultat pour (47) $\langle R^2 \rangle_0 = 2\ell_0\xi - 2\xi^2 [1 - e^{-\ell_0/\xi}]$.

Force extérieure

En présence d'une force extérieure \vec{F} s'exerçant sur l'extrémité M par l'intermédiaire d'une bille fixée en M , on doit rajouter à \mathcal{H}_0 le terme d'énergie potentielle $-\vec{F} \cdot \vec{R}$. Pour la force $\vec{F} = F\vec{u}_z$, parallèle à l'axe Oz de vecteur unitaire \vec{u}_z le hamiltonien complet devient donc :

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_0 - \vec{F} \cdot \vec{R} = \mathcal{H}_0 - F\ell = \mathcal{H}_0 - F \int_0^{\ell_0} ds t_z(s), \quad (69)$$

où l'élongation ℓ dans la direction Oz est :

$$\ell = \vec{u}_z \cdot \vec{R} = \int_0^{\ell_0} ds t_z(s). \quad (70)$$

5.2 Courbe force-élongation d'une chaîne continue semi-flexible

Analyse dimensionnelle

On a donc le hamiltonien

$$\frac{1}{k_B T} \mathcal{H} = \beta \mathcal{H} = \frac{1}{2} \xi \int_0^{\ell_0} ds \left(\frac{d\vec{r}(s)}{ds} \right)^2 - \beta F \int_0^{\ell_0} ds t_z(s). \quad (71)$$

Introduisons pour l'abscisse curviligne : $s = \ell_0 \sigma$, où σ est une variable sans dimension telle que $0 \leq \sigma \leq 1$. L'énergie de la chaîne continue (71), rapportée à $k_B T$, s'écrit alors simplement :

$$\beta \mathcal{H} = \frac{\xi}{2\ell_0} \int_0^1 d\sigma \left[\frac{d\vec{r}}{d\sigma}(\sigma) \right]^2 - \beta F \ell_0 \int_0^1 d\sigma \vec{r}(\sigma) \cdot \vec{u}_z, \quad (72)$$

où l'on a utilisé l'expression (55) de la longueur de persistance du modèle continu. $\beta \mathcal{H}$ ne dépend donc que de deux variables physiques sans dimensions, le rapport $\lambda = \ell_0/\xi$, qui caractérise la rigidité de la chaîne elle-même, et la variable $\beta F \ell_0$ qui caractérise la partie dépendante de la force. On peut de manière équivalente choisir les deux grandeurs sans dimensions :

$$y = \beta F \xi, \quad \lambda = \frac{\ell_0}{\xi}. \quad (73)$$

L'avantage est que l'on peut alors distinguer la première variable, $y = \beta F \xi$, comme *intensive*, alors que la seconde, λ , est *extensive* par rapport à la longueur ℓ_0 de la chaîne.

Pour des raisons purement dimensionnelles, l'allongement relatif s'écrit nécessairement comme une fonction de y et λ :

$$x = \frac{\ell}{\ell_0} = \mathcal{G} \left(\beta F \xi, \frac{\ell_0}{\xi} \right) = \mathcal{G}(y, \lambda). \quad (74)$$

Une vérification de cette assertion simple se trouve dans le résultat général (52) obtenu à petite force. À F petit, on a en effet la réponse linéaire (52) : $\ell = \frac{1}{3}\beta F \langle R^2 \rangle$, soit, d'après (68) :

$$\frac{\ell}{\ell_0} = \frac{2}{3}\beta F \xi \left[1 - \frac{\xi}{\ell_0} \left(1 - e^{-\ell_0/\xi} \right) \right], \quad \beta F \xi \rightarrow 0, \quad (75)$$

résultat où l'on observe bien la présence des deux variables réduites (73), soit

$$\frac{\ell}{\ell_0} = x = \mathcal{G}(y, \lambda) = \frac{2}{3}y \left[1 - \frac{1}{\lambda} \left(1 - e^{-\lambda} \right) \right], \quad y \rightarrow 0. \quad (76)$$

Limite de longue chaîne

Remarquons que l'allongement relatif ℓ/ℓ_0 est une variable intensive. Il est donc fort vraisemblable qu'il ait une limite finie universelle pour de très longues chaînes semi-flexibles, c'est-à-dire lorsque la variable extensive ℓ_0/ξ diverge, soit $\ell_0/\xi \rightarrow +\infty$, limite qui ne dépend alors que de la variable intensive $y = \beta F \xi$. On considère donc a priori cette limite de grande chaîne

$$x = \frac{\ell}{\ell_0} = \mathcal{G} \left(\beta F \xi, \frac{\ell_0}{\xi} \rightarrow +\infty \right) = \mathcal{G}(y, \lambda \rightarrow +\infty) \equiv \mathcal{G}(y), \quad (77)$$

où, par un léger abus de notation, on a gardé la même écriture pour la fonction \mathcal{G} . On a donc dans cette limite de longue chaîne, $\lambda = \ell_0/\xi \rightarrow +\infty$, l'allongement et sa fonction inverse

$$\begin{cases} x = \ell/\ell_0 = \mathcal{G}(\beta F \xi) = \mathcal{G}(y) \\ y = \beta F \xi = \mathcal{G}^{-1}(\ell/\ell_0) = \mathcal{G}^{-1}(x). \end{cases} \quad (78)$$

Déterminer ces fonctions et les comparer aux données expérimentales est maintenant notre priorité.

Comportements limites

Deux cas limites : ce sont respectivement les cas des petites et grandes forces d'étirement.

• À faible force d'élongation, et pour une longue chaîne, il suffit de prendre la limite $\lambda \rightarrow +\infty$ dans le résultat de réponse linéaire (75) et (76) :

$$\frac{\ell}{\ell_0} \sim \frac{2}{3}\beta F \xi \quad (\beta F \xi \ll 1), \quad (79)$$

soit

$$x = \mathcal{G}(y) \sim \frac{2}{3}y, \quad y = \mathcal{G}^{-1}(x) \sim \frac{3}{2}x, \quad (x \rightarrow 0). \quad (80)$$

On retrouve ici pour de petites élongations le même comportement que celui du modèle de la chaîne à maillons indépendants. En effet, la relation (79) est identique au résultat (39) pour des forces faibles, si l'on prend comme longueur de maillon élémentaire $b = 2\xi$. On a donc le résultat général suivant :

une chaîne semi-flexible de longueur de persistance ξ se comporte dans le régime de force $\beta F \xi \ll 1$ exactement comme une chaîne à maillons libres de longueurs $b = 2\xi$.

On remarque que la condition précitée est $F\xi \ll k_B T$, c'est-à-dire que les fluctuations thermiques dominent ce régime linéaire, ce qui explique que la chaîne, bien que semi-flexible, adopte des configurations aussi désordonnées que celles d'une marche aléatoire.

• À grande force d'élongation au contraire, $F\xi \gg k_B T$, et la chaîne va être très étirée, sa physique étant dominée par la rigidité de courbure. Le chaîne adopte alors une configuration quasi-rectiligne, modifiée par de petites fluctuations thermiques transverses. On peut calculer exactement dans ce régime la relation force-allongement dans le modèle du ver. Le calcul, un peu complexe, est présenté en annexe (§8). On trouve la relation simple :

$$\frac{\ell}{\ell_0} = 1 - \frac{1}{2\sqrt{\beta F \xi}} + \dots, \quad (\beta F \xi \gg 1), \quad (81)$$

soit

$$x = \mathcal{G}(y) \sim 1 - \frac{1}{2\sqrt{y}}, \quad y = \mathcal{G}^{-1}(x) \sim \frac{1}{4(1-x)^2}, \quad (x \rightarrow 1^-, y \rightarrow \infty). \quad (82)$$

On observe ici la différence essentielle entre modèles de chaînes semi-rigide et à maillons indépendants, car pour ce dernier le comportement à grande force est d'après (38)

$$\frac{\ell}{\ell_0} = 1 - \frac{1}{\beta F b} + \dots,$$

avec une loi de puissance différente.

Données numériques. On considère la même molécule d'ADN double brin qu'auparavant, caractérisée par les données : longueur de persistance expérimentale $\xi_{\text{ADN}} \simeq 53$ nm ; longueur cristallographique $\ell_0 \simeq 3,5$ μm . Pour F en pN, la formule asymptotique (81) donne $\frac{\ell}{\ell_0} = 1 - 0,5/\sqrt{13,25F} \simeq 0,5656, 0,8626$ et $0,9566$, respectivement pour $F = 10^{-1}, 1$ et 10 pN. On peut comparer ces résultats asymptotiques avec les résultats obtenus pour le modèle de chaîne à maillons indépendants pour $b = 2\xi_{\text{ADN}}$, soient respectivement $\frac{\ell}{\ell_0} = 1 - 1/(26,5F) \simeq 0,628, 0,962$ et $0,996$; on voit donc une différence marquée entre les deux modèles pour les grandes élongations.

Le calcul complet de la fonction \mathcal{G} ne peut se faire analytiquement à ce stade. On a recours alors, à fin de comparaison aux données expérimentales, à une formule d'*interpolation*

$$\begin{cases} \beta F \xi = y = \mathcal{G}^{-1}(x = \ell/\ell_0) \\ \mathcal{G}^{-1}(x) = x - \frac{1}{4} + \frac{1}{4(1-x)^2} + P(x) \\ P(x) = \sum_{i=2}^7 a_i x^i. \end{cases} \quad (83)$$

Cette formule reproduit à la fois le comportement (80) à petit x et le comportement (82) pour $x \rightarrow 1^-$. Les coefficients a_i , quant à eux, sont calculés numériquement à partir du modèle continu du ver.

5.3 Comparaison aux données expérimentales

Le modèle du ver et l'expérience

La courbe force/extension est très bien décrite par le modèle du ver, pour lequel on utilise la formule approchée très précise (83). Pour comparer aux mesures absolues de ℓ et F , il suffit alors de déterminer deux paramètres, la longueur cristallographique ℓ_0 et la longueur de persistance ξ . La première est connue exactement pour une molécule d'ADN donnée, et ξ est déterminé par ajustement aux données expérimentales. Pour la structure double brin standard ADN-B dans des conditions ioniques de 10 mM de tampon phosphate, ξ vaut environ 50 nm. Comme on le voit sur la figure 12, l'accord est très bon. En revanche, la comparaison au modèle de la chaîne à maillons libres monte clairement les limites de ce dernier modèle : celui-ci n'épouse fidèlement les données expérimentales qu'à très basse force, lorsque tous les modèles se confondent dans un comportement universel donné par la théorie de la réponse linéaire (Éqs. (37) (52) et (80)).

Rappelons que le rapport des raideurs longitudinale, k_{\parallel} , et transverse, k_{\perp} , d'une molécule d'ADN est donné par les équations (14)

$$\ell \frac{k_{\parallel}}{F} = \frac{k_{\parallel}}{k_{\perp}} = \frac{\ell}{F(\ell)} \frac{dF}{d\ell}(\ell), \quad (84)$$

où $F(\ell) \equiv F_r(\ell)$. Pour le modèle du ver, l'équation (78) donne alors le résultat simple

$$\frac{k_{\parallel}}{k_{\perp}} = \frac{x}{\mathcal{G}^{-1}(x)} \frac{d\mathcal{G}^{-1}}{dx}(x) = \frac{d \ln \mathcal{G}^{-1}}{d \ln x}(x), \quad (85)$$

où $x = \ell/\ell_0$ et où \mathcal{G}^{-1} est donné par (83).

On trouve en particulier à partir de (80) et (82) les équivalents :

$$\frac{k_{\parallel}}{k_{\perp}}(x) \sim \begin{cases} 1, & x \rightarrow 0 \\ \frac{2}{1-x}, & x \rightarrow 1^- \end{cases} \quad (86)$$

Là encore, l'accord expérimental est très bon, comme on le voit sur la figure *b* de la figure 12.

Notons enfin que si jamais deux molécules d'ADN relient la bille à la surface de verre, une situation qui peut tout à fait se produire expérimentalement, on obtient une courbe de raideur deux fois plus grande, un artefact facile à identifier.

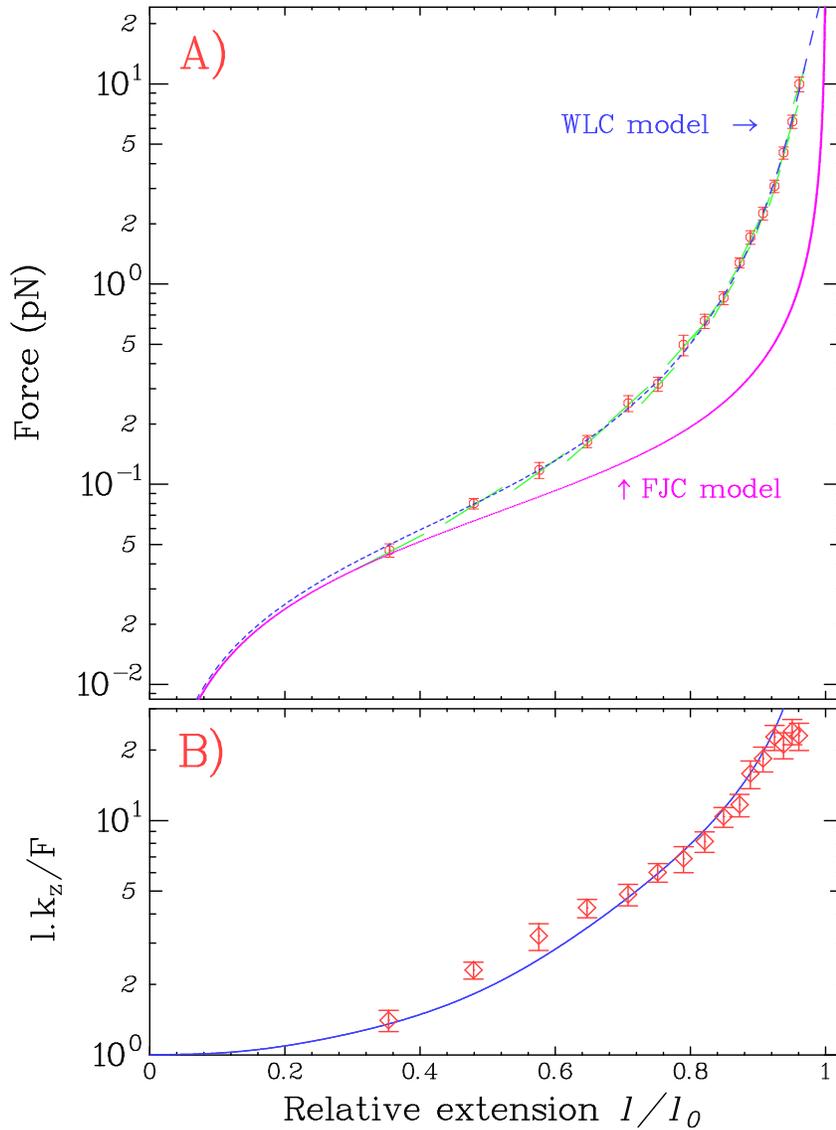


FIG. 12 – Comparaisons théorie-expérience (T. R. Strick et al., loc. cit.) a) Points expérimentaux force-extension relative d'une molécule d'ADN de phage- λ ($\ell_0 = 15,6 \mu\text{m}$), et courbes calculées pour le « modèle du ver » (WLC pour *Worm-Like Chain*) et pour le modèle à maillons indépendants ou « chaîne librement jointe » (FJC pour *Freely Jointed Chain*). Le modèle continu WLC reproduit joliment les données expérimentales pour un polymère de longueur de persistance $\xi = 51,3 \text{ nm}$. La courbe FJC est tracée pour une chaîne libre de même longueur de persistance. On voit qu'elle ne reproduit bien les résultats expérimentaux que pour de faibles forces et étirements. b) Tracé du rapport sans dimension (84) $l k_z / F \equiv l k_{\parallel} / F = k_{\parallel} / k_{\perp} = \frac{\ell}{F_r(\ell)} \frac{dF_r}{d\ell}(\ell)$, calculé pour le modèle du ver en (83) et (85), et comparaison aux points expérimentaux.

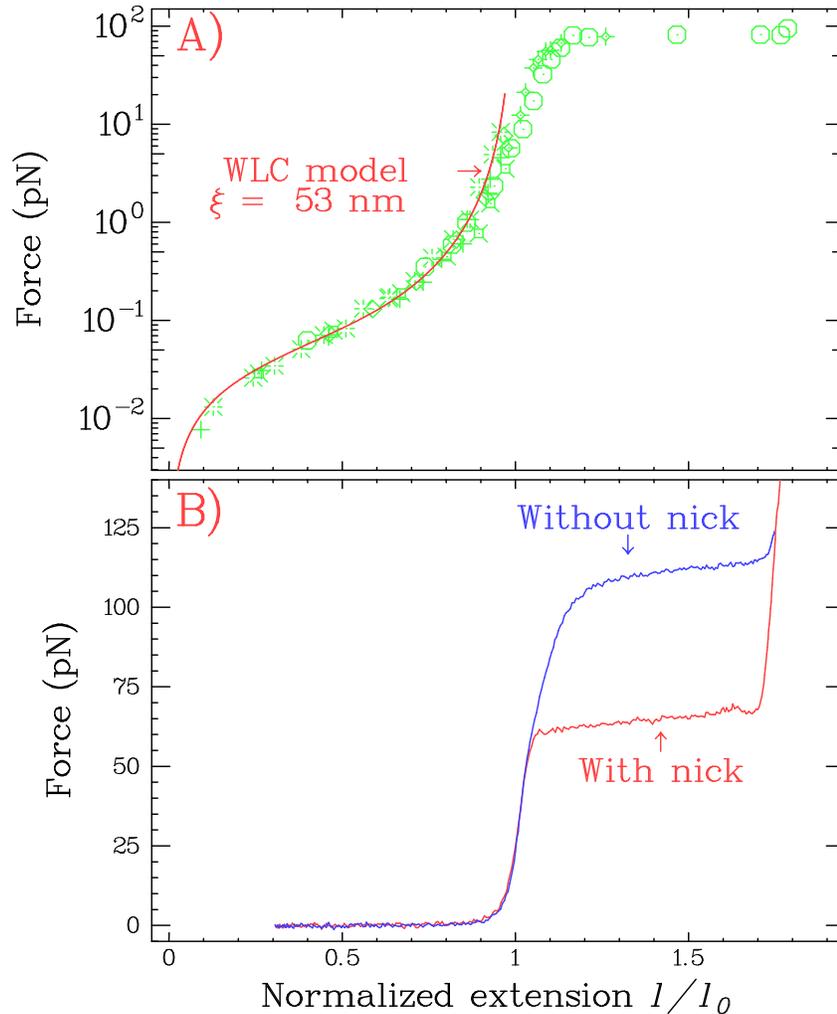


FIG. 13 – La transition *S* de « stretching » de l'ADN. a) Points expérimentaux force-extension relative d'une molécule d'ADN et courbe du « modèle du ver » (WLC), ajustée à une longueur de persistance $\xi = 53$ nm pour des forces inférieures à 5 pN. À plus haute force, la molécule commence par s'allonger légèrement, comme le ferait n'importe quel matériau élastique. Au dessus de 70 pN, la longueur s'accroît brutalement lorsqu'apparaît une nouvelle structure appelée ADN-S (« stretched ») (T. Strick, J.-F. Allemand, D. Bensimon, A. Bensimon et V. Croquette, *Science* **271**, 1835 (1996)). b) La même transition observée par déflexion d'une aiguille de verre par Léger et Chatenay sur une molécule double brin clivée (« With nick ») et une molécule double brin native.

La transition ADN-B → ADN-S

Lorsque la force de traction est augmentée au delà de 10 pN, les liaisons chimiques dans l'ADN se déforment tout d'abord légèrement, conduisant à une déformation encore élastique de la molécule (figure 13). Puis apparaît une transition brutale pour une force d'environ 70 pN, la molécule devenant quasiment deux fois plus longue. Cette transition correspond à l'apparition d'une nouvelle phase très déformée de l'ADN : l'ADN-S, (« S » pour « Stretched »), pour lequel deux structures théoriques possibles ont été proposées (figure 14). Dans ces structures, la position relative des paires de bases et du squelette phosphodiester sont très modifiées par rapport à celles rencontrées dans l'ADN-B.

Les courbes de force/allongement montrent clairement cette transition ADN-B → ADN-S pour un ADN double brin natif (figure 13). Le cas d'un ADN double brin clivé (« nicked » en anglais), c'est-à-dire dont l'un des brins a été coupé, est également montré. Pour celui-ci, la courbe est identique à celle de l'ADN double brin natif à basse force, car traction et élasticité restent transmises par les bases attachées aux rampes de la double hélice, même si l'une de ces dernières est coupée. À la transition « S », la position des bases dans l'ADN est soudain profondément modifiée, fragilisant la molécule et permettant une déformation beaucoup plus grande à force donnée que dans le cas de l'ADN double brin non clivé (figure 13).

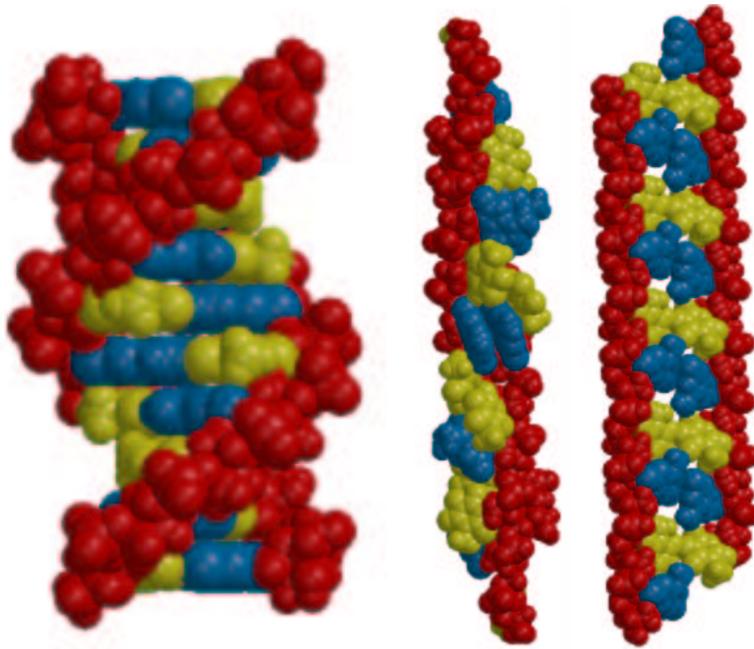


FIG. 14 – Structures possibles pour l'ADN-S étiré, obtenues par simulations numériques (Lebrun et Lavery, 1997). À gauche : forme ADN-B normale. Au milieu : lorsque la molécule est tirée par les extrémités 5', elle conserverait une structure en double hélice avec des bases inclinées. À droite : lorsque l'ADN est étiré par ses extrémités 3', la structure finale ressemblerait à une échelle (hélice complètement étirée) dont les barreaux sont les bases.

6 Dépliage de l'ARN et relations de fluctuations

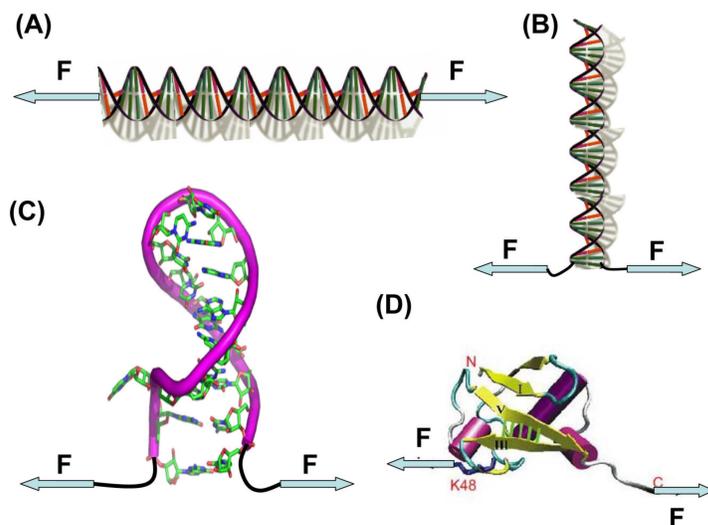


FIG. 15 – Diverses méthodes d'étirement de molécule unique. (A) Étirement de l'ADN ; (B) ouverture de l'ADN comme fermeture-éclair ; (C) dépliage mécanique de l'ARN ; (D) dépliage mécanique d'une protéine.

6.1 Traction sur l'ARN

L'ARN est une molécule essentielle en biochimie. Cette molécule joue le rôle d'intermédiaire biologique entre l'ADN, qui encode le génome, et les protéines qui exécutent les tâches spécialisées dans la cellule. Son importance biologique a motivé de nombreuses études par les méthodes de manipulations de molécules uniques (FIG. 15). Par rapport aux manipulations de molécules d'ADN, celles de l'ARN présentent des difficultés supplémentaires considérables. Non seulement l'ARN nécessite une construction moléculaire plus élaborée pour pouvoir le saisir par ses extrémités, mais c'est aussi une molécule très sensible à son environnement, et qui se dégrade facilement. Les domaines créés après dépliage ont en outre des extensions spatiales de l'ordre de quelques dizaines de nanomètres seulement, ce qui requiert des mesures plus précises, faites généralement avec des pinces optiques.

C. Bustamante, I. Tinoco, J. Liphard et leurs équipes à Berkeley ont récemment ainsi tiré sur des molécules d'ARN et étudié leur dépliage à l'aide de pinces optiques.⁷ Les poignées sont constituées de complexes hybrides ADN/ARN fusionnés aux extrémités d'une petite molécule d'ARN dite « P5abc » (FIG. 16).

⁷J. Liphardt *et al.*, *Science* **292**, 733 (2001); **296**, 1832 (2002). Voir aussi : C. Bustamante, J. Liphardt et F. Ritort, *The nonequilibrium thermodynamics of small systems*, *Physics Today* **58**, pp. 43-48 (2005).

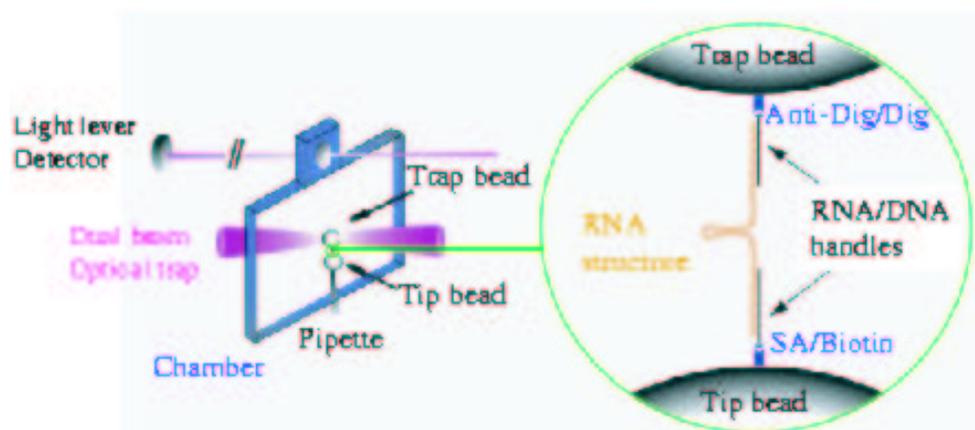


FIG. 16 – Schéma expérimental d'expériences de traction sur l'ARN. Le jeu de construction moléculaire est constitué d'une molécule d'ARN attachée par ses extrémités à deux poignées hybrides ARN/ADN (afin d'éviter toute formation de structure secondaire de repliement dans les poignées). Un double faisceau laser piège l'une des billes transparentes, tandis que l'autre est fixée par succion à l'aide d'une pipette. Le déplacement du cadre mobile et sa mesure permettent de repérer l'extension du système sous étirement.

6.2 Dépliage stochastique de l'ARN et hystérésis

Lorsque l'on tire sur ce jeu de construction moléculaire, la courbe force-extension commence par reproduire la forme habituelle de la courbe d'extension d'une chaîne semi-flexible, ici celle des poignées, jusqu'au moment où la molécule d'ARN se déplie, entraînant un saut dans les coordonnées marquant la force et l'extension. Des effets dynamiques très intéressants liés au taux de traction apparaissent alors pour ces petites molécules d'ARN repliées en deux épingle à cheveux. Lorsque le taux de traction, mesuré en pN/s, est bas, la courbe force-extension suit une trajectoire réversible, et marque un dépliage à une valeur de la force critique reproductible. En revanche, lorsque le taux est élevé, des effets d'hystérésis et de fluctuations stochastiques dans la valeur de la force d'ouverture de l'ARN apparaissent. Typiquement, la valeur moyenne de cette force augmente avec le taux de traction. Des courbes de dépliage caractéristiques sont montrées en FIG. 17, avec les effets d'hystérésis marqués lors du repliement de la molécule d'ARN, en relation avec la stochasticité des forces d'ouverture et de fermeture.

Des expériences encore plus précises ont été menées depuis sur d'autres molécules d'ARN, qui ont permis de raffiner les distributions de forces stochastiques mises en jeu. Des résultats récents sur un ARN en épingle à cheveux simple sont montrés en FIG. 18 (A, B), où les distributions de forces de dépliage ou de repliement sont mesurées pour divers taux de montée en charge. Ces distributions, bien qu'entachées d'une certaine erreur expérimentale, sont plutôt de type gaussien dans le cas de l'ouverture de la petite molécule d'ARN en « hairpin ».

D'autres expériences récentes sur le dépliage de *protéines uniques* par micromanipulation par pinces optiques et leurs résultats sont montrés en FIG. 18 (C, D). Là encore, un phénomène d'hystérésis marqué se manifeste entre les phases de dépliage et de repliement.

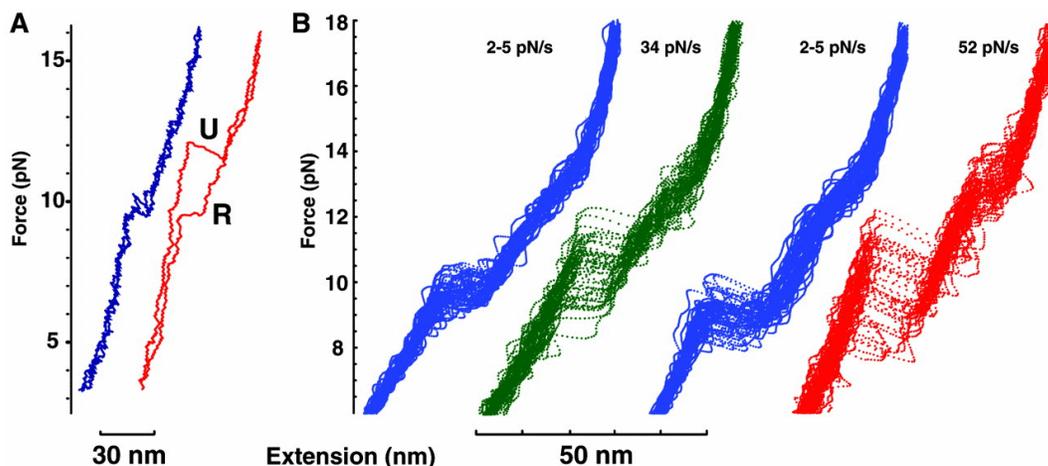


FIG. 17 – (En couleur en ligne) Courbes de traction hors-équilibre d'une molécule d'ARN *P5abc* à différents taux de traction, en présence d'une solution tampon EDTA 10mM (sans cations divalents de magnésium). A) Trajectoire réversible à la « vitesse » de 2-5 pN/s (à gauche), et trajectoire irréversible à 52 pN/s. On observe un phénomène d'hystérésis lors du repliement (courbe du bas marquée R) par rapport au dépliement (U). B) Courbes de dépliement hors-équilibre pour deux vitesses, 34 pN/s (deuxième à gauche, vert) et 52 pN/s (quatrième à droite, rouge), comparées à des courbes de traction proches de l'équilibre à un taux de 2-5 pN/s (première et troisième courbes, bleues), avec une quarantaine de courbes superposées par expérience. [Figure tirée de J. Liphardt *et al.*, Science **296**, 1832 (2002)].

6.3 Relations de fluctuations : égalité de Jarzynski (1997)

Ces expériences, outre leur intérêt pour l'analyse du paysage énergétique des interactions dans les structures secondaires de l'ARN, ont aussi permis des tests spectaculaires de relations thermodynamiques générales obtenues récemment (1993-1999) en physique statistique hors-équilibre. Ces relations, appelées génériquement *relations de fluctuations*, concernent la distribution du travail dissipé lors d'un processus irréversible.

Irréversibilité et dissipation

Rappelons tout d'abord les résultats élémentaires sur les processus réversibles ou irréversibles obtenus dans le cadre de la thermodynamique. Le *Premier Principe* de la thermodynamique assure que l'énergie se conserve lors des interactions ou des échanges thermodynamiques, et que la variation ΔE d'énergie interne E d'un système provient à la fois du travail fourni W à celui-ci [par modification de ses niveaux d'énergie] et de la chaleur fournie ΔQ [par modification des populations des mêmes niveaux d'énergie], selon l'équation bien connue

$$\Delta E = W + \Delta Q. \quad (87)$$

Dans une transformation générale, une partie du travail fourni au système est perdue sous forme de chaleur dissipée dans l'environnement. Ce phénomène est semi-quantifié par l'énoncé du

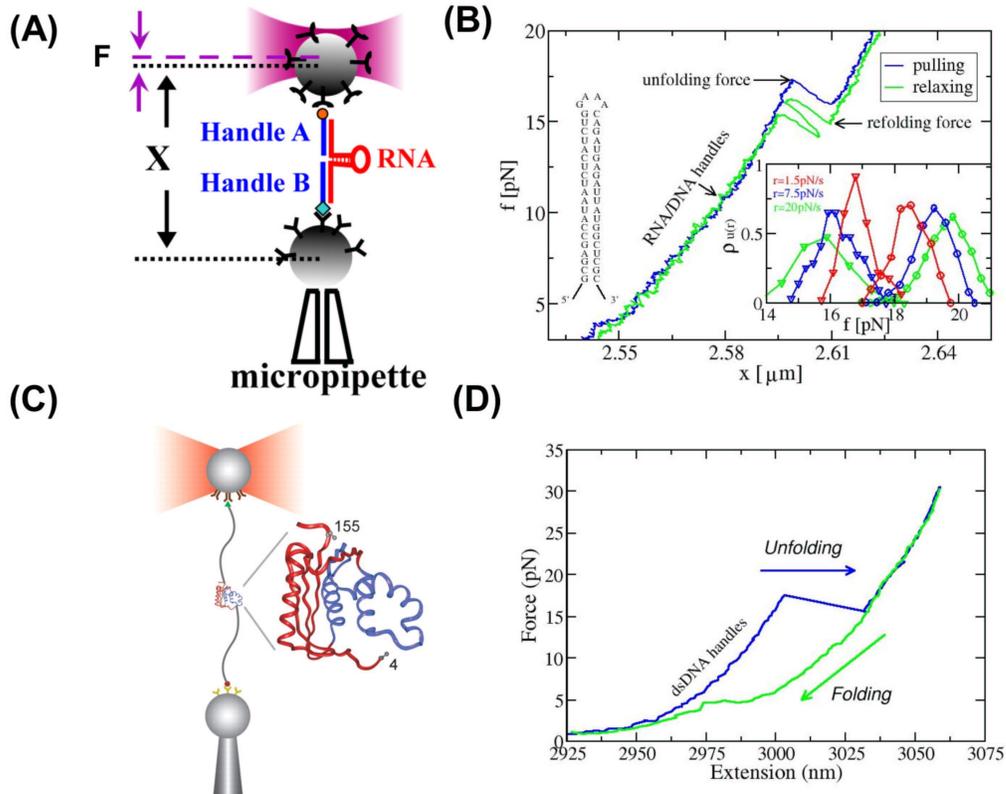


FIG. 18 – (En couleur en ligne) Dépliection mécanique de molécules d'ARN (A, B) et de protéines (C, D) avec des pinces optiques. (A) Dispositif expérimental pour la traction sur l'ARN. (B) Cycle de traction pour un ARN en épingle à cheveux (« hairpin »), où la force est d'abord augmentée puis diminuée à un même taux de 3 pN/s, les courbes bleue et verte représentant respectivement les processus de traction et de relaxation. Les flèches indiquent les forces de dépliection et de repliection, qui correspondent aux *premiers* événements de dépliection et de repliection. La première partie de la courbe de force-élongation correspond à l'étirement des poignées hybrides ARN-ADN. Encadré : distribution des forces de dépliection (cercles) ou de repliection (triangles) pour trois vitesses de traction différentes. Nombres de tractions respectifs : 129, 385 et 703 pour des taux $r = 1, 5; 7, 5; 20$ pN/s (en rouge, bleu et vert). (C) Dispositif équivalent pour les protéines. (D) Courbe force-élongation lors de la traction sur la protéine RNase H. Figure (B) tirée de M. Manosas, D. Collin et F. Ritort, *Phys. Rev. Lett.* **96**, 218301 (2006) ; figures (C, D) tirées de C. Cecconi *et al.*, *Science* **309**, 2057 (2005).

Second Principe de la thermodynamique. Sous la forme donnée par Clausius (1865), celui-ci stipule que lors d'une transformation thermodynamique générale d'un système en contact avec un thermostat à la température T , la chaleur ΔQ fournie au système est inférieure ou égale à la chaleur $T\Delta S$ qui serait fournie lors d'une transformation réversible. Cette dernière est donnée par la variation ΔS de la fonction d'état *entropie* S du système. Cette variation et celle de l'entropie du thermostat, $\Delta S_{\text{th}} = -\Delta Q/T$, doivent en effet être telles que $\Delta S + \Delta S_{\text{th}} \geq 0$ (second principe), d'où l'inégalité thermodynamique

$$\Delta Q \leq T\Delta S. \quad (88)$$

La quantité de chaleur perdue lors du processus correspond au travail dissipé W_{diss} . Celui-ci est donc donné par la différence entre la quantité maximale de chaleur $T\Delta S$ qui pourrait être fournie au système et la quantité ΔQ en fait fournie, soit :

$$W_{\text{diss}} = T\Delta S - \Delta Q \quad \text{avec} \quad W_{\text{diss}} \geq 0. \quad (89)$$

Une autre manière de formuler ce principe l'est en terme d'énergie libre F de Helmholtz, souvent rencontrée, et qui s'écrit ici sous la forme thermodynamique simple

$$F = E - TS.$$

Le premier principe (87) s'écrit alors

$$\Delta F = \Delta E - T\Delta S = \Delta Q + W - T\Delta S = W - W_{\text{diss}} = W_{\text{rev}}, \quad (90)$$

où $W_{\text{rev}} = \Delta F$, travail fourni lors d'une transformation *réversible*, est par définition égal à la variation d'énergie libre du système, d'où cette dernière appellation. Le second principe (89) s'écrit alors sous la forme équivalente

$$W_{\text{diss}} = W - \Delta F \quad \text{avec} \quad W_{\text{diss}} \geq 0. \quad (91)$$

En fait, le second principe soulève des paradoxes bien connus qui ont engendré de nombreuses discussions dès le XIX^{ème} siècle. En effet, la mécanique hamiltonienne est parfaitement réversible microscopiquement et ne peut a priori engendrer à elle seule de mécanisme de dissipation qui favorise un signe donné du travail W_{diss} comme en (91) (paradoxe de Loschmidt). Par ailleurs, il existe des temps de récurrence, certes très grands, dits de Poincaré, tels qu'un système hamiltonien de taille finie repasse arbitrairement près d'un état antérieur, ce qui a priori indique que des processus tels que $W_{\text{diss}} < 0$ devraient aussi se produire (paradoxe de Zermelo). La solution habituellement donnée à ces paradoxes est que la validité stricto sensu du second principe provient d'un processus de *limite thermodynamique* où la taille du système doit être prise comme infiniment grande. Pour des systèmes de taille finie, des fluctuations dans les valeurs du travail et de la chaleur échangés vont nécessairement apparaître et le second principe devrait alors acquérir un sens statistique. Cette vision intuitive était déjà celle de Boltzmann et fut corroborée par les premiers résultats précis sur des ensembles de particules en diffusion, obtenus par Marian von Smoluchowski en 1914-16.

Aujourd'hui, des résultats profonds récents sur les processus hors d'équilibre, connus sous l'appellation générique de « relations de fluctuations », permettent de quantifier les violations

transitoires du second principe pour des systèmes de taille finie, et de montrer le sens *purement statistique* du second principe, en accord complet avec les intuitions de Boltzmann et les résultats de Smoluchowski. Les premiers noms associés furent ceux d'Evans, Cohen et Morris en 1993, suivis par ceux de Gallavotti et Cohen, et Evans et Searles, qui s'intéressaient au taux de production d'entropie dans des systèmes hors d'équilibre mais *stationnaires*. La généralisation au cas des systèmes hors d'équilibre en *régime transitoire quelconque*, et que nous allons maintenant décrire, vint avec Chris Jarzynski en 1997, puis Gavin Crooks en 1999.

Distribution du travail dissipé et relation de Jarzynski

Considérons alors un protocole expérimental, où l'on fait varier en fonction du temps t un certain paramètre externe $\lambda(t)$ de contrôle d'un système statistique. Le système est en contact avec un thermostat à la température fixe T . On appelle A l'état d'équilibre thermodynamique initial pour la valeur initiale du paramètre $\lambda(0)$ et B l'état final d'équilibre correspondant à la valeur finale $\lambda(t_f)$ du paramètre. Il faut noter que le processus pouvant a priori être irréversible, cet état d'équilibre B peut ne pas être encore atteint au bout du temps t_f , mais l'être seulement plus tard, après relaxation thermique du système vers l'équilibre à la température fixe T . Cet état B d'équilibre est simplement défini de manière unique par la valeur $\lambda(t_f)$ du paramètre de contrôle et la température T .

Différents processus stochastiques entrent en jeu. Tout d'abord, le système étant initialement distribué selon une distribution canonique d'équilibre, même sous une évolution dynamique déterministe, et en présence du protocole donné $\{\lambda(t), 0 \leq t \leq t_f\}$, il atteindra à la fin du processus une distribution variée d'états correspondant aux différents états initiaux. Par ailleurs, lorsque le système est en contact avec le thermostat, et si par exemple le bain thermique est constitué d'une solution liquide comme dans les expériences sur l'ARN, les fluctuations thermiques traduites par le mouvement brownien des divers éléments créeront à l'évidence un environnement stochastique.

Pour décrire alors l'effet des différentes trajectoires suivies par le système, il est donc naturel de considérer le *travail fluctuant* W fourni au système (qui sera mesurable expérimentalement, contrairement, en général, à la chaleur échangée), et d'introduire la distribution de probabilité $P(W)$ associée. Cette distribution pourra être déterminée expérimentalement en répétant l'opération un grand nombre de fois, et toujours en présence du même protocole expérimental $\{\lambda(t), 0 \leq t \leq t_f\}$, et à la même température T .

C. Jarzynski a démontré en 1997 l'égalité très générale suivante

$$\overline{\exp\left(-\frac{W}{k_B T}\right)} = \int_{-\infty}^{\infty} dW P(W) \exp\left(-\frac{W}{k_B T}\right) = \exp\left(-\frac{\Delta F}{k_B T}\right), \quad (92)$$

où le symbole $\overline{(\dots)}$ représente la moyenne sur un très grand nombre (infini) de trajectoires stochastiques du système, toujours avec le même protocole et à la même température T . Dans cette égalité (92), la variation d'énergie libre ΔF est la variation d'énergie libre $\Delta F = F_B - F_A$ entre l'état d'équilibre initial A correspondant aux valeurs $\{\lambda(0), T\}$ et l'état d'équilibre final B correspondant à $\{\lambda(t_f), T\}$.

En utilisant la simple relation (91), $W_{\text{diss}} = W - \Delta F$, on peut aussi réécrire cette égalité pour la distribution $P_{\text{diss}}(W_{\text{diss}}) \equiv P(W = W_{\text{diss}} + \Delta F)$ du *travail dissipé*, avec cette fois la moyenne exponentielle

$$\overline{\exp\left(-\frac{W_{\text{diss}}}{k_B T}\right)} = \int_{-\infty}^{\infty} dW_{\text{diss}} P_{\text{diss}}(W_{\text{diss}}) \exp\left(-\frac{W_{\text{diss}}}{k_B T}\right) = 1. \quad (93)$$

Le résultat de la moyenne exponentielle du travail (92) ou (93) est tout à fait remarquable : il s'applique à tout système initialement à l'équilibre thermodynamique, et tiré hors de celui-ci par l'action d'un protocole identique de forces extérieures. Il fut tout d'abord obtenu dans le cadre de la mécanique classique déterministe, pour un système hamiltonien en contact avec un thermostat de température T . Il est la traduction pour un tel système en contact avec un thermostat, de la *réversibilité des équations de la dynamique hamiltonienne au niveau microscopique*.

Il se généralise sans difficulté à d'autres types de dynamiques dites stochastiques, telle la dynamique dite *de Markov*, où les probabilités de transition $\mathcal{W}_\lambda(C \rightarrow C')$ d'une configuration C à une autre C' , d'énergies respectives $E_\lambda(C)$ et $E_\lambda(C')$ pour chaque valeur donnée du paramètre de protocole λ , obéissent à tout instant à la loi dite du bilan détaillé :

$$\frac{\mathcal{W}_\lambda(C \rightarrow C')}{\mathcal{W}_\lambda(C' \rightarrow C)} = \frac{\mathcal{P}_\lambda^{\text{éq.}}(C')}{\mathcal{P}_\lambda^{\text{éq.}}(C)} = \exp\{-\beta [E_\lambda(C') - E_\lambda(C)]\}, \quad (94)$$

où les probabilités d'occupation à l'équilibre canonique $\mathcal{P}_\lambda^{\text{éq.}}(C)$ sont prises comme proportionnelles aux exponentielles de Boltzmann-Gibbs correspondantes, en $\exp\{-\beta [E_\lambda(C)]\}$. Cette loi du bilan détaillé assure que le système atteigne un état stationnaire peuplé en accord avec la statistique de Boltzmann, et elle est, là encore, la manifestation de la réversibilité d'un processus markovien au niveau microscopique. Le cas hamiltonien déterministe précédent correspond à des trajectoires telles que $\mathcal{W}_\lambda(C \rightarrow C') \neq 0$ pour les seules trajectoires à énergie constante, $E_\lambda(C) = E_\lambda(C')$, dont la réversibilité correspond alors à (94) avec $\mathcal{W}_\lambda(C \rightarrow C') = \mathcal{W}_\lambda(C' \rightarrow C)$. Enfin, la validité de l'égalité de Jarzynski a pu être établie en particulier pour les équations dynamiques de Langevin, en présence du bruit blanc décrivant des processus browniens.

Violations transitoires du second principe

L'égalité de Jarzynski permet tout d'abord de démontrer la validité du second principe, mais *en moyenne* seulement. Celle-ci résulte simplement de la propriété de *convexité* de la fonction exponentielle : $\exp(\bar{x}) \leq \overline{\exp x}$, valable pour toute moyenne sur une variable réelle x , et donc aussi pour $-x$, soit $\exp(-\bar{x}) \leq \overline{\exp(-x)}$, ce qui donne dans le cas de l'identité (93)

$$\exp\left(-\frac{\overline{W_{\text{diss}}}}{k_B T}\right) \leq \overline{\exp\left(-\frac{W_{\text{diss}}}{k_B T}\right)} = 1. \quad (95)$$

d'où le fameux résultat attendu

$$0 \leq \overline{W_{\text{diss}}}.$$

Un aspect important de l'égalité de Jarzynski est qu'elle permet de quantifier les violations transitoires du second principe, c'est-à-dire la fraction des trajectoires telles que le travail dissipé soit négatif, $W_{\text{diss}} < 0$. La moyenne (93) ne peut en effet être égale à 1 que si de telles trajectoires existent. Il en résulte que la distribution de travail dissipé, $P(W_{\text{diss}})$,⁸ a nécessairement la forme représentée en FIG. 19, où les événements avec $W_{\text{diss}} < 0$ ont une *probabilité strictement non-nulle* de se produire.

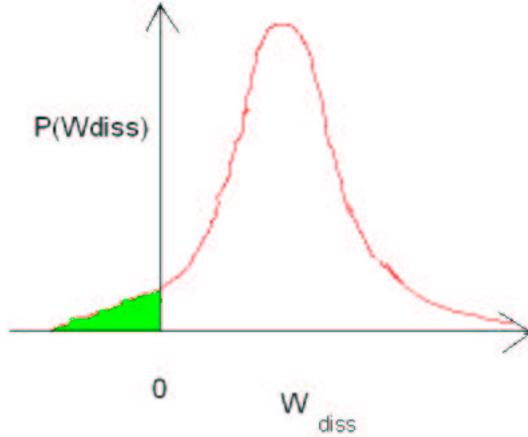


FIG. 19 – Distribution de probabilité caractéristique du travail dissipé W_{diss} lors d'une transformation irréversible entre deux états, obtenue par la variation d'un paramètre de contrôle, et en présence d'un bain thermique. En raison de la relation de Jarzynski, il existe nécessairement une probabilité $P(W_{\text{diss}} < 0)$ *non-nulle* d'observer des événements avec $W_{\text{diss}} < 0$, qui caractérisent une évolution en sens inverse du second principe.

Les violations transitoires du second principe disparaissent rapidement lorsque la valeur moyenne du travail dissipé augmente, et donc en particulier lorsque la taille du système augmente, devenant *inobservables dans la limite thermodynamique*. À nouveau, ceci peut se comprendre grâce au résultat de Jarzynski. Nous pouvons en effet réécrire (93) comme

$$1 = \overline{\exp\left(-\frac{W_{\text{diss}}}{k_B T}\right)} = p_- \left[\overline{\exp\left(-\frac{W_{\text{diss}}}{k_B T}\right)} \right]_- + p_+ \left[\overline{\exp\left(-\frac{W_{\text{diss}}}{k_B T}\right)} \right]_+, \quad (96)$$

où p_- , p_+ sont les probabilités d'observer une trajectoire avec $W_{\text{diss}} < 0$ ou $W_{\text{diss}} \geq 0$, respectivement, de sorte que $p_- + p_+ = 1$. De même, les crochets $[\dots]_-$ ou $[\dots]_+$ représentent les moyennes stochastiques restreintes aux trajectoires avec $W_{\text{diss}} < 0$ ou $W_{\text{diss}} \geq 0$, respectivement. Dans la figure 19, p_- et p_+ correspondent aux aires sous la courbe situées respectivement à gauche et à droite de l'origine.

⁸Dorénavant, nous pouvons omettre sans risque de confusion l'indice redondant dans $P_{\text{diss}}(W_{\text{diss}}) \equiv P(W_{\text{diss}})$, la variable indiquant clairement de quelle distribution il s'agit. Celle-ci est en effet à distinguer de la distribution *translatée* $P(W)$ du travail total fourni $W = W_{\text{diss}} + \Delta F$, qui réinterviendra plus loin.

Il est alors instructif de considérer comment les diverses trajectoires stochastiques contribuent à la moyenne (96), faite de quatre termes ou facteurs tous positifs dont la combinaison doit rester égale à 1. La valeur du travail dissipé W_{diss} augmente en effet avec la taille N du système, le travail étant une quantité extensive. Il en résulte alors pour les trajectoires (–) violant le second principe une contribution exponentiellement grande, en raison de la présence l'exponentielle $\left[\exp\left(-\frac{W_{\text{diss}}}{k_B T}\right) \right]_- \sim \exp[O(N)] \gg 1$, qui, pour que l'égalité (96) soit respectée, doit être compensée par une probabilité $p_- \sim \exp[-O(N)]$ exponentiellement petite avec la taille du système. Ceci implique en retour que le poids statistique $p_+ = 1 - \exp[-O(N)]$ des trajectoires respectant le second principe soit exponentiellement proche de 1, bien que les trajectoires violant le second principe doivent à la fois exister et être correctement pondérées pour que l'égalité statistique de Jarzynski soit bien respectée !

Observations expérimentales des fluctuations de travail

Des expériences récentes remarquées ont permis de mesurer les fluctuations de travail pour de petits systèmes. Le premier cas fut celui d'une bille de polystyrène d'une taille a de l'ordre du micron, confinée dans un piège optique, et entraînée à travers un solvant de viscosité η (tel que l'eau) à une vitesse moyenne constante v . En moyenne, la force résistante exercée par le liquide est la force de Stokes $-\zeta v$, où $\zeta = 6\pi\eta a$, modulée par les fluctuations browniennes thermiques. Elle va à l'encontre de la force harmonique $f(t) = -k[x(t) - x_0(t)]$ exercée par le piège, de raideur k et de position centrale $x_0(t)$, sur la bille de position $x(t)$. Dans ce protocole particulier, le paramètre extérieur est la position du centre du piège $x_0(t) = vt$ de vitesse constante v , et la variable fluctuante est la position de la bille $x(t)$ dans le piège, ou de manière équivalente, la force exercée $f(t)$. Le travail fourni par le piège le long d'une trajectoire jusqu'à un instant final t_f est donné par l'expression $W = \int_0^{t_f} f(t)v dt$. Les prédictions pour la distribution du travail $P(W)$, calculée exactement dans ce cas, ont pu être confirmées expérimentalement en 2002.

Un cas un peu moins académique, d'intérêt plus direct en biologie, est celui du dépliage de petites molécules d'ARN que nous avons décrit plus haut. L'ARN étant attaché à deux billes, la variable de contrôle est la distance $x(t)$ entre le centre du piège optique qui maintient la première bille et le sommet de la micropipette qui maintient la seconde, distance qui croît avec un taux donné. La variable fluctuante est alors la force $f(t)$ exercée sur l'ensemble du système, et qui est mesurée par l'écart de la position de la bille fluctuante par rapport au centre du piège. Le travail fourni le long d'une trajectoire particulière $x(t)$ est donné à nouveau par l'expression $W = \int_0^{t_f} f(t)\dot{x}(t) dt$.⁹

L'égalité de Jarzynski, écrite sous la forme

$$\Delta F = -k_B T \ln \left(\overline{\exp\left(-\frac{W}{k_B T}\right)} \right), \quad (97)$$

⁹Dans les expériences, la variable déterminée optiquement est plutôt la distance $x(t)$ mesurée entre le centre de la bille dans le piège (et non le centre du piège) d'une part, et le centre de la bille fixée à la micropipette, d'autre part. Ceci introduit une correction dans l'expression du travail, négligeable dans la plupart des cas.

a pu alors être testée expérimentalement à partir de 2002 pour l'ARN P5abc par des mesures répétées du travail fourni le long de trajectoires de dépliement, pour des vitesses de tractions différentes. Pour la molécule P5abc [dans un tampon éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA)], la variation de l'énergie libre lors du dépliement est bien connue à partir de la structure secondaire de cette molécule repliée en deux épingles à cheveux, ce qui a fourni un test important de la validité de l'égalité de Jarzynski. Trois histogrammes typiques du travail dissipé sont montrés en FIG. 20, mesurés à trois distances différentes et aussi pour trois vitesses de traction. Comme prévu, lorsque la vitesse s'accroît, la valeur moyenne du travail dissipé augmente, pour atteindre ici des valeurs maximales de l'ordre de $4k_B T$. Le résultat principal de cette première étude fut de s'assurer que l'égalité de Jarzynski peut être utilisée pour prédire la valeur de la variation d'énergie libre lors de la transition de dépliement de cette molécule d'ARN, avec une précision de l'ordre de $1k_B T$ pour un nombre modéré de tractions (de l'ordre de la centaine).

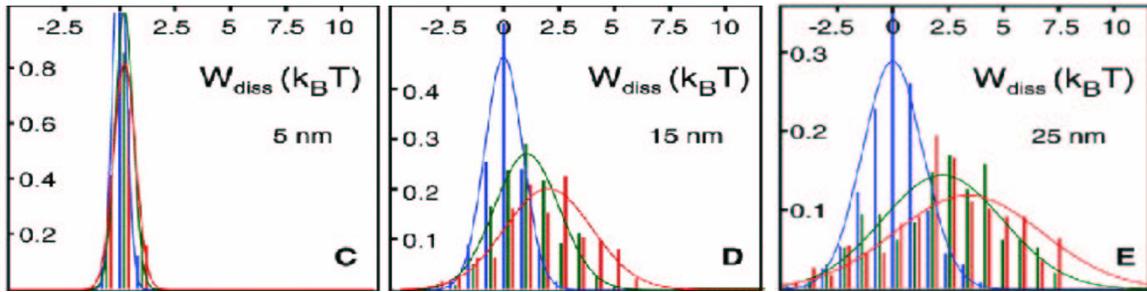


FIG. 20 – (En couleur en ligne) Distributions du travail dissipé pour le dépliement de la molécule d'ARN P5abc à différentes vitesses de traction [dans chaque cadre : 3-5 pN/s pour la courbe de gauche (bleue), 34 pN/s pour la courbe du milieu (verte), 52 pN/s pour la courbe de droite (rouge)], mesurées à différentes distances, respectivement 5, 15 et 25 nm. Figure tirée de J. Liphardt *et al.*, Science **296**, 1832 (2002).

Précision des mesures

Une étude plus fine de la précision des mesures peut être faite de la manière suivante. On définit le biais B^{JE} comme l'écart entre l'énergie libre approchée, définie par la formule (97) pour un nombre fini N_{pulls} de tractions, et la véritable énergie libre ΔF , soit compte tenu de $W - \Delta F = W_{\text{diss}}$ (et en unités $k_B T$)

$$B^{\text{JE}} \equiv -\ln \left(\overline{\exp\left(-\frac{W}{k_B T}\right)} \right)_{|N_{\text{pulls}}} - \frac{\Delta F}{k_B T} = -\ln \left(\overline{\exp\left(-\frac{W_{\text{diss}}}{k_B T}\right)} \right)_{|N_{\text{pulls}}}. \quad (98)$$

La figure 21 montre la décroissance du biais (98) en fonction du nombre de tirages N_{pulls} . D'après la figure, on voit que quelques dizaines de tirages sont suffisants pour obtenir une estimation à un $k_B T$ près de l'énergie libre de dépliement (correspondant à la ligne pointillée horizontale). Lorsque le nombre de tirages dépasse 1000, la loi donnant B^{JE} montre un phénomène de passage vers une forme en $1/N_{\text{pulls}}$ prévue théoriquement.

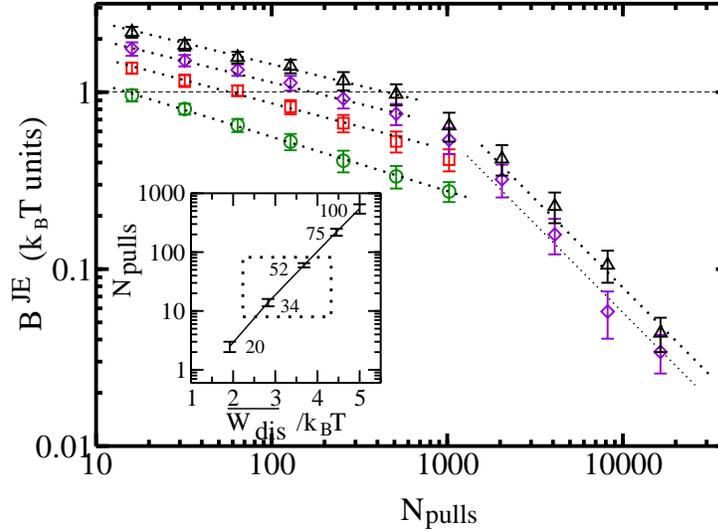


FIG. 21 – Biais B^{JE} (98) sur l'égalité de Jarzynski (en unités $k_B T$), en fonction du nombre de tractions N_{pulls} et pour différents taux de traction [de bas en haut : 34, 52, 75, 100 pN/s]. La loi de décroissance à grand N_{pulls} passe asymptotiquement en $1/N_{\text{pulls}}$. Encadré : nombre de tractions nécessaires pour obtenir l'énergie libre d'équilibre à $1 k_B T$ près, en fonction de l'énergie dissipée. [F. Ritort, C. Bustamante, I. Tinoco Jr, *PNAS* **99**, 13544 (2002).]

6.4 Relations de fluctuations : relation de Crooks (1999)

Le théorème de fluctuations

Deux années après l'apparition du résultat de Jarzynski, G. Crooks eut l'idée de considérer l'effet du renversement du sens du temps sur ces transformations irréversibles entre états d'équilibre à une même température, considérées plus haut. Plus précisément, si $\{\lambda(t), 0 \leq t \leq t_f\}$ représente le protocole direct exercé par l'extérieur sur un système, on définit le protocole symétrique par renversement du sens du temps comme

$$\{\lambda_R(t') = \lambda(t_f - t'), 0 \leq t' \leq t_f\}.$$

Par ailleurs, si dans le processus direct, le système était dans l'état initial d'équilibre A à la température T pour la valeur initiale du paramètre $\lambda(0)$, et que B était l'état final d'équilibre à la même température, correspondant à la valeur finale du paramètre $\lambda(t_f)$, dans le protocole renversé, le système est supposé être initialement à $t' = 0$ dans ce même état d'équilibre B correspondant maintenant à la valeur initiale $\lambda_R(t' = 0) = \lambda(t_f)$ du paramètre renversé, pour aller vers l'état final d'équilibre A correspondant à la valeur finale $\lambda_R(t' = t_f) = \lambda(0)$.

Dans le cas des expériences sur l'ARN par exemple, les processus de dépliage et de repliage peuvent ainsi être reliés par la symétrie de renversement du sens du temps, c'est-

à-dire que le piège optique utilisé pour manipuler la molécule doit alors être manoeuvré à la même vitesse dans les deux sens. En outre, la transition moléculaire considérée doit toujours démarrer de l'état d'équilibre correspondant, replié lors du processus direct, et déplié lors du repliement.

Soient alors $P(W)$ la distribution de probabilité du travail fourni lors du processus direct (de dépliement) et $P_R(W)$ la distribution de probabilité du travail fourni lors du processus renversé (de repliement). G. Crooks a proposé le « théorème de fluctuations » suivant :

$$\frac{P(W)}{P_R(-W)} = \exp\left(\frac{W - \Delta F}{k_B T}\right) \quad (99)$$

où $\Delta F = F_B - F_A$ est la variation d'énergie libre entre les états initial et final du processus direct, donc égale au travail réversible associé à ce processus.

Le théorème de fluctuations, tout comme l'égalité de Jarzynski, repose ultimement sur la réversibilité temporelle des équations de la mécanique, ou des processus dynamiques à l'échelle microscopique. Il est la traduction *statistique* de cette *réversibilité microscopique* pour un système déplacé entre deux états d'équilibre canoniques à une même température.¹⁰

Remarquons aussi qu'à l'instar de l'égalité de Jarzynski, il ne requiert pas, pour être valable, que le système étudié atteigne son état final d'équilibre immédiatement après que les processus (de dépliement ou de repliement) aient été achevés ; seul le paramètre de contrôle doit atteindre sa valeur finale, tandis que le système peut continuer à s'équilibrer thermiquement vers l'état bien défini par cette valeur du paramètre de contrôle. Cette dernière marche vers l'équilibre se passe sans changement de la valeur de ce paramètre, c'est-à-dire sans travail effectué. En effet, le travail est en principe une intégrale sur les variations du paramètre externe, par exemple la position du piège optique en fonction du temps. Dans les expériences que nous décrivons, W est par exemple bien approché par la formule familière de l'intégrale de force-étirement

$$W = \sum_{i=1}^M F_i \Delta x_i,$$

où x_i est la distance entre les extrémités de la molécule, et M le nombre de pas i utilisés en pratique pour discrétiser l'intégrale.

Le théorème de fluctuations (99), plus précis que la relation de Jarzynski (92),¹¹ permet en particulier de quantifier les effets d'hystérésis dans les expériences de tractions. En effet, d'après l'équation (99), un travail fourni *supérieur* au travail réversible ΔF se produit *le plus souvent* le long d'un chemin de *dépliement*, tandis que des valeurs (absolues) *inférieures* à ΔF se produisent le plus souvent le long d'un chemin de *repliement*.

Il est également très remarquable que, bien que les distributions respectives $P(W)$ et $P_R(-W)$ *dependent* du protocole expérimental choisi, leur rapport (99) est un *invariant* qui ne

¹⁰La présence du signe moins dans l'argument de $P_R(-W)$ dans (99) ne doit pas surprendre, le travail étant une fonction *impaire* par renversement du sens du temps.

¹¹Comme exercice, on pourra montrer que la relation de Jarzynski peut en fait se déduire du théorème de Crooks.

dépend que de ΔF , et donc que des états initial et final. Toutes ces belles prédictions générales vont pouvoir se vérifier dans les expériences sur l'ARN !

Vérification expérimentale du théorème de fluctuations

Pour vérifier la validité de la relation (99), il est d'usage de la réécrire sous la forme

$$\ln \left[\frac{P(W)}{P_R(-W)} \right] = \frac{W - \Delta F}{k_B T}, \quad (100)$$

qui prédit donc une dépendance linéaire par rapport au travail W , de pente *unité* en variable réduite $W/k_B T$, et qui en outre intercepte 0 pour $W = \Delta F$.

La première vérification peut se faire sur une petite molécule d'ARN en « hairpin », dont la transition de dépliement se produit irréversiblement, mais au voisinage de l'équilibre pour les vitesses de tractions réalisables expérimentalement, avec des valeurs typiques du travail dissipé ne dépassant pas $6k_B T$ [FIG. 22 (A, B)]. Comme on le voit sur les résultats pour les distributions de travail, directe $P(W)$, ou renversée $P_R(W)$, données ici pour trois vitesses de tractions différentes [FIG. 22 (C)], l'irréversibilité s'accroît avec la vitesse de charge, et les distributions de dépliement et de repliement s'écartent progressivement l'une de l'autre. Ces distributions, ici quasi-gaussiennes, vérifient bien le théorème de Crooks (100) [FIG. 22 (D)].

Afin d'étendre le domaine des tests de validité de la relation de Crooks au régime loin de l'équilibre, où les distributions de travail ne sont plus gaussiennes, de plus longues molécules d'ARN à la structure secondaire plus riche ont été testées, comme celle de la jonction ARN en triple hélice montrée en FIG. 23 [ARN ribosomal 16S d'*Escherichia coli* qui lie la protéine S15]. Par comparaison et pour vérifier la précision de la méthode, les expériences de tractions ont été menées sur l'ARN natif, aussi bien que sur un mutant obtenu par substitution d'une seule paire de bases C-G en G-C à la base de la jonction en triple hélice.

La figure 23 (C) montre les distributions de travail de dépliement et de repliement pour le type natif et le mutant. Pour chacune des molécules, les deux distributions directe et renversée ont un domaine de recouvrement très faible. Par rapport à la distribution associée à l'ARN en « hairpin », le travail dissipé moyen lors du dépliement est maintenant beaucoup plus grand – de l'ordre de 20 à 40 $k_B T$ – et la distribution de travail de dépliement, très étalée, diffère fortement d'une gaussienne, rendant cette molécule idéale pour la vérification expérimentale du théorème de fluctuations loin de l'équilibre. Comme on le voit dans l'encadré de la figure 23 (C), le rapport logarithmique des deux distributions, directe $P(W)$ et renversée $P_R(-W)$, peut être tracé comme une fonction linéaire du travail réduit $W/k_B T$, avec une pente de 1,06, établissant ainsi la validité du théorème de fluctuations (100) dans des conditions loin de l'équilibre. Ces mesures montrent en outre la présence de longues queues dans la distribution $P(W)$ le long des trajectoires de dépliement, et de distributions de travail $P_R(W)$ au contraire étroites le long des trajectoires de repliement. Ces distributions sont donc *complémentaires* l'une de l'autre, l'une étant grande lorsque l'autre est petite, apportant ainsi des informations précieuses sur le paysage en énergie libre.

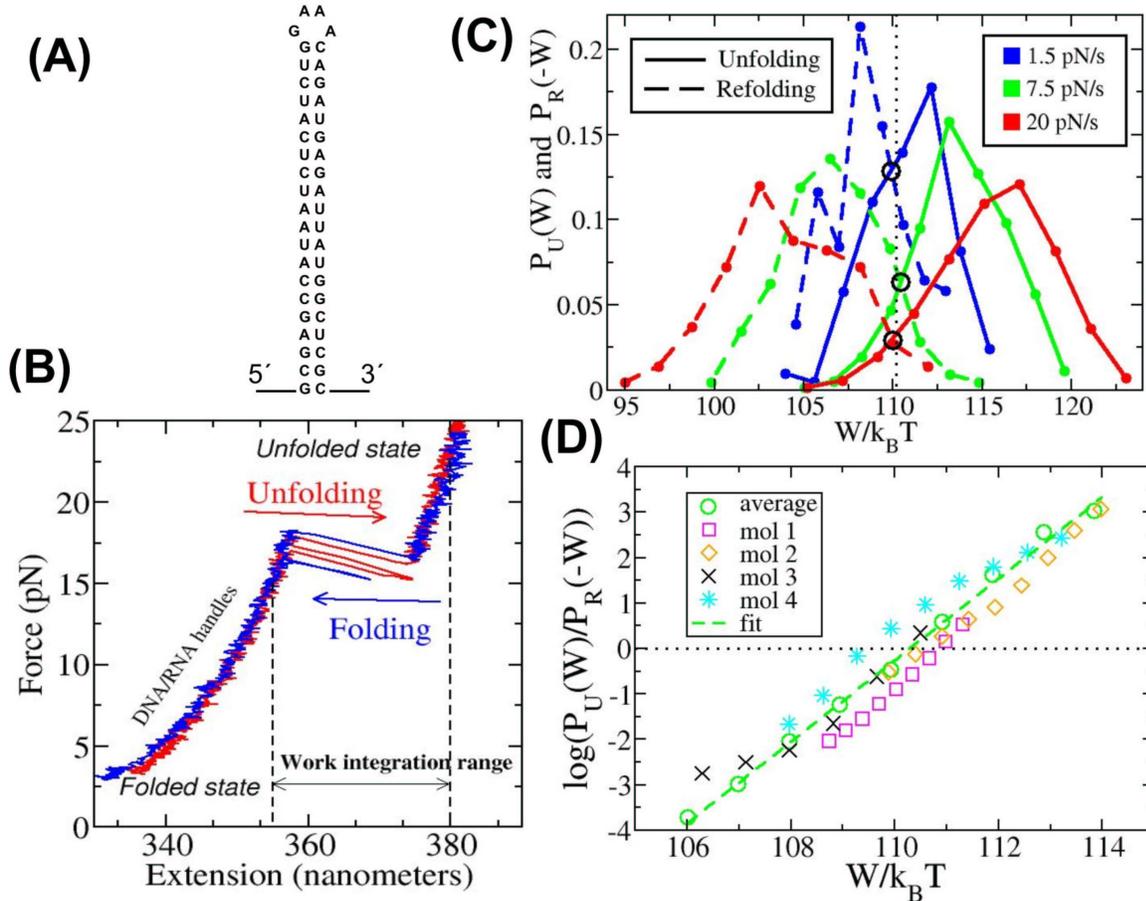


FIG. 22 – (En couleur en ligne) (A) Structure de l'ARN homologue CD4 en « hairpin ». (B) Courbes de force-extension pour un taux de charge de 1,7 pN/s. (C) Distributions (ici quasi-gaussiennes) du travail de dépliement (en traits continus) et de repliement (en traits pointillés) pour trois taux de charge (voir encadré). Données correspondant respectivement à 130, 380 et 700 cycles de tractions-contractions selon les taux croissants. (D) Test du théorème de fluctuations de Crooks pour le taux de charge intermédiaire 7,5 pN/s et pour quatre molécules différentes (symboles et couleurs différentes). Les données moyennées (cercles) ainsi que la meilleure approximation linéaire (en pointillé, vert) donnant une pente de $0,95 \pm 0,15$ (la barre d'erreur couvrant l'ensemble des pentes correspondant aux diverses molécules), ainsi qu'une énergie libre $\Delta F = 110,3 \pm 0,5 k_B T$ (la barre d'erreur étant donnée par le domaine de valeurs du travail où les différentes molécules croisent l'axe des W en pointillé). La linéarité est reproductible d'une molécule à l'autre et en cohérence avec les prédictions du théorème de fluctuations de Crooks. [Figures tirées de D. Collin, F. Ritort, C. Jarzynski, S. B. Smith, I. Tinoco Jr. et C. Bustamante, *Nature* **437**, 231 (2005), gracieusement fournies par Félix Ritort.]

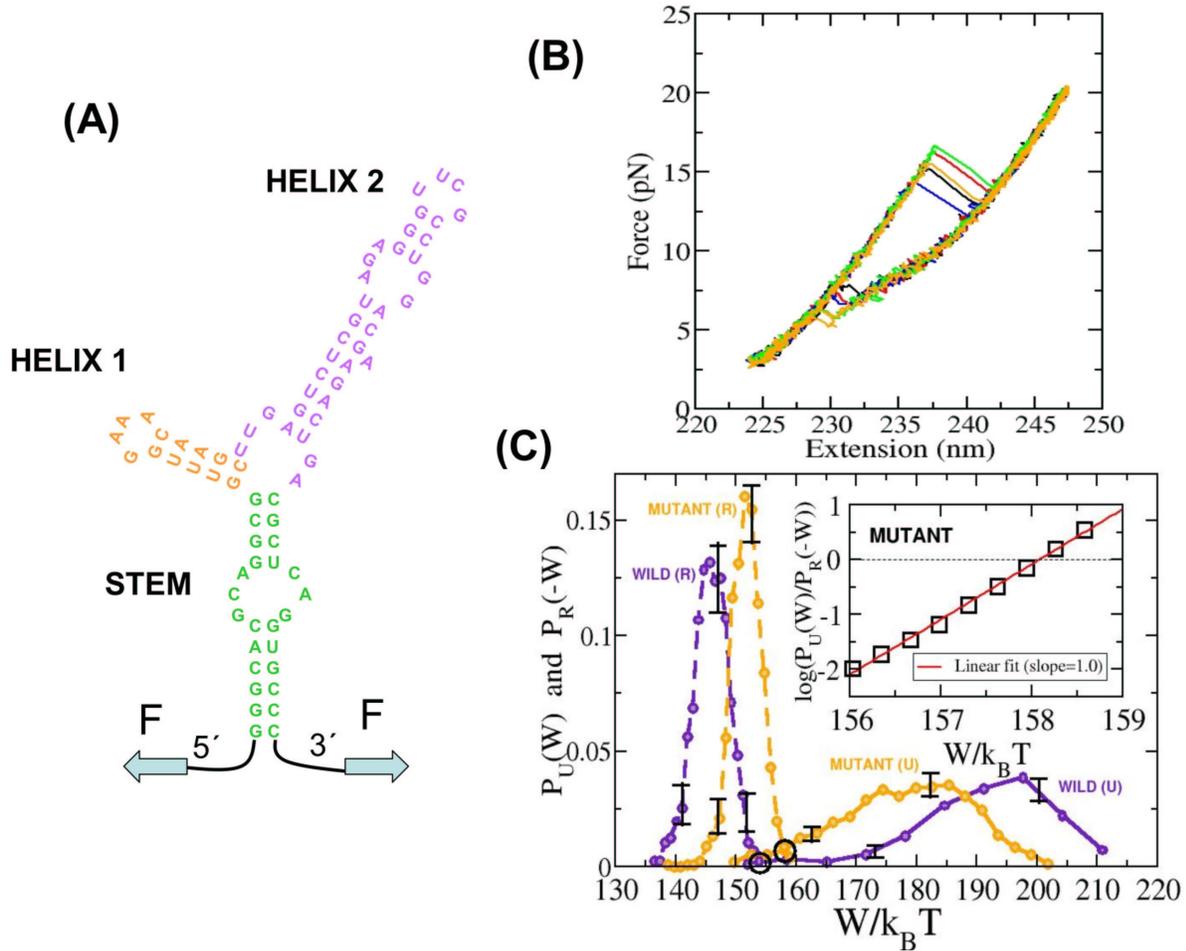


FIG. 23 – (En couleur en ligne) (A) Structure secondaire de la jonction ARN en triple hélice S15. (B) Quelques courbes de force-extension pour le type natif (et en l'absence de cations divalents Mg^{2+}). (C) Distributions de travail de dépliement (en traits continus) ou de repliement (en traits pointillés) pour le type natif et pour le type mutant (transposition d'une paire de bases C-G en G-C à la base des hélices). Les données correspondent à 900 cycles de tractions/contractions pour l'ARN natif et à 1200 pour le mutant. Les distributions de travail pour le dépliement et le repliement ont un faible recouvrement, montrant la forte irréversibilité de la transition. Celle-ci (mesurée par l'écart entre les courbes respectives de dépliement et de repliement) est cependant réduite pour le mutant. *Encadré* : interpolation linéaire pour la quantité (100) et vérification expérimentale de la validité du théorème de Crooks pour le mutant, où les distributions de travail pour le dépliement et le repliement ont un faible recouvrement. [Figure tirée de D. Collin, F. Ritort, C. Jarzynski, S. B. Smith, I. Tinoco Jr. et C. Bustamante, *Nature* **437**, 231 (2005), gracieusement fournie par Félix Ritort.]

7 L'ADN comme fermeture éclair

Nous terminerons ce chapitre par une brève description d'expériences menées à l'origine vers 1997 dans le groupe de François Heslot à l'École normale supérieure. Il s'agit d'ouvrir la double hélice comme une fermeture éclair en tirant sur les deux brins de manière à en détacher progressivement les paires de bases ! (Figs. 24, 25).

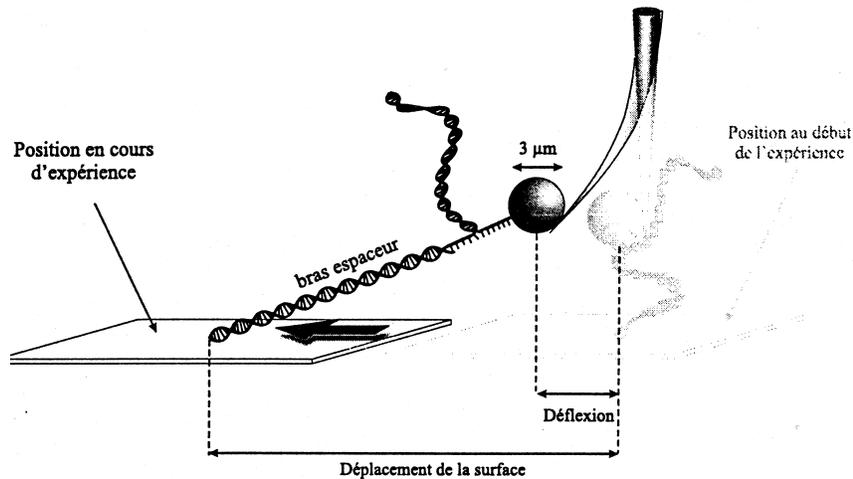


FIG. 24 – Schéma des expériences d'ouverture des paires de bases par étirement. La bille adhère au levier par des liaisons biotine-streptavidine. La surface est déplacée continûment, tandis que la base de la micro-aiguille reste fixe. La déflexion sert à mesurer la force exercée. (Thèse de B. Essevaz-Roulet.)

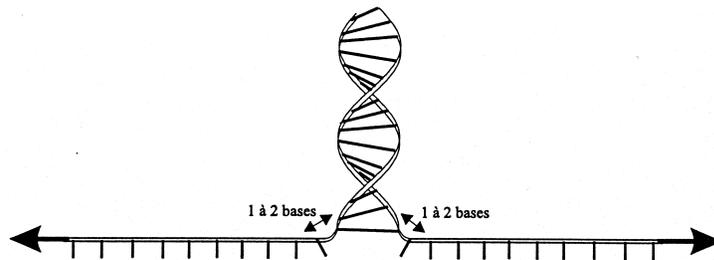


FIG. 25 – Représentation schématique de la fourche d'ouverture. À cause de la souplesse du simple brin, la double hélice forme localement un angle très marqué avec les simples brins tendus. (Thèse de B. Essevaz-Roulet.)

L'idée était à l'origine de pouvoir lire ainsi directement la séquence de l'ADN, uniquement à partir du paysage décrivant la force ou l'énergie potentielle variables ! Il semble qu'en raison de la trop grande élasticité des simples brins d'ADN déboulinés, la résolution associée ne puisse dépasser à l'heure actuelle les 10 paires de bases, ce qui est déjà tout à fait remarquable ! On

lit sur la figure 26 la comparaison entre le paysage de force, mesuré expérimentalement, et les prédictions théoriques pour celui-ci, lorsque l'on connaît la séquence, ou tout du moins son contenu en paires G-C, dont les liaisons dominent l'interaction des deux brins de la double hélice. L'accord est très remarquable.

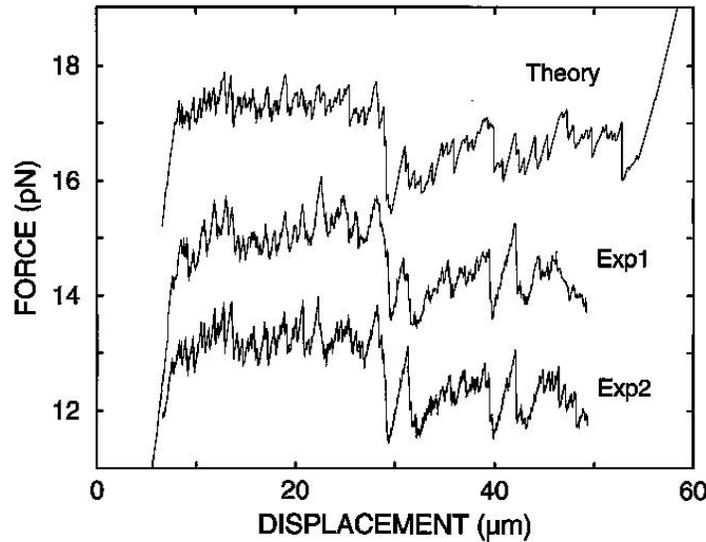


FIG. 26 – Courbes de force obtenues par le groupe de F. Heslot pour l'ouverture de l'ADN de phage- λ . Les trois courbes ont été séparées de 2 et 4 pN pour la facilité de la lecture. Les deux courbes expérimentales ont été obtenues pour deux vitesses de séparation de 40 nm/s (Exp2) et 200 nm/s (Exp1), respectivement. La courbe théorique provient de l'analyse du contenu en paires de bases G-C, plus robustes que les paires A-T [U. Bockelmann *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **79**, 4489-92 (1997)].

8 Annexe 1 : Grandes élongations d'une chaîne semi-flexible

On s'intéresse ici au cas des grandes forces d'élongation, où les configurations de la chaîne semi-flexible sont celles d'une corde tendue, avec de petites fluctuations transverses. Les composantes de $\vec{t}(s)$ dans le plan xOy transverse à la direction Oz sont très petites : $t_x(s) = u_x \cdot \vec{t}(s)$, $|t_x| \ll 1$, $t_y(s) = u_y \cdot \vec{t}(s)$, $|t_y| \ll 1$. On dénote par $\vec{t}_\perp(s)$ le vecteur transverse de composantes $t_x(s)$, $t_y(s)$.

8.1 Énergie libre de la chaîne tendue

On part du hamiltonien complet de la chaîne sous traction :

$$\frac{1}{k_B T} \mathcal{H} = \beta \mathcal{H} = \frac{1}{2} \xi \int_0^{\ell_0} ds \left(\frac{d\vec{r}(s)}{ds} \right)^2 - \beta F \int_0^{\ell_0} ds t_z(s). \quad (101)$$

On va tout d'abord montrer que cette énergie s'écrit pour $|\vec{t}_\perp| \ll 1$:

$$\mathcal{H} \simeq \frac{1}{2} \beta^{-1} \xi \int_0^{\ell_0} ds \left(\frac{d\vec{t}_\perp(s)}{ds} \right)^2 + \frac{1}{2} F \int_0^{\ell_0} ds (\vec{t}_\perp(s))^2 - F \ell_0, \quad (102)$$

tandis que l'élongation ℓ (70) s'écrit au même ordre :

$$\ell = \int_0^{\ell_0} ds t_z(s) \simeq \ell_0 - \frac{1}{2} \int_0^{\ell_0} ds (\vec{t}_\perp(s))^2. \quad (103)$$

À l'ordre dominant en t_x, t_y , on a en effet

$$t_z(s) \simeq 1 - \frac{1}{2} (\vec{t}_\perp(s))^2. \quad (104)$$

car

$$t_z = (1 - t_x^2 - t_y^2)^{1/2} \simeq 1 - \frac{1}{2} (t_x^2 + t_y^2) = 1 - \frac{1}{2} (\vec{t}_\perp)^2. \quad (105)$$

Dans l'expression de l'énergie (101), le terme $\left(\frac{d\vec{r}_z(s)}{ds} \right)^2$ est donc d'ordre 4 en $\vec{t}_\perp(s)$ et négligeable devant les termes $\left(\frac{d\vec{r}_{x,y}(s)}{ds} \right)^2$, qui sont d'ordre 2, d'où l'expression ci-dessus de l'énergie libre.

Dans toute la suite, on prendra pour simplifier comme conditions aux limites sur les vecteurs tangents : $\vec{t}(0) = \vec{t}(\ell_0) = \vec{u}_z$ (la corde commence et finit dans la direction Oz), soit pour le vecteur transverse :

$$\vec{t}_\perp(0) = \vec{t}_\perp(\ell_0) = \vec{0}. \quad (106)$$

8.2 Modes propres

On considère maintenant un mode propre oscillant $\vec{t}_\perp(s) = \vec{a} \sin(ks) + \vec{b} \cos(ks)$, où \vec{a} et \vec{b} sont deux vecteurs fixes réels du plan perpendiculaire à Oz , et où k est un « vecteur » d'onde (à une dimension) caractérisant le mode. On va montrer que $\vec{b} = \vec{0}$ et que les modes sont quantifiés en $k = k_n = n\pi/\ell_0$, $n = 1, 2, 3, \dots$. Pour un mode propre oscillant $\vec{t}_\perp(s) = \vec{a} \sin(ks) + \vec{b} \cos(ks)$, la condition $\vec{t}_\perp(0) = \vec{0}$ donne en effet $\vec{b} = \vec{0}$, tandis que $\vec{t}_\perp(\ell_0) = \vec{0}$ quantifie k : $\sin(k\ell_0) = 0$, soit $k = k_n = n\pi/\ell_0$, $n = 0, 1, 2, 3, \dots$. Le mode $n = 0$, pour lequel $\vec{t}_\perp(s) = \vec{0}$, $\forall s$, correspond à une chaîne complètement droite, et ne contribue pas à l'énergie de courbure dans (102), donnant seulement le terme constant $-F\ell_0$ dans le champ de force.

Série de Fourier

Grâce aux conditions aux limites périodiques (106), on peut décomposer toute configuration $\vec{r}_\perp(s)$ en série de Fourier :

$$\vec{r}_\perp(s) = \sum_{n=1}^{\infty} \vec{a}_n \sin(k_n s), \quad (107)$$

où les amplitudes \vec{a}_n sont des vecteurs arbitraires du plan perpendiculaire à Oz . On va montrer que l'énergie \mathcal{H} (102) de la chaîne semi-flexible dans le champ de force s'écrit alors comme une simple forme quadratique de ces amplitudes :

$$\mathcal{H} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{2} K_n (\vec{a}_n)^2 - F \ell_0, \quad (108)$$

avec

$$K_n = \frac{1}{2} \ell_0 (\beta^{-1} \xi k_n^2 + F).$$

De même, l'élongation s'écrit :

$$\ell = \ell_0 \left[1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{4} (\vec{a}_n)^2 \right]. \quad (109)$$

L'énergie \mathcal{H} (102) s'écrit en effet :

$$\mathcal{H} = \frac{1}{2} \beta^{-1} \xi \int_0^{\ell_0} ds \left(\sum_{n=1}^{\infty} \vec{a}_n k_n \cos(k_n s) \right)^2 + \frac{1}{2} F \int_0^{\ell_0} ds \left(\sum_{n=1}^{\infty} \vec{a}_n \sin(k_n s) \right)^2 - F \ell_0. \quad (110)$$

Après développement des carrés, les termes croisés avec $n \neq n'$ s'annulent par intégration sur le segment $[0, \ell_0]$. Il reste

$$\mathcal{H} = \frac{1}{2} \beta^{-1} \xi \sum_{n=1}^{\infty} (\vec{a}_n)^2 k_n^2 \int_0^{\ell_0} ds \cos^2(k_n s) + \frac{1}{2} F \sum_{n=1}^{\infty} (\vec{a}_n)^2 \int_0^{\ell_0} ds \sin^2(k_n s) - F \ell_0. \quad (111)$$

On a identiquement : $\int_0^{\ell_0} ds \sin^2(k_n s) = \int_0^{\ell_0} ds \cos^2(k_n s) = \frac{1}{2} \ell_0$, par moyenne sur les périodes des modes quantifiés. D'où le résultat (108). Un calcul similaire de (103) donne (109).

8.3 Fluctuations thermiques et équipartition de l'énergie

Les amplitudes \vec{a}_n des modes n de la décomposition en série de Fourier (107), qui sont des vecteurs *bidimensionnels* du plan xOy , doivent être considérées comme des *variables indépendantes*, chacune étant régie par son terme quadratique dans le hamiltonien (108).¹² Elles

¹²Le terme constant $-F \ell_0$ y donne l'énergie du fondamental pour une chaîne droite sans déformation, et ne joue pas de rôle dans la statistique des fluctuations transverses.

correspondent chacune à deux degrés de libertés indépendants. On en déduit par l'équipartition de l'énergie en physique statistique classique :

$$\frac{1}{2}K_n \langle (\vec{a}_n)^2 \rangle = 2 \times \frac{1}{2}k_B T .$$

On en déduit immédiatement la valeur moyenne thermique de l'élongation ℓ (109) :¹³

$$\langle \ell \rangle = \ell_0 \left[1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{4} \langle (\vec{a}_n)^2 \rangle \right] = \ell_0 \left(1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{2} K_n^{-1} k_B T \right) .$$

La moyenne $\langle \ell \rangle$ trouvée s'écrit donc sous la forme d'une série sur n :

$$\frac{\langle \ell \rangle}{\ell_0} = 1 - \sum_{n=1}^{\infty} f \left(\frac{\xi}{\ell_0} \pi^2 n^2 \right) , \quad (112)$$

où

$$f \left(\frac{\xi}{\ell_0} \pi^2 n^2 \right) = \frac{1}{\frac{\xi}{\ell_0} \pi^2 n^2 + \beta F \ell_0} .$$

Dans la limite $\xi/\ell_0 \ll 1$, qui correspond au cas expérimental, la variable de la fonction f varie lentement avec n , et l'on peut simplement remplacer la somme $\sum_{n=1}^{\infty} \dots$ dans (112) par l'intégrale $\int_0^{\infty} dn \dots$. D'où, en posant $x = (\xi/\ell_0)^{1/2} \pi n$:¹⁴

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} dn f \left(\frac{\xi}{\ell_0} \pi^2 n^2 \right) &= \left(\frac{\ell_0}{\xi \pi^2} \right)^{1/2} \int_0^{\infty} dx f(x^2) \\ &= \left(\frac{\ell_0}{\xi \pi^2} \right)^{1/2} \int_0^{\infty} dx \frac{1}{x^2 + \beta F \ell_0} \\ &= \left(\frac{\ell_0}{\xi \pi^2} \right)^{1/2} \frac{1}{(\beta F \ell_0)^{1/2}} \int_0^{\infty} dy \frac{1}{y^2 + 1} \\ &= \frac{1}{(\beta F \xi)^{1/2}} \frac{1}{2} . \end{aligned} \quad (113)$$

On trouve finalement la moyenne thermique de l'allongement relatif $\langle \ell \rangle / \ell_0$ (éq. (112)) en fonction de la seule variable $\beta F \xi$:

$$\frac{\langle \ell \rangle}{\ell_0} = 1 - \frac{1}{2} \frac{1}{(\beta F \xi)^{1/2}} , \quad (114)$$

résultat valable dans la limite $\beta F \xi \gg 1$, et qui correspond au résultat annoncé en (81), *CQFD*.

¹³Nous notons ici cette moyenne thermique $\langle \ell \rangle$ pour la distinguer de la valeur instantanée de ℓ dans la configuration (107). Dans les sections précédentes, ℓ représente la moyenne thermique de l'élongation, seule considérée alors.

¹⁴Remarque : En prenant la limite continue dans (113), on considère une intégrale sur n commençant en 0, même si la série originale commençait en $n = 1$. En effet, le résultat (113) diverge comme $(\ell_0/\xi)^{1/2}$, devant quoi un terme fini de série est négligeable. Une autre manière de voir consiste à passer d'une série de Riemann à une intégrale, en multipliant série (112) et intégrale (113) par le pas $(\xi/\ell_0)^{1/2}$, ce qui rend les deux quantités finies dans la limite $(\xi/\ell_0)^{1/2} \rightarrow 0$, et efface toute différence éventuelle due à un premier terme dans la série. On peut également montrer que la limite continue est indépendante des conditions aux limites choisies en (106).

9 Annexe 2 : Fluctuations d'un filament d'actine

Dans ce problème (2004), les résultats mathématiques nécessaires sont donnés explicitement au fur et à mesure, et ne doivent donc pas entraîner de difficultés particulières.

Données numériques : longueur de persistance de l'actine : $\xi \simeq 16,1 \mu\text{m}$;
longueur cristallographique : $l_0 \simeq 13,4 \mu\text{m}$; $k_B T \simeq 4 \times 10^{-21} \text{ J}$.

Dans ce problème, on considère les fluctuations thermiques d'un filament d'actine, en l'absence de force appliquée. On se place dans le cadre du modèle *continu* de chaîne semi-flexible (ou « *worm-like chain* » en anglais), qui ne dépend que de la longueur de persistance ξ et de la longueur cristallographique l_0 du filament. La position d'un point générique d'abscisse curviligne s le long de la chaîne, $0 \leq s \leq l_0$, est $\vec{r}(s)$ dans l'espace à trois dimensions. Le vecteur tangent unitaire au point s est

$$\vec{t}(s) = \frac{d\vec{r}(s)}{ds}, \quad \|\vec{t}(s)\|^2 = (\vec{t}(s))^2 = 1. \quad (115)$$

Le vecteur \vec{R} joignant les extrémités $\vec{r}(0)$ et $\vec{r}(l_0)$ de la chaîne est donné par

$$\vec{R} = \vec{r}(l_0) - \vec{r}(0) = \int_0^{l_0} \vec{t}(s) ds. \quad (116)$$

On rappelle que la fonction de corrélation angulaire des vecteurs tangents, en l'absence de force extérieure, est donnée par :

$$\langle \vec{t}(s) \cdot \vec{t}(s') \rangle = \exp\left(-\frac{|s-s'|}{\xi}\right), \quad (117)$$

où ξ est la longueur de persistance de la chaîne, et où $\langle \dots \rangle$ représente une moyenne statistique thermique.

1. On définit une autre longueur de persistance ξ' par la projection du vecteur bout-à-bout \vec{R} sur la direction initiale $\vec{t}(0)$:

$$\xi' = \langle \vec{t}(0) \cdot \vec{R} \rangle. \quad (118)$$

Calculer cette longueur de persistance en fonction de l_0 et ξ . Quelles sont les limites respectives de ξ' pour $l_0/\xi \gg 1$ et $l_0/\xi \ll 1$ et leurs interprétations physiques ?

2. On rappelle que la taille carrée moyenne $\langle R^2 \rangle$, correspondant à la moyenne (117) s'écrit

$$\begin{aligned} \langle R^2 \rangle &= \int_0^{l_0} ds \int_0^{l_0} ds' \langle \vec{t}(s) \cdot \vec{t}(s') \rangle \\ &= 2\xi l_0 - 2\xi^2 [1 - \exp(-l_0/\xi)] \end{aligned}$$

Rappeler brièvement *sans calcul* quelles sont les limites respectives de $\langle R^2 \rangle$ pour $l_0/\xi \gg 1$ et $l_0/\xi \ll 1$ et leurs interprétation physiques.

3. A.N : Que vaut ξ' pour les données numériques ? Déterminer la taille moyenne $\sqrt{\langle R^2 \rangle}$. Que peut-on en conclure quant à la géométrie globale du filament considéré ?

4. Le hamiltonien de courbure du modèle de chaîne semi-flexible, rapporté à l'énergie thermique $k_B T$, s'écrit :

$$\beta \mathcal{H} = \frac{1}{k_B T} \mathcal{H} = \frac{1}{2} \xi \int_0^{l_0} ds \left(\frac{d\vec{r}(s)}{ds} \right)^2. \quad (119)$$

L'élongation l dans la direction Oz est :

$$l = \vec{u}_z \cdot \vec{R} = \int_0^{l_0} ds t_z(s), \quad t_z(s) = \vec{u}_z \cdot \vec{t}(s). \quad (120)$$

On s'intéresse dorénavant au cas de filaments d'actine assez rigides, où $l_0/\xi \leq 1$ et où les configurations du filament sont celles d'une corde tendue dans la direction Oz , avec de petites fluctuations transverses. Autrement dit, les composantes de $\vec{t}(s)$ dans le plan xOy transverse à la direction Oz sont très petites : $u_x \cdot \vec{t}(s) = t_x(s) \ll 1$, $u_y \cdot \vec{t}(s) = t_y(s) \ll 1$. On dénote par $\vec{t}_\perp(s)$ le vecteur transverse de composantes $t_x(s)$, $t_y(s)$.

a) Montrer qu'à l'ordre dominant en t_x , t_y ,

$$t_z(s) \simeq 1 - \frac{1}{2} (\vec{t}_\perp(s))^2. \quad (121)$$

Montrer que l'énergie (119) s'écrit alors :

$$\beta \mathcal{H} \simeq \frac{1}{2} \xi \int_0^{l_0} ds \left(\frac{d\vec{t}_\perp(s)}{ds} \right)^2. \quad (122)$$

Donner l'expression similaire de l'élongation l (120) calculée au même ordre.

Dans toute la suite, on prendra comme conditions aux limites sur les vecteurs tangents (les extrémités du filament sont libres de fluctuer) :

$$\frac{d\vec{t}_\perp}{ds}(0) = \frac{d\vec{t}_\perp}{ds}(l_0) = \vec{0}. \quad (123)$$

b) On considère un mode propre oscillant $\vec{t}_\perp(s) = \vec{a} \sin(ks) + \vec{b} \cos(ks)$, où \vec{a} et \vec{b} sont deux vecteurs fixes réels du plan perpendiculaire à Oz , et où k est un « vecteur » d'onde (à une dimension) caractérisant le mode. Montrer que $\vec{a} = \vec{0}$ et que les modes sont quantifiés en $k = k_n$ avec $n = 1, 2, 3, \dots$, et une forme simple de k_n en fonction de l_0 et n (le mode $k_0 = 0$ ne doit pas être conservé).

c) Grâce aux conditions aux limites périodiques (123), on peut décomposer toute configuration $\vec{t}_\perp(s)$ en série de Fourier :

$$\vec{t}_\perp(s) = \sum_{n=1}^{\infty} \vec{b}_n \cos(k_n s), \quad (124)$$

où, là encore, l'amplitude \vec{b}_n est un vecteur arbitraire du plan perpendiculaire à Oz . Calculer la valeur de l'énergie (122) du filament semi-flexible, et montrer qu'elle s'écrit :

$$\beta \mathcal{H} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{2} \beta K_n (\vec{b}_n)^2, \quad (125)$$

où βK_n est un coefficient que l'on précisera en fonction de k_n , l_0 et ξ . (On admettra *sans calcul* que les termes impliquant dans \mathcal{H} (122) le produit de deux modes distincts $n \neq n'$ donnent 0 par intégration sur s , comme dans toutes les décompositions de Fourier).

d) Montrer de même que l'élongation vaut :

$$l = l_0 \left[1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{4} (\vec{b}_n)^2 \right]. \quad (126)$$

5. Les amplitudes \vec{b}_n des modes n de la décomposition en série de Fourier (124), qui sont des vecteurs du plan xOy , peuvent être considérées comme des *variables indépendantes*, chacune étant régie par son terme quadratique dans le hamiltonien (125). La moyenne statistique thermique $\langle \dots \rangle$ va donc être prise comme :

$$\langle (\dots) \rangle = \frac{1}{Z} \int_{\mathbf{R}^2} \prod_{n=1}^{\infty} d^2 \vec{b}_n (\dots) \exp \left\{ -\frac{1}{2} \beta \sum_{n=1}^{\infty} K_n (\vec{b}_n)^2 \right\}, \quad (127)$$

où Z est la fonction de partition :

$$Z = \int_{\mathbf{R}^2} \prod_{n=1}^{\infty} d^2 \vec{b}_n \exp \left\{ -\frac{1}{2} \beta \sum_{n=1}^{\infty} K_n (\vec{b}_n)^2 \right\}. \quad (128)$$

(N.B. : il pourra être utile de conserver la notation compacte K_n aussi longtemps que possible dans les calculs intermédiaires).

a) Calculer Z comme un produit infini formel. On rappelle la formule d'intégration gaussienne (ici en une dimension), où A est un coefficient arbitraire, éventuellement complexe :

$$\int_{\mathbf{R}} db \exp \left\{ -\frac{1}{2} Ab^2 \right\} = (2\pi)^{1/2} A^{-1/2}. \quad (129)$$

b) On s'intéresse maintenant à la moyenne thermique de la distribution de probabilité

$$G(r) = \langle \delta(l-r) \rangle, \quad (130)$$

pour que l'élongation l (120), (126) prenne la valeur r . Des propriétés de la distribution de Dirac δ on aura besoin de ne connaître que la suivante : $\delta(x)$ peut s'écrire sous la forme intégrale de Fourier

$$\delta(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dq}{2\pi} \exp(iqx). \quad (131)$$

À l'aide du résultat (126) et des définitions (127) et (128), représenter la valeur moyenne (130) comme une intégrale

$$G(r) = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dq}{2\pi} e^{iq(l_0-r)} g(iql_0), \quad (132)$$

où la fonction est donnée par un produit infini

$$g(ix) = \prod_{n=1}^{\infty} \left(1 + \frac{ix}{x_n}\right)^{-1}$$

où l'on explicitera les x_n .

c) Pour poursuivre les calculs sans difficulté, on admettra les résultats formels suivants :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dx}{2\pi} e^{ixy} \prod_{n=1}^{\infty} \left(1 + \frac{ix}{x_n}\right)^{-1} = \sum_{n=1}^{\infty} x_n e^{-x_n y} \prod_{p \geq 1, p \neq n} \left(1 - \frac{x_n}{x_p}\right)^{-1}, \quad (133)$$

$$\prod_{p \geq 1, p \neq n} \left(1 - \frac{n^2}{p^2}\right)^{-1} = 2(-1)^{n+1}. \quad (134)$$

En déduire $G(r)$ sous la forme d'une série simple sur n

$$G(r) = 2\kappa \frac{1}{l_0} \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^{n+1} \pi^2 n^2 \exp \left[-\pi^2 n^2 \kappa \left(1 - \frac{r}{l_0}\right) \right], \quad (135)$$

où l'on a introduit la notation $\kappa = \frac{\xi}{l_0}$.

6. a) Quel est le terme dominant dans $G(r)$ pour r petit devant l_0 et κ assez grand ?

b) Dans la limite $1 - r/l_0 \rightarrow 0$, qui correspond aux grandes élongations, la variable de la série alternée donnant G varie lentement, et l'on peut évaluer celle-ci par une méthode due à Poisson. Le résultat en est :

$$G(r) \simeq \frac{\kappa}{2\sqrt{\pi}} \frac{1}{l_0} \frac{1}{\left[\kappa \left(1 - \frac{r}{l_0}\right)\right]^{5/2}} \exp \left[-\frac{1}{4\kappa \left(1 - \frac{r}{l_0}\right)} \right]. \quad (136)$$

Comment varie $G(r)$ lorsque $r \rightarrow l_0^-$? Cela se comprend-il physiquement ?

c) L'entropie associée à la distribution G peut être prise comme $S(r) = k_B \ln G(r)$. Quelle est l'énergie libre associée $F(r)$? On considère dans cette question le même filament, cette fois étiré

sous l'action d'une force f appliquée à l'une de ses extrémités dans la direction Oz . Quel terme d'énergie supplémentaire lui est-il associé ? Dans le régime des grandes forces ou élongations (136), déterminer par un argument simple la relation d'équilibre entre f et r (on négligera les termes logarithmiques dans ce régime $r \approx l_0$). Retrouve-t-on un résultat connu ?

7 a) A.N. : À l'aide des questions précédentes, tracer la courbe $\frac{r^2}{l_0} G(r)$ en fonction de la variable réduite $u = r/l_0$ pour l'intervalle $u \in [0, 1]$ et pour les données physiques $\xi \simeq 16,1 \mu\text{m}$ et $l_0 \simeq 13,4 \mu\text{m}$. Commenter l'aspect de la distribution de probabilité.

b) Des expériences récentes de mesure des fluctuations de filaments d'actine ont été faites, où les images des extrémités de filaments individuels sont enregistrées par microscopie de fluorescence. On a ainsi accès à l'histogramme de la distance radiale r (figure 27). Les filaments sont enfermés dans une cellule d'épaisseur $\sim 1 \mu\text{m}$. Est-on alors, d'après les caractéristiques physiques des filaments considérés, plutôt dans un régime de fluctuations en deux ou trois dimensions ? L'histogramme expérimental montré ci-dessous ressemble-t-il à la quantité tracée en **7 a** ?

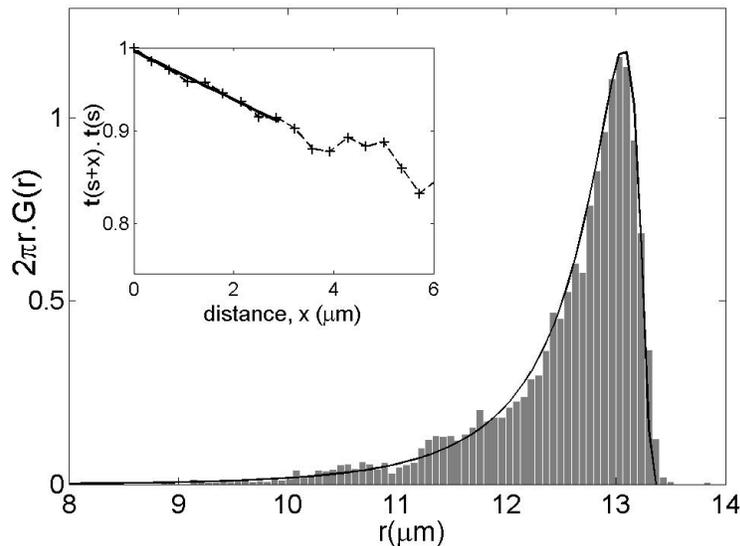


FIG. 27 – Histogramme de la distance radiale r entre les extrémités du filament. (L'encart montre la décroissance des corrélations entre vecteurs tangents mesurée expérimentalement.) [L. Le Goff *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **89**, 258101 (2002), courtoisie de Erwin Frey, HMI, Berlin.]

CORRIGÉ

La fonction de corrélation angulaire des vecteurs tangents est donnée par :

$$\langle \vec{t}(s) \cdot \vec{t}(s') \rangle = \exp\left(-\frac{|s-s'|}{\xi}\right), \quad (137)$$

où ξ est la longueur de persistance de la chaîne, et où $\langle \dots \rangle$ représente la moyenne statistique thermique.

1. Longueur de persistance ξ' par projection du vecteur bout-à-bout \vec{R} sur la direction initiale $\vec{t}(0)$:

$$\xi' = \langle \vec{t}(0) \cdot \vec{R} \rangle = \langle \vec{t}(0) \cdot \int_0^{l_0} \vec{t}(s) ds \rangle. \quad (138)$$

On utilise (137) :

$$\xi' = \int_0^{l_0} \langle \vec{t}(0) \cdot \vec{t}(s) \rangle ds = \int_0^{l_0} \exp\left(-\frac{s}{\xi}\right) ds = \xi \left[1 - \exp\left(-\frac{l_0}{\xi}\right)\right]. \quad (139)$$

Limite pour $l_0/\xi \gg 1$: $\xi' = \xi$, ce qui correspond à une longue chaîne flexible, tandis que pour $l_0/\xi \ll 1$: $\xi' = l_0$, ce qui correspond à un bâtonnet rigide.

2. Taille carrée moyenne $\langle R^2 \rangle$, correspondant à la moyenne (137) :

$$\begin{aligned} \langle R^2 \rangle &= \int_0^{l_0} ds \int_0^{l_0} ds' \langle \vec{t}(s) \cdot \vec{t}(s') \rangle = \int_0^{l_0} ds \int_0^{l_0} ds' \exp\left(-\frac{|s-s'|}{\xi}\right) \\ &= 2\xi l_0 - 2\xi^2 [1 - \exp(-l_0/\xi)], \end{aligned} \quad (140)$$

après calcul de l'intégrale double (non demandé). Pour $l_0/\xi \gg 1$, $\langle R^2 \rangle \simeq 2\xi l_0$. Pour une marche aléatoire de N pas de longueur b sur \mathbf{Z}^3 , $l_0 = Nb$ et $\langle R^2 \rangle = Nb^2 = l_0 b$, d'où ici une longueur de maillon équivalente $b = 2\xi$. Pour $l_0/\xi \ll 1$, on trouve, en développant (140) au deuxième ordre en l_0/ξ : $\langle R^2 \rangle \simeq l_0^2$, ce qui correspond au cas d'un bâtonnet rigide.

3. *A.N* : Pour les données numériques $\xi \simeq 16,1 \mu\text{m}$, $l_0 \simeq 13,4 \mu\text{m}$ l'on trouve $\xi' \simeq 9,1 \mu\text{m}$, naturellement inférieure à l_0 et donc aussi à $\xi > l_0$. La taille moyenne est $\sqrt{\langle R^2 \rangle} \simeq 11,8 \mu\text{m}$. Le filament a bien la géométrie d'un bâtonnet, modulo l'existence des fluctuations thermiques, que l'on va maintenant analyser plus avant.

4. a) À l'ordre dominant en t_x, t_y ,

$$t_z = (1 - t_x^2 - t_y^2)^{1/2} \simeq 1 - \frac{1}{2}(t_x^2 + t_y^2) = 1 - \frac{1}{2}(\vec{t}_\perp)^2. \quad (141)$$

Dans l'expression de l'énergie (119), le terme $\left(\frac{d\vec{r}_z(s)}{ds}\right)^2$ est donc d'ordre 4 en $\vec{r}_\perp(s)$ et négligeable devant les termes $\left(\frac{d\vec{r}_{x,y}(s)}{ds}\right)^2$, qui sont d'ordre 2. L'énergie s'écrit alors :

$$\beta\mathcal{H} \simeq \frac{1}{2}\xi \int_0^{l_0} ds \left(\frac{d\vec{r}_\perp(s)}{ds}\right)^2, \quad (142)$$

avec pour élongation l (120), calculée *via* (141) au même ordre :

$$l \simeq l_0 - \frac{1}{2} \int_0^{l_0} ds (\vec{r}_\perp(s))^2. \quad (143)$$

b) Pour un mode propre oscillant $\vec{r}_\perp(s) = \vec{a} \sin(ks) + \vec{b} \cos(ks)$, la condition $\frac{d\vec{r}_\perp}{ds}(0) = \vec{a} k = \vec{0}$ donne $\vec{a} = \vec{0}$, ou $k = 0$, tandis que $\frac{d\vec{r}_\perp}{ds}(l_0) = -\vec{b} k \sin(kl_0) = \vec{0}$ quantifie $k : k = 0$, ou $\sin(kl_0) = 0$, soit $k = k_n = n\pi/l_0$, $n = 0, 1, 2, 3, \dots$. Le mode $n = 0$, pour lequel $k = 0$ et $\vec{r}_\perp(s) = \vec{b}$, $\forall s$, correspond à une chaîne complètement droite, et ne contribue pas à l'énergie de courbure dans (142).

c) Grâce aux conditions aux limites périodiques (123), on décompose toute configuration $\vec{r}_\perp(s)$ en série de Fourier :

$$\vec{r}_\perp(s) = \sum_{n=1}^{\infty} \vec{b}_n \cos(k_n s), \quad (144)$$

où les amplitudes \vec{b}_n sont des vecteurs arbitraires du plan perpendiculaire à Oz . L'énergie \mathcal{H} (142) s'écrit alors :

$$\beta\mathcal{H} = \frac{1}{2}\xi \int_0^{l_0} ds \left(\sum_{n=1}^{\infty} \vec{b}_n k_n \sin(k_n s) \right)^2. \quad (145)$$

Après développement du carré, les termes croisés avec $n \neq n'$ s'annulent par intégration sur le segment $[0, l_0]$. Il reste

$$\beta\mathcal{H} = \frac{1}{2}\xi \sum_{n=1}^{\infty} (\vec{b}_n)^2 k_n^2 \int_0^{l_0} ds \sin^2(k_n s). \quad (146)$$

On a identiquement : $\int_0^{l_0} ds \sin^2(k_n s) [= \int_0^{l_0} ds \cos^2(k_n s)] = \frac{1}{2}l_0$, par moyenne sur les périodes des modes quantifiés. D'où le résultat :

$$\beta\mathcal{H} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{2} \beta K_n (\vec{b}_n)^2, \quad (147)$$

avec $\beta K_n = \frac{1}{2}l_0 \xi k_n^2 = \frac{1}{2} \frac{\xi}{l_0} \pi^2 n^2$.

d) Le même calcul donne pour (143) :

$$l = l_0 - \frac{1}{2} \sum_{n=1}^{\infty} (\vec{b}_n)^2 \int_0^{l_0} ds \cos^2(k_n s) = l_0 \left[1 - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{4} (\vec{b}_n)^2 \right]. \quad (148)$$

5. a) Les amplitudes \vec{b}_n des modes n de la décomposition en série de Fourier (144) sont des vecteurs *bidimensionnels* (du plan xOy), et en tant que *variables indépendantes quadratiques* du hamiltonien (147), correspondent chacune à *deux* degrés de liberté. L'intégrale gaussienne (129) (cette fois bidimensionnelle) donne pour le mode n

$$\int_{\mathbf{R}^2} d^2\vec{b}_n \exp \left\{ -\frac{1}{2}\beta K_n (\vec{b}_n)^2 \right\} = 2\pi(\beta K_n)^{-1}, \quad (149)$$

d'où la fonction de partition totale (128)

$$\mathcal{Z} = \prod_{n=0}^{\infty} 2\pi(\beta K_n)^{-1}. \quad (150)$$

b) Calcul de la distribution de probabilité

$$G(r) = \langle \delta(l-r) \rangle, \quad (151)$$

pour que l'élongation l prenne la valeur r . Dans la distribution de Dirac $\delta(l-r)$ on utilise (148) pour écrire sous la forme intégrale de Fourier

$$\delta(l-r) = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dq}{2\pi} \exp \left(iq(l_0-r) - \frac{iq l_0}{4} \sum_{n \geq 1} (\vec{b}_n)^2 \right). \quad (152)$$

On a donc identiquement

$$G(r) = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dq}{2\pi} e^{iq(l_0-r)} g(iql_0), \quad (153)$$

avec

$$g(iql_0) = \left\langle \exp \left(-\frac{iq l_0}{4} \sum_{n \geq 1} (\vec{b}_n)^2 \right) \right\rangle. \quad (154)$$

Par définition de la moyenne (127) on a donc à calculer encore simplement des intégrales gaussiennes et l'on trouve comme en (149) (150)

$$g(iql_0) = \frac{1}{\mathcal{Z}} \int_{\mathbf{R}^2} \prod_{n=1}^{\infty} d^2\vec{b}_n \times \exp \left\{ -\frac{1}{2} \sum_{n=1}^{\infty} \left[\beta K_n + \frac{iq l_0}{2} \right] (\vec{b}_n)^2 \right\} \quad (155)$$

$$= \frac{1}{\mathcal{Z}} \prod_{n=1}^{\infty} 2\pi \left(\beta K_n + \frac{iq l_0}{2} \right)^{-1} \quad (156)$$

$$= \prod_{n=1}^{\infty} \left(1 + \frac{iq l_0}{2\beta K_n} \right)^{-1}, \quad (157)$$

soit le produit infini

$$g(ix) = \prod_{n=1}^{\infty} \left(1 + \frac{ix}{x_n} \right)^{-1},$$

avec $x_n \equiv 2\beta K_n$.

c) On pose dans (153) $x = ql_0$, $dq = dx/l_0$, $y = 1 - r/l_0$, et $x_n = 2\beta K_n$ avec le résultat :

$$\begin{aligned} G(r) &= \frac{1}{l_0} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dx}{2\pi} e^{ixy} \prod_{n=1}^{\infty} \left(1 + \frac{ix}{x_n}\right)^{-1} = \frac{1}{l_0} \sum_{n=1}^{\infty} x_n e^{-x_n y} \prod_{p \geq 1, p \neq n} \left(1 - \frac{x_n}{x_p}\right)^{-1} \\ &= \frac{1}{l_0} \sum_{n=1}^{\infty} 2\beta K_n e^{-2\beta K_n (1-r/l_0)} \prod_{p \geq 1, p \neq n} \left(1 - \frac{K_n}{K_p}\right)^{-1}. \end{aligned} \quad (158)$$

On se souvient alors que $\beta K_n = \frac{1}{2}\pi^2 n^2 \xi / l_0$, et l'on utilise l'identité

$$\prod_{p \geq 1, p \neq n} \left(1 - \frac{K_n}{K_p}\right)^{-1} = \prod_{p \geq 1, p \neq n} \left(1 - \frac{n^2}{p^2}\right)^{-1} = 2(-1)^{n+1}. \quad (159)$$

On trouve alors $G(r)$ sous la forme de la série simple sur n

$$G(r) = 2 \frac{\xi}{l_0^2} \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^{n+1} \pi^2 n^2 \exp \left[-\pi^2 n^2 \frac{\xi}{l_0} \left(1 - \frac{r}{l_0}\right) \right], \quad (160)$$

ce qui est bien (135) (où l'on utilise la notation $\kappa = \xi / l_0$).

6. a) Le terme dominant dans $G(r)$ pour $r \ll l_0$ et κ assez grand est le premier où $n = 1$, et

$$G(r) \simeq \frac{2}{l_0} \kappa \pi^2 \exp \left[-\pi^2 \kappa \left(1 - \frac{r}{l_0}\right) \right], \quad (161)$$

qui tend exponentiellement vite vers 0, car pour les données $\pi^2 \kappa \simeq 11,8$ et $e^{-\pi^2 \kappa} \simeq 7 \times 10^{-6}$.

b) Dans la limite $1 - r/l_0 \rightarrow 0$, qui correspond aux grandes élongations :

$$G(r) \simeq \frac{\kappa}{2\sqrt{\pi}} \frac{1}{l_0} \frac{1}{\left[\kappa \left(1 - \frac{r}{l_0}\right)\right]^{5/2}} \exp \left[-\frac{1}{4\kappa \left(1 - \frac{r}{l_0}\right)} \right], \quad (162)$$

donc $G(r) \rightarrow 0$ exponentiellement vite lorsque $r \rightarrow l_0^-$. Cela se comprend physiquement car les fluctuations thermiques empêchent toujours le bâtonnet d'être complètement étiré. On va voir cependant, comme on s'y attend pour un bâtonnet rigide, que la distribution est très piquée à des valeurs de r assez proches de l_0 .

c) À l'entropie $S(r) = k_B \ln G(r)$, liée à la distribution G , est associée une énergie libre $F(r) = -TS(r)$. Lorsque le même filament est étiré sous l'action d'une force f appliquée à l'une de ses extrémités dans la direction Oz , un terme d'énergie supplémentaire $U(r) = -fr$ lui est associé. La relation d'équilibre entre f et r est alors déterminée par

$$\frac{\partial}{\partial r} [U(r) - TS(r)] = 0.$$

Dans le régime des grandes forces ou élongations (162), on trouve

$$F(r) = -TS(r) = -k_B T \ln G(r) \simeq \frac{k_B T}{4\kappa(1-r/l_0)} + O[\ln(1-r/l_0)].$$

On en déduit la relation à l'équilibre

$$\frac{\partial}{\partial r} \left[-fr + \frac{k_B T}{4\kappa(1-r/l_0)} \right] = 0,$$

soit

$$f = k_B T \frac{1}{4\kappa l_0} \left(1 - \frac{r}{l_0} \right)^{-2}.$$

Ceci s'inverse aussi, grâce à $\kappa = \xi/l_0$, en

$$\frac{r}{l_0} = 1 - \frac{1}{2\sqrt{\beta f \xi}},$$

c'est-à-dire précisément le résultat vu en cours et petites classes pour le régime de grandes forces, **CQFD**.

7 a) A.N. : la fonction $\frac{r^2}{l_0} G(r)$ s'écrit en fonction de la variable réduite $u = r/l_0$ sur l'intervalle $u \in [0, 1]$:

$$\frac{r^2}{l_0} G(r) = 2\kappa u^2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^{n+1} \pi^2 n^2 \exp[-\pi^2 n^2 \kappa(1-u)], \quad (163)$$

et pour le régime des grandes élongations

$$\frac{r^2}{l_0} G(r) \simeq \frac{\kappa}{2\sqrt{\pi}} u^2 \frac{1}{[\kappa(1-u)]^{5/2}} \exp \left[-\frac{1}{4\kappa(1-u)} \right]. \quad (164)$$

Pour les données physiques $\xi \simeq 16,1 \mu\text{m}$ et $l_0 \simeq 13,4 \mu\text{m}$, on a $\kappa = \xi/l_0 \simeq 1,2$. La courbe est tracée en figure 28. On voit que la distribution de probabilité est très piquée autour d'une valeur un peu au delà de $u = 0,9$, ce qui correspond bien à l'image que l'on se fait des fluctuations thermiques d'un bâtonnet rigide.

b) Les expériences récentes de mesure des fluctuations de filaments d'actine par Le Goff *et al.*, montrées dans l'énoncé en Fig. 27, correspondent plutôt à un régime de 2D,¹⁵ car l'épaisseur de la cellule $\sim 1 \mu\text{m}$ est environ treize fois plus petite que la longueur des filaments $l_0 \simeq 13,4 \mu\text{m}$. La valeur au maximum y est encore plus proche de 1, $u \simeq \frac{13}{13,4} = 0,97$, car les fluctuations sont encore réduites en 2D par rapport à celles en 3D. Cependant, l'histogramme expérimental ressemble fort à la quantité prédite en Fig. 28 pour 3D, car la physique des fluctuations d'un filament semi-rigide y est évidemment fort semblable.

¹⁵Ceci explique la présence de la mesure radiale d'intégration en $2\pi r$ dans la figure expérimentale.

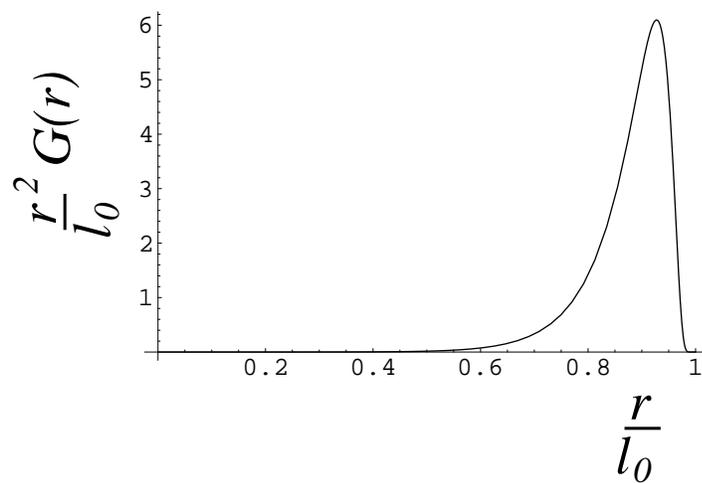


FIG. 28 – Distribution radiale tridimensionnelle $\frac{r^2}{l_0} G(r)$ en fonction de $u = r/l_0$.

Chapitre 5

Effets topologiques dans l'ADN

Ce chapitre est consacré à une description élémentaire des effets topologiques dans les molécules double brin d'ADN. On commence par montrer que les chaînes d'ADN en double hélice peuvent avoir naturellement par torsion une conformation dite « superenroulée », tout comme la conformation entortillée bien connue pour les cordons de téléphone. On présente ensuite brièvement le formalisme topologique et le théorème de White pour les lois de conservation entre torsion et superenroulement. Ensuite sont décrites les expériences récentes d'étirement de molécules sous torsion, ainsi que leur application à l'ouverture de l'ADN double brin. Enfin, l'existence de la classe des enzymes à vocation topologique, les topoisomérases, est décrite, ainsi que leur interaction avec les chaînes d'ADN superenroulées.¹

1 Introduction

En 1953, il y a donc un peu plus de cinquante ans aujourd'hui, paraissait dans une note de trois pages publiée dans *Nature* le modèle maintenant célébrissime de Francis Crick et James Watson pour la molécule d'ADN. Ce modèle était compatible avec tout ce que l'on savait à l'époque sur l'ADN, et l'aide finale leur fut apportée par les figures de diffraction aux rayons X obtenues pour des fibres d'ADN par Rosalind Franklin et M. Wilkins (fig. 1). Le modèle de la double hélice avait aussi l'avantage majeur de suggérer un mécanisme simple pour la transmission des caractères génétiques lors de la mitose.

En 1963, le biologiste J. Cairns exécuta l'expérience suivante. Il laissa sur un film radiosensible l'ADN de la bactérie *Escherichia Coli* marqué radioactivement, obtenant ainsi après deux mois ce que l'on appelle un *autoradiographe*. Quelle ne fut pas alors sa surprise de dé-

¹La section 2 reprend des passages de la thèse de Terence Strick, *Enroulement mécanique de l'ADN et relaxation par les topoisomérases*, Université Paris VI, 1999. La plupart des figures de ce chapitre proviennent des articles de T. R. Strick, M.-N. Dessinges, G. Charvin, N. H. Dekker, J.-F. Allemand, D. Bensimon et V. Croquette, *Rep. Prog. Phys.* **66**, 1-45 (2003) et *C. R. Physique* **3**, 595-618 (2002), et ont été gracieusement fournies par Vincent Croquette.

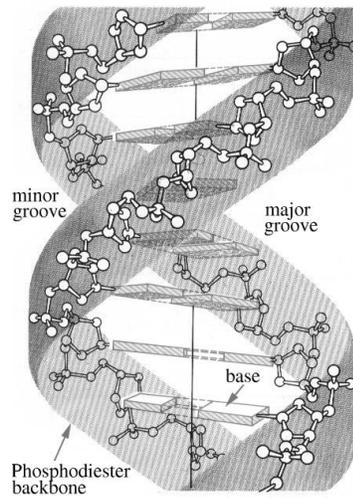


FIG. 1 – la structure idéalisée de la double hélice.

couvrir que les traces laissées par l'ADN d'*E. Coli* montraient sans le moindre doute possible que celui-ci est topologiquement un ... *cercle* !

Ceci posait en effet un redoutable paradoxe. Imaginons une molécule double brin circulaire. En la chauffant doucement, on peut en faire fondre les liaisons hydrogène qui réunissent les bases par paires, et obtenir ainsi deux molécules d'ADN circulaires à un brin. Mais leur coefficient d'enlacement est très grand, car donné environ par le nombre total de paires de bases, divisé par le nombre de paires de bases dans un pas d'hélice, soit approximativement 10. Pour *E. Coli*, cela donne un coefficient d'enlacement de 4×10^5 ! Mais pour que la mitose ait lieu, il faut que les molécules filles, tout aussi enlacées, se séparent. Ainsi naissait le problème de l'obstruction topologique à la réplication : comment diable s'y prend dame Nature pour forcer le coefficient d'enlacement à être strictement égal à zéro à la fin de la mitose ?

À partir de 1963, une équipe de Caltech, travaillant sous la direction de J. Vinograd, entreprit une série d'expériences qui allaient amener à la découverte du phénomène dit du « *supercoiling* » en anglais, et que l'on peut dénommer en français *superenroulement*, ou plus élégamment, *contorsion*. Cette équipe découvrit, en effet, qu'à l'état naturel les ADN circulaires, ou *plasmides*, peuvent avoir une structure vrillée, entortillée, stable. En outre, il semblait bien que cette structure devait jouer un rôle important dans le fonctionnement de la double hélice d'ADN *in vivo*.

Ce sont ces différents problèmes que nous allons décrire dans ce chapitre, dédié aux problèmes d'essence topologique dans le fonctionnement de l'ADN, ainsi qu'aux expériences de physique qui s'y rattachent de manière souvent spectaculaire.

2 La topologie est naturelle pour l'ADN

2.1 Structures tertiaires de l'ADN

La structure dite tertiaire de l'ADN est déterminée par le cheminement dans l'espace de l'axe de la double hélice. Si l'ADN est plutôt rigide à l'échelle de 50 nm, c'est une molécule qui peut néanmoins se courber facilement sur des distances largement supérieures à sa longueur de persistance ξ . Comme nous l'avons vu en détail, une longue molécule d'ADN en solution se présente sous la forme d'une pelote aléatoire soumises aux fluctuations thermiques. Le rayon de giration en solution est de l'ordre de $R \sim \sqrt{2\xi l_0}$, soit en moyenne 80 μm par chromosome humain, à comparer avec les dimensions typiques du noyau cellulaire $\sim 10 \mu\text{m}$. Se pose alors de manière aigüe le problème du mécanisme de compaction de l'ADN à l'intérieur de la cellule.

Des structures plus compactes peuvent apparaître sous l'effet de protéines ou de contraintes de torsion (Figure 2). Des images de plasmides superenroulés, obtenues par microscopie élec-

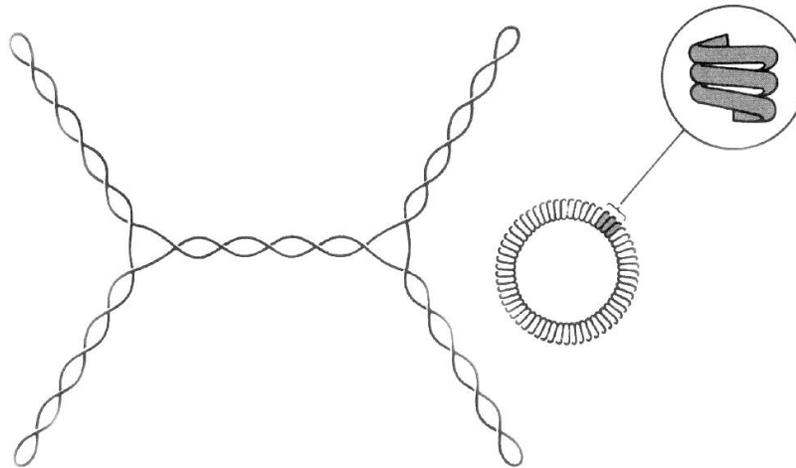


FIG. 2 – Deux types de structures tertiaires engendrées par le superenroulement de l'ADN. À gauche, structures plectonémiques de plasmides superenroulés. À droite, structure solénoïdale, stabilisée avec des protéines de type histone.

tronique, montrent des structures typiques « vrillées », en forme de tresses, dont la forme rappelle entièrement celle des entortillements d'un cordon téléphonique. (Figure 3). Ces structures courbées, appelées « plectonèmes », représentent une voie pour l'emmagasinement de contraintes de torsion. On remarque aussi qu'elles sont compactes. Une seconde structure tertiaire qui sert à gérer une contrainte de torsion est le solénoïde (Figure 2). Dans le noyau cellulaire, l'ADN est d'abord empaqueté de façon solénoïdale autour de petites protéines globulaires de charge positive, appelées histones chez les eukaryotes et protéines HU chez les prokaryotes.

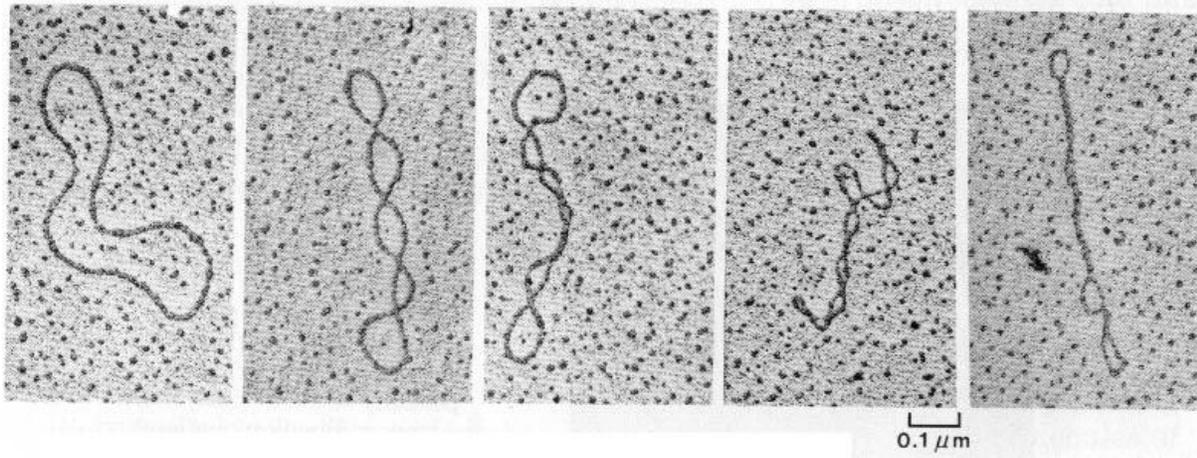


FIG. 3 – Images de plectonèmes de plasmides superenroulés (5 kb), obtenues par microscopie électronique. Le superenroulement va croissant de gauche à droite. Ces images mettent bien en évidence l'aspect compactifiant du superenroulement et des structures plectonémiques (A. Kornberg et T. Baker, *DNA replication*, Freeman, 1992).

2.2 Formalisme topologique

Nombre d'enlacements (« Linking number » Lk)

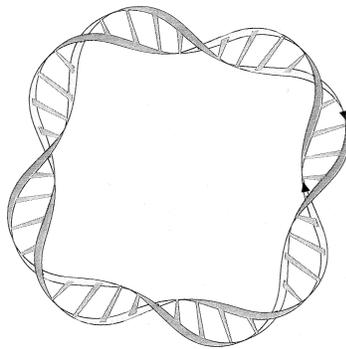


FIG. 4 – Représentation schématique d'une molécule d'ADN circulaire. On remarque l'enlacement topologique non trivial des deux brins de la double hélice.

L'existence de molécules d'ADN circulaires amène immédiatement à des considérations de topologie élémentaires. Comme le montre la figure 4, les deux brins de la double hélice ont un nombre naturel d'enlacements, noté Lk , égal au nombre de paires de bases N , divisé par le pas h de la double hélice [$h = 10,4$ paires de bases pour l'ADN-B (forme standard)] :

$$Lk_0 = \frac{N}{h}. \quad (1)$$

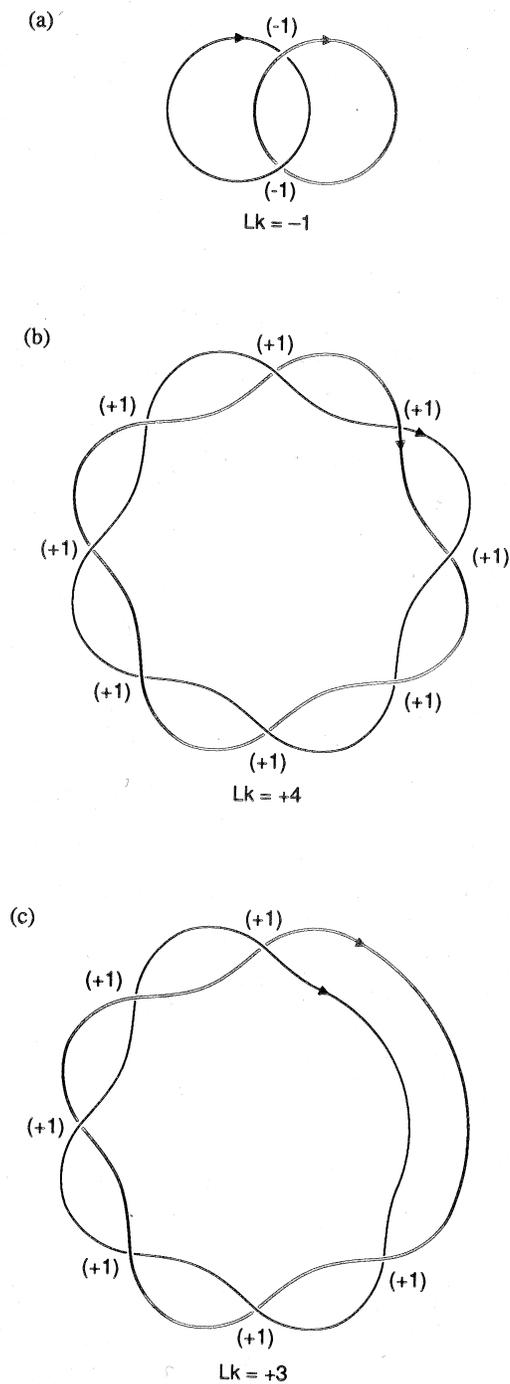


FIG. 5 – Calcul de nombres d'enlacements Lk , par somme algébrique sur les croisements locaux orientés (voir figure 6). a) Cas de deux courbes simplement enlacées, avec $Lk = -1$. b) Cas de la double hélice de la figure 4. Le nombre d'enlacements est $Lk = +4$ avec les orientations des deux courbes prises ici. Il est en fait de -4 avec la convention d'orientations opposées des deux brins de la double hélice prise en figure 4 c) Si la molécule d'ADN est détordue d'un tour avant refermeture en un cercle, le nombre Lk décroît d'une unité.

Pour définir le nombre d'enlacements de manière plus précise, on projette sur un plan les deux brins orientés, et compte algébriquement leurs croisements apparents, comme montré en figure 5 :

$$Lk = \frac{1}{2} \sum_{\text{croisements } i} \varepsilon_i, \quad (2)$$

où $\varepsilon_i = \pm 1$ selon l'orientation gauche ou droite du croisement vue à partir du haut. La convention pour calculer la contribution algébrique locale d'un croisement apparent i est explicitée en figure 6. Ce nombre d'enlacements, dit de Gauss, est un *invariant topologique* algébrique. Il est

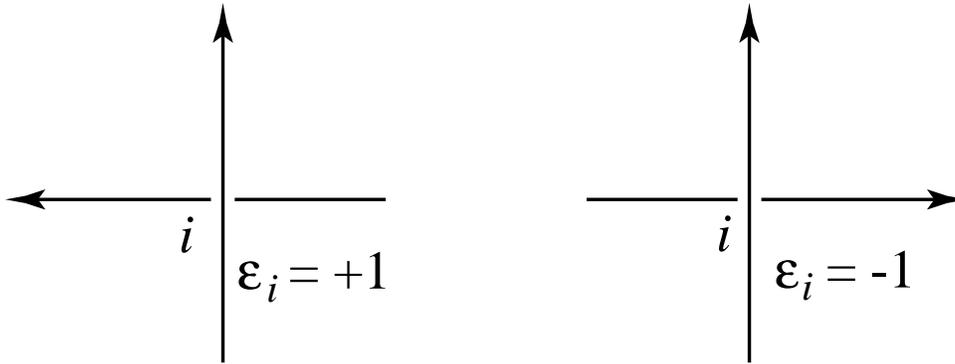


FIG. 6 – Les règles locales de calcul du nombre d'enlacements Lk de deux courbes ou du nombre de contorsion Wr d'une seule courbe : $Lk = \frac{1}{2} \sum_i \varepsilon_i$, où l'on somme sur tous les croisements apparents mutuels i des deux courbes vues en projection, avec $\varepsilon_i = \pm 1$ selon l'orientation gauche ou droite du croisement vue à partir du haut. Il suffit en général d'une projection sur un plan quelconque pour calculer Lk . Pour calculer le « writhe » d'une seule courbe, il faut sommer sur les croisements apparents de la courbe avec elle-même vus en projection plane, et ensuite moyenniser sur les plans de projection : $Wr = \langle \sum_i \varepsilon_i \rangle$. Ce nombre de contorsion Wr peut donc être vu comme le nombre moyen d'auto-enlacements (« self-linking number ») de la courbe avec elle-même.

invariant tant qu'aucun des brins de la molécule d'ADN n'est rompu. Même lors de l'ouverture de la double hélice lors de la réplication ou lors de la lecture du code génétique, par des ARN-polymérase par exemple, cet invariant topologique demeure inchangé. Il faut finalement remarquer que si les extrémités d'une double hélice linéaire sont fixées, on peut définir tout aussi bien un nombre d'enlacements de Gauss pour celle-ci.

Nous avons vu que les ADN circulaires pouvaient se mettre sous forme superenroulée. Nous allons caractériser le degré de superenroulement, et montrer qu'il est partie intégrante du nombre d'enlacements de la double hélice.

Torsion T_w et contorsion Wr

Deux composantes permettent la description de l'état *géométrique* (et non plus simplement topologique) d'une double hélice d'ADN, la « torsion » et la « contorsion ».

• *Nombre de torsion* T_w («*Twist*»). Ce nombre compte le nombre de tours que fait l'hélice dans l'espace. Pour un ADN-B (forme standard) linéaire en l'absence de contraintes extérieures, le nombre de torsion naturel T_{w_0} est égal au nombre de bases N divisé par le pas hélical h de la double hélice ($h = 10,4$ pour l'ADN-B) :

$$T_{w_0} = \frac{N}{h}. \quad (3)$$

D'après l'équation (1), on a donc simplement identité entre nombre d'enlacements et torsion pour un ADN naturel sans contraintes :

$$Lk_0 = T_{w_0}.$$

En présence de superenroulement, ou de vrillage, la situation va changer radicalement.

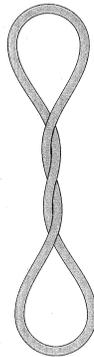


FIG. 7 – Exemple de structure vrillée de nombre de contorsion $Wr = -3$.

• *Nombre de contorsion* Wr («*Writhe*»). Ce nombre, dit de « contorsion », ou de vrillage, ou encore d'entortillement, compte les croisements de l'axe de la molécule avec lui-même (figure 7).

Une définition plus précise est obtenue ainsi : on oriente arbitrairement l'axe de l'ADN, puis on le projette sur un plan aléatoire en comptant algébriquement chaque croisement orienté ± 1 selon une règle de superposition gauche-droite ou droite-gauche (figure 6). Le résultat est moyenné sur l'ensemble des directions de projections planes dans l'espace :

$$Wr = \left\langle \sum_{\text{auto-croisements } i} \varepsilon_i \right\rangle_{\text{plans}}. \quad (4)$$

Par comparaison avec la définition du nombre d'enlacements de Gauss (2), le nombre de contorsion Wr apparaît donc comme le nombre moyen d'auto-enlacements (« self-linking number ») de la courbe avec elle-même. Comme il s'agit d'une moyenne, ce n'est pas en général un nombre entier, sauf si la courbe est quasi-plane. Dans ce cas, le nombre de contorsion est simplement le nombre algébrique de croisements dans le plan de la molécule (figure 7). Le nombre de contorsion, purement géométrique, dépend de la forme de la courbe, et n'est pas d'essence topologique.

On considère qu'un ADN linéaire ne présente en général ni contorsion ni courbure spontanée macroscopique, et donc $Wr_0 = 0$.

Théorème de White

Un théorème célèbre dû à James H. White (1969), élève du géomètre différentiel William Pohl, montre que pour un ADN circulaire double brin, la somme des nombres de torsion et de contorsion est un invariant topologique et donc un invariant du système. Il s'agit du « linking number » Lk , nombre d'enlacement de Gauss des deux brins de la double hélice. Ainsi on a vu que le nombre d'enlacements naturel des deux brins d'un ADN linéaire en l'absence de contraintes extérieures est simplement égal au nombre de pas de la double hélice, soit $Lk_0 = Tw_0$, avec $Wr_0 = 0$. Le théorème de White stipule qu'en toute généralité :

$$Lk = Tw + Wr. \quad (5)$$

L'importance de cette loi de conservation topologique pour le fonctionnement de l'ADN réside dans le fait qu'elle relie la structure intrinsèque (secondaire) de l'hélice en double brin à la structure tertiaire (torsion et contorsion, ou twist et writhe) due au plongement dans l'espace. Cette invariance topologique est strictement vraie pour des ADN circulaires. Elle reste également vraie lorsque les extrémités de la chaîne d'ADN sont fixées, ce qui est précisément le cas des expériences de micromanipulation.²

Superenroulement (« Supercoiling »)

On dit qu'un ADN double brin est *superenroulé* lorsque $Lk \neq Lk_0$, c'est-à-dire lorsque la molécule présente un excès ou un déficit d'enlacements par rapport à l'état naturel sans contorsion ($Wr_0 = 0$). On mesure ces surenroulement ou sousenroulement par

$$\Delta Lk = Lk - Lk_0 = Tw - Tw_0 + Wr = \Delta Tw + Wr. \quad (6)$$

Il est alors utile de rapporter le superenroulement à l'enroulement naturel Lk_0 afin de définir un degré intensif de superenroulement :

$$\sigma = \frac{Lk - Lk_0}{Lk_0} = \frac{\Delta Lk}{Lk_0} = \frac{\Delta Tw + Wr}{Lk_0}. \quad (7)$$

Quand $\sigma > 0$ l'ADN est dit *surenroulé*, alors qu'il est *sousenroulé* lorsque $\sigma < 0$. Un fait remarquable est que les plasmides extraits de bactéries ont un sousenroulement naturel $\sigma \approx -0,06$. Pour un ADN de 50 kpb, cela représente un déficit de 300 tours de la double hélice.

²Commentaire historique : J. Vinograd et ses collaborateurs pressentirent en 1965 qu'il existait une décomposition de Lk en somme de deux nombres réels, qui tenait compte de la géométrie, et non plus uniquement de la topologie de l'ADN. La contorsion était présentée comme de la « superhélicité ». Après le mathématicien B. Fuller qui clarifia la formule empirique de Vinograd, le géomètre différentiel W. Pohl, contacté par F. Crick, remarqua que la formule $Lk = Tw + Wr$ était une conséquence des résultats contenus dans la thèse de son élève J. White. Tous deux utilisaient une définition de la contorsion Wr due aux travaux du mathématicien roumain Georges Calugareanu (vers 1960). Cette définition était elle-même prise comme limite d'un invariant topologique, dû à Gauss en 1833, le nombre d'enlacement mutuel Lk de deux courbes, qui prend des valeurs entières. Le « writhe » Wr est en effet la limite de ce coefficient d'enlacement mutuel lorsque les deux courbes sont chacune confondues avec la courbe donnée. On obtient alors un nombre réel, et non plus entier, d'origine purement géométrique, et non plus topologique.

Des exemples de la loi de conservation de White (5) sont donnés en figure 8. D'après la relation (6), il y a redistribution possible du superenroulement de l'ADN entre la torsion et la contorsion de la double hélice. Dans les expériences de traction et rotation sur l'ADN, une telle redistribution entre ΔTw (à basse force) et Wr (à haute force) va être observée.

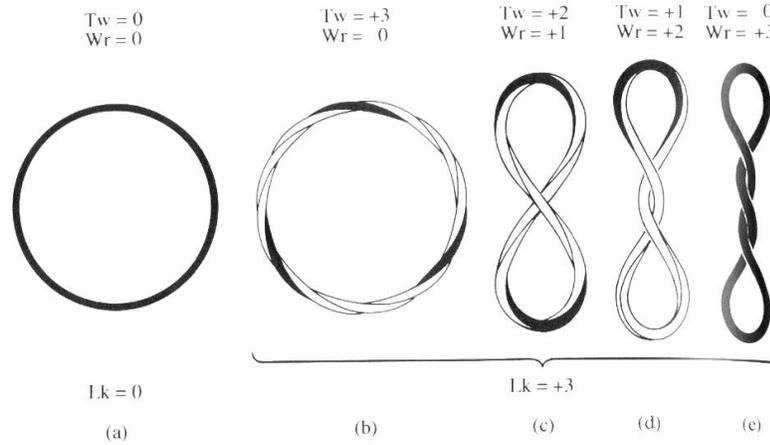


FIG. 8 – Représentation d'un ADN circulaire, ou plasmide, superenroulé, avec différentes répartitions de son superenroulement ΔLk entre supplément de torsion, ΔTw , compté à partir de la torsion naturelle Tw_0 (3) de la double hélice, et vrillage Wr (équation 6). Le plasmide est schématisé par un tube de section carrée dont une face est noire, et ses surenroulement et surtorsion notés simplement Lk et Tw ici sur la figure. (a) : $\Delta Lk = 0$, le plasmide est relâché. (b-e) : Surenroulement $\Delta Lk = +3$, avec différentes répartitions possibles suivant la loi de White (5) ou (6). (b) : Le surenroulement est emmagasiné dans la torsion, $\Delta Tw = +3$, sans vrillage ou contorsion, soit $Wr = 0$. (c) et (d) : Torsion et contorsion se répartissent le surenroulement, $(\Delta Tw, Wr) = (+2, +1)$ ou $(+1, +2)$. (e) : Le surenroulement est entièrement constitué de vrillage avec $(\Delta Tw, Wr) = (0, +3)$.

3 ADN sous torsion : expériences

Rappelons le schéma du dispositif expérimental vu au chapitre précédent. les molécules d'ADN sont attachées à un substrat et à une bille magnétique (figure 9). Grâce à celle-ci, on peut à la fois tirer sur la molécule et la vriller en tournant les aimants. De cette manière, on produit à loisir le superenroulement de la molécule, ce qui va donner accès de manière contrôlée à ses propriétés topologiques.

On peut effectuer deux types de mesures sur un ADN superenroulé :

- À force constante, on peut « vriller » la molécule en faisant tourner la bille magnétique sur elle-même. On s'attend alors à une contraction de la chaîne. On mesure alors l'extension $\ell(n)|_F$ du système en fonction du nombre de tours n . Ce nombre de tours joue le même rôle que le nombre de pas de l'hélice de l'ADN. C'est donc une quantité contribuant à la variation du

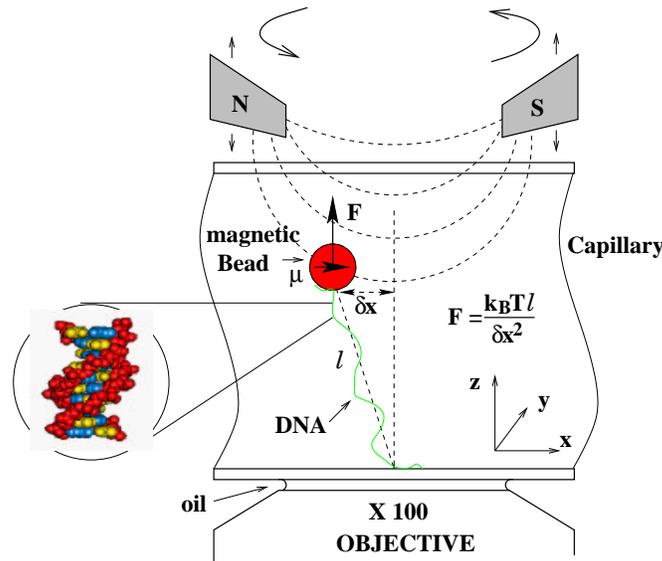


FIG. 9 – Rappel du schéma de l'expérience de micromanipulation d'une molécule isolée d'ADN. Une bille magnétique permet de faire tourner et de vriller la molécule sous tension. La force est mesurée de manière absolue par fluctuations browniennes. L'agrandissement d'une section de l'ADN double brin rappelle que celui-ci est chiral. On peut donc s'attendre à des effets éventuellement différents pour les surenroulements ou les sousenroulements.

« linking number » de la double hélice. Autrement dit, dans ces expériences l'on a :

$$n = Lk - Lk_0 = \Delta Lk.$$

Si l'on normalise l'extension, on est amené à porter l'extension relative ℓ/ℓ_0 en fonction du degré $\sigma = n/Lk_0$ de surenroulement.

• À nombre n de tours constant, on peut aussi mesurer la relation force-extension $F(\ell)|_n$, comme dans les expériences effectuées en l'absence de torsion imposée ($n = 0$) et vues au chapitre 5.

On s'intéresse ici à la variation d'extension en fonction de la torsion imposée, sous force constante. Trois courbes à basses forces sont tout d'abord représentées sur la figure 10. Ensuite, un régime plus vaste de forces est représenté en figure 11.

On observe qu'à *faibles forces* (les trois cas de la figure 10, ou le cas $F=0,2$ pN de la figure 11), l'extension de la molécule varie rapidement avec le degré de surenroulement n , et ceci de manière symétrique pour n ou $-n$, c'est-à-dire indépendante du signe du surenroulement, et ceci bien que la molécule d'ADN soit une molécule chirale (hélice droite usuellement). Le système se contracte d'environ 80 nm/tour. L'axe de symétrie des courbes en cloche permet de déterminer expérimentalement l'état torsionnellement relaxé ($\Delta L_k = 0$) de l'ADN.

Pour une *force moyenne* ($F = 1$ pN en fig. 11), le comportement devient *chiral*. L'extension est *indépendante du sousenroulement* à $n < 0$, et ce comportement déborde un peu du côté $n > 0$. Ensuite, l'extension diminue rapidement avec le *surenroulement* ($n > 0$) comme à faible force, mais avec une pente plus faible (ici 40 nm/tour).

Enfin, à *grande force* ($F = 8$ pN en fig. 11), l'extension du système varie très peu dans la gamme des σ mesurés ici. Il nous faut maintenant expliquer ces différents régimes.

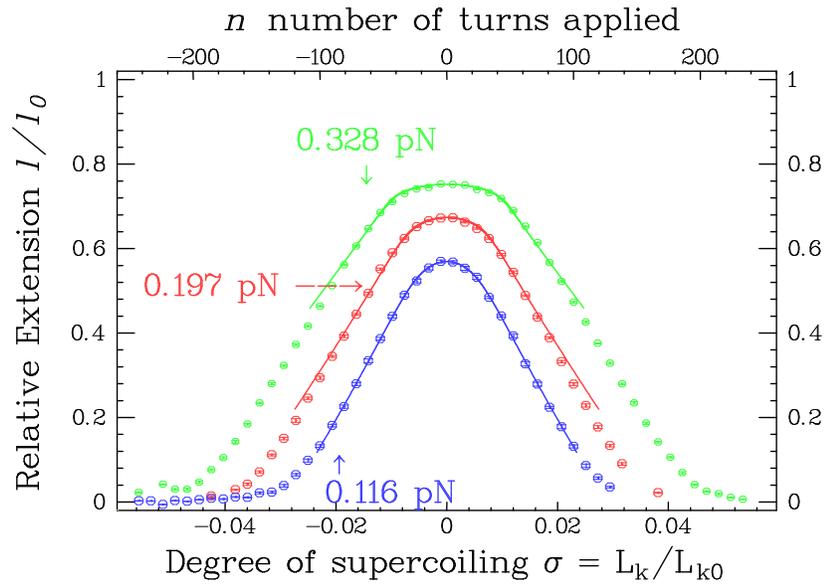


FIG. 10 – Extension relative ℓ/ℓ_0 d'une molécule d'ADN en fonction du degré de supercoiling σ et pour différentes forces d'extension. À ces basses forces, le comportement est symétrique dans l'échage $n \rightarrow -n$. Le raccourcissement est dû à la formation de plectonèmes par contorsion.

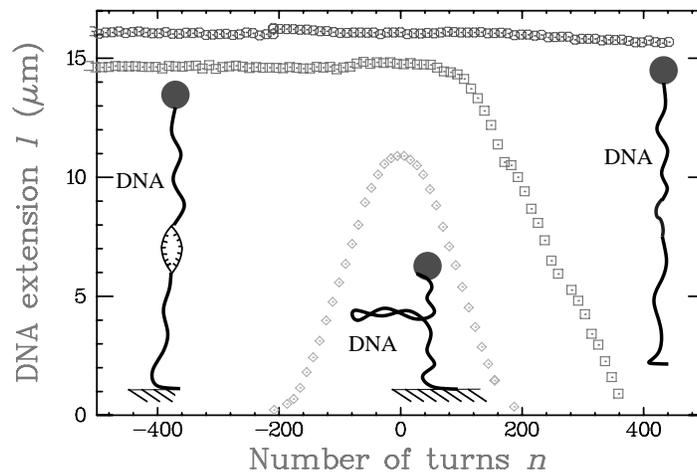


FIG. 11 – Courbes d'extension ℓ de l'ADN en fonction du nombre n de tours appliqués. La force va croissant de bas en haut (respectivement : 0,2 pN ; 1 pN ; 8 pN. Interprétation des données : à basse force, l'ADN emmagasine le superenroulement sous forme de plectonèmes et ceci de manière symétrique. À plus grande force, une bulle de dénaturation apparaît pour les sous-enroulements. À plus grande force encore, des régions hypertorsadées apparaissent, qui empêchent toute contraction.

3.1 Transition de flambage

On considère une chaîne double brin d'ADN sous étirement, auquel se superpose un fort surenroulement par torsion de la chaîne. À une certaine torsion critique, apparaît une transition de « flambage » où l'énergie de torsion emmagasinée se transforme en énergie de courbure, et où une première boucle (« plectonème ») apparaît (fig. 12).

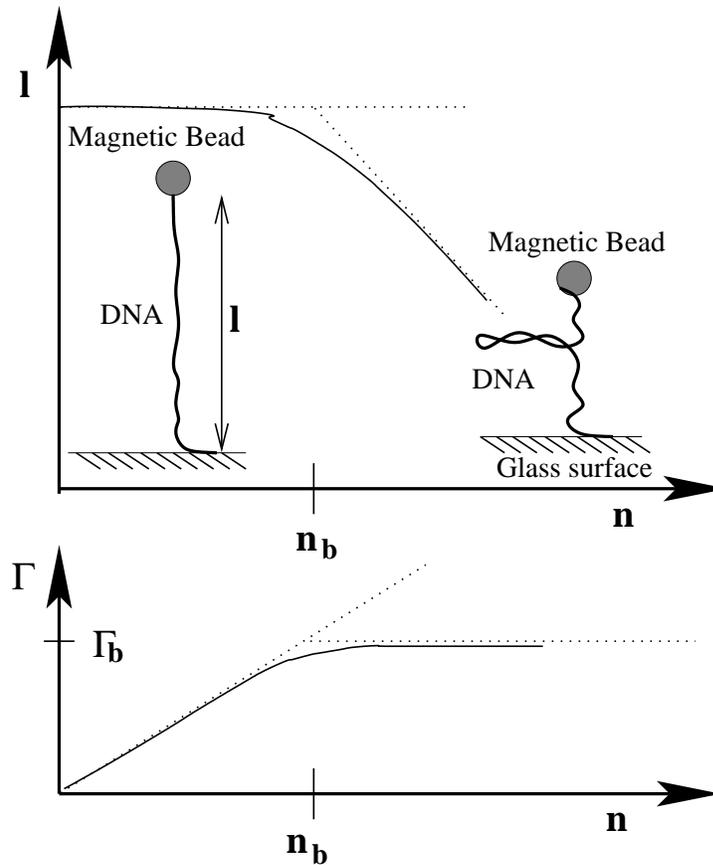


FIG. 12 – Représentation de l'extension ℓ d'un tube élastique étiré par une force F et soumis à une contrainte de torsion de n tours. Initialement, la torsion ne provoque pas de raccourcissement du système. Lorsqu'un nombre de tours critique $n = n_b$ est atteint, une transition dite de *flambage* apparaît, qui permet au système de soulager la contrainte de torsion en extrudant une boucle et en raccourcissant d'autant le système. En bas : couple de torsion Γ appliqué au système en fonction du nombre de tours n . Après une croissance linéaire, le couple sature pour $n = n_b$ à sa valeur critique de flambage $\Gamma = \Gamma_b$ qu'il ne peut dépasser, car la formation de plectonèmes successifs absorbe toute torsion supplémentaire.

On modélise cette transition ici de façon simple comme un cercle de rayon ρ , tangent à la trajectoire de l'ADN étiré. On considère ce dernier comme rectiligne, et sa longueur ℓ se raccourcit donc de $\delta = 2\pi\rho$ (voir la figure 13).

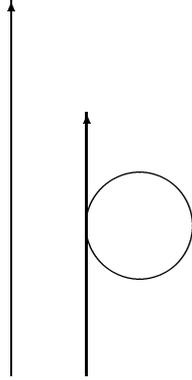


FIG. 13 – La hauteur totale est raccourcie en $\ell - \delta = \ell - 2\pi\rho$ par la formation d'une boucle ou plectonème de rayon ρ .

Nous allons utiliser le modèle continu de chaîne d'ADN semi-flexible vu au chapitre précédent. Rappelons que son hamiltonien de courbure s'écrit simplement

$$\beta\mathcal{H}_0 = \frac{1}{k_B T} \mathcal{H}_0 = \frac{1}{2} \xi \int_0^{\ell_0} ds \left(\frac{d\vec{r}(s)}{ds} \right)^2, \quad (8)$$

où ξ est la longueur de persistance de la chaîne d'ADN. En présence d'une force F de traction selon la direction Oz , l'énergie devient

$$\frac{1}{k_B T} \mathcal{H} = \beta\mathcal{H} = \frac{1}{2} \xi \int_0^{\ell_0} ds \left(\frac{d\vec{r}(s)}{ds} \right)^2 - \beta F \int_0^{\ell_0} ds t_z(s). \quad (9)$$

Évaluons alors la variation $\delta\mathcal{H}(\rho)$ de l'énergie \mathcal{H} , due à l'apparition de la boucle, en présence de la force F (équations (8-9)). On rappelle la relation cinématique usuelle :

$$\frac{d\vec{r}}{ds} = \frac{\vec{n}}{\rho},$$

où \vec{n} est un vecteur unitaire normal à la courbe, et ρ le rayon de courbure. Pour un plectonème modélisé ici de façon simple comme un cercle de rayon ρ , tangent à la trajectoire de l'ADN étiré, l'énergie de courbure :

$$\mathcal{H}_0 = \frac{\xi}{2\beta} \int_0^{\ell_0} ds \left(\frac{d\vec{r}(s)}{ds} \right)^2, \quad (10)$$

conduit à une contribution de la boucle

$$\delta\mathcal{H}_0(\rho) = \frac{\xi}{2\beta} \frac{2\pi}{\rho},$$

à laquelle se rajoute la contribution $+F\delta$ du raccourcissement $\delta = 2\pi\rho$ dans le champ de force, soit au total

$$\delta\mathcal{H}(\rho) = \xi\pi/\beta\rho + 2\pi\rho F.$$

On détermine la valeur d'équilibre ρ_c de ρ pour laquelle $\delta\mathcal{H}(\rho)$ est minimal :

$$\rho_c = (\xi/2\beta F)^{1/2}. \quad (11)$$

Le déplacement de la bille attachée à l'ADN lors de la formation d'un plectonème est donc :

$$\delta_c = 2\pi\rho_c = 2\pi\xi \left(\frac{1}{2\beta F\xi} \right)^{1/2}. \quad (12)$$

Données numériques. Pour $F = 1$ pN, et pour une chaîne d'ADN de longueur de persistance typique $\xi_{ADN} \simeq 53$ nm, on trouve $\delta_c \simeq 65$ nm.

Illustrations expérimentales

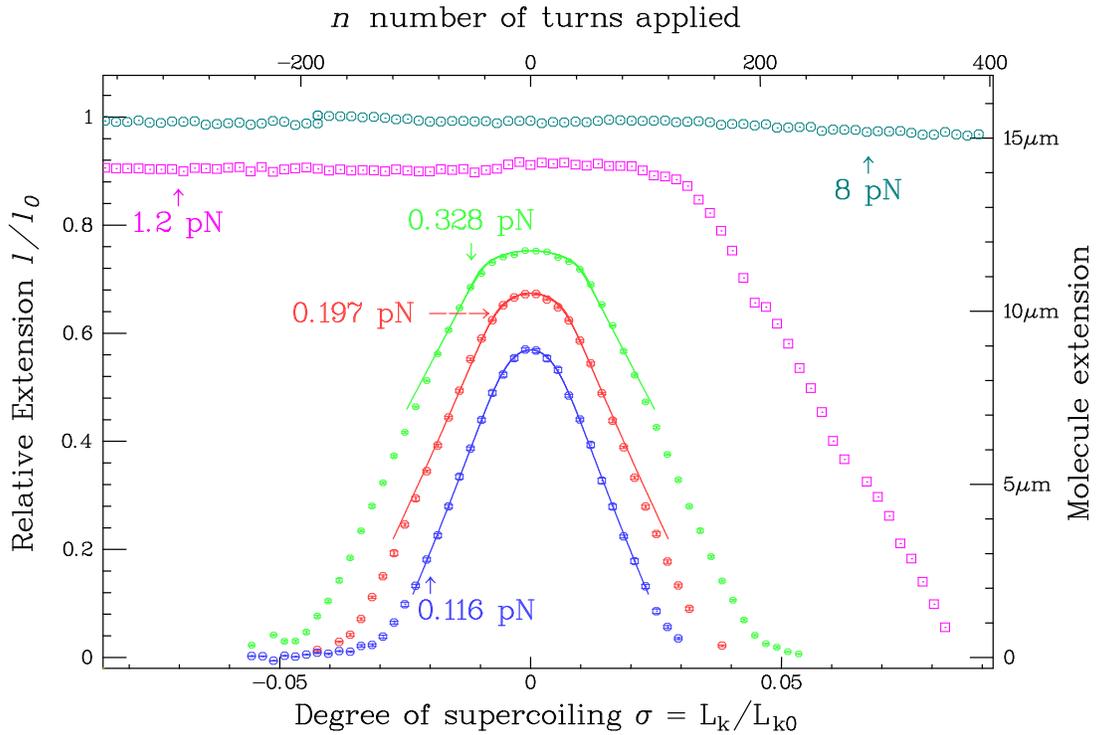


FIG. 14 – Extension relative ℓ/ℓ_0 versus degré de superenroulement σ , converti en nombre de tours n sur l'échelle horizontale en haut. La courbe à $F = 1,2$ pN pour $\sigma > 0$ illustre parfaitement l'instabilité de flambage décrite en figure 12. Le raccourcissement commence à un nombre critique $n_b = 140$ tours. Pour des forces plus faibles, l'instabilité commence très tôt et la courbe est symétrique sous l'échange $\sigma \rightarrow -\sigma$. La brisure de symétrie observée à $F = 1,2$ pN est due à l'ouverture de la double hélice. À $F = 8$ pN, le couple crée une transition structurale dans l'ADN.

Reprenons les expériences de torsion à force fixe vues auparavant (fig. 14). La courbe à $F = 1,2$ pN pour $\sigma > 0$ illustre parfaitement l'instabilité de flambage. Le raccourcissement

commence à un nombre critique $n_b = 140$ tours. Pour des forces plus faibles, l'instabilité commence très tôt et la courbe est symétrique sous l'échange $\sigma \rightarrow -\sigma$, par formation de plectonèmes droits ou gauches. Une comparaison plus avancée avec le modèle de flambage est possible. On peut montrer en effet que la variation de l'élongation avec le nombre de tours, $d\ell/dn$, suit une loi entièrement similaire à la loi (12) qui donne la contraction δ_c en fonction de la force appliquée F

$$\frac{d\ell}{dn} \propto \frac{1}{\sqrt{F}}.$$

Ceci est illustré en figure 15. La taille des plectonèmes semble bien diminuer avec la force appliquée selon une loi de puissance en $F^{-\alpha}$, d'exposant effectif $\alpha \approx 0,4$, assez proche, compte tenu des incertitudes expérimentales, de la prédiction $\alpha = 0,5$ du modèle simple de tube à élasticités de courbure et torsion.

Une limitation évidente de ce modèle de tube élastique est qu'il ignore totalement la nature *chirale* de la double hélice d'ADN. Il ne peut donc être valable que pour de faibles contraintes mécaniques, comme on le voit bien sur la figure expérimentale 14. À plus grandes forces, la courbe élongation-torsion devient dissymétrique, un phénomène sur lequel nous nous penchons maintenant.

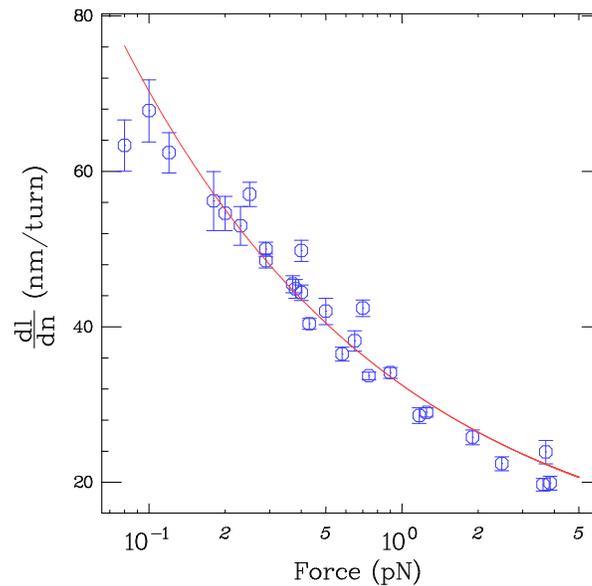


FIG. 15 – *Pente de la courbe d'extension ℓ en fonction de n . La ligne continue est un « fit » avec une loi de puissance en $F^{-\alpha}$, avec $\alpha = 0,4$, tandis que la modèle mécanique élémentaire (éq. 12) donne $\alpha = 0,5$.*

Dénaturation de l'ADN par torsion

L'explication du comportement dissymétrique à force moyenne ($F = 1,2$ pN en fig. 14), et pour des *sousenroulements*, à $\sigma < 0$, se trouve dans l'apparition de bulles de dénaturation

le long de la double hélice (fig. 16). Le nombre d'enlacements négatif $\Delta Lk = n/h$, imposé par la rotation de $n < 0$ tours, où h est le pas hélical, n'est plus emmagasiné, dans la relation de conservation de White, $\Delta Lk = \Delta Tw + Wr$, dans un terme de vrillage $Wr < 0$ comme lors de la formation de plectonèmes, mais dans une variation $\Delta Tw < 0$ du terme de torsion par *ouverture de la double hélice en simple brins*.

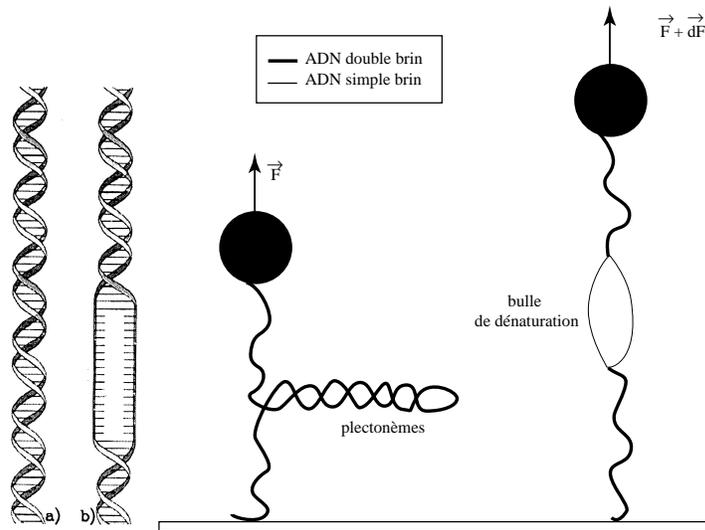


FIG. 16 – Illustration de la dissymétrie, à force $F \approx 1$ pN, entre le surenroulement qui crée des plectonèmes sans restriction, et le sousenroulement qui ouvre la double hélice en une dénaturation artificielle.

ADN hypertorsadé

Lorsque la force augmente, une autre transition structurale se produit, où la distribution même des paires de bases de la forme normale de l'ADN est modifiée. L'ADN prend une forme hypertorsadée, où les bases semblent sortir vers l'extérieur de la molécule, selon des simulations numériques (fig. 17). Cette structure absorbe la contrainte de torsion de manière symétrique, ce qui rend l'élongation de la molécule quasi-insensible au nombre de tours, comme on le voit dans les expériences (fig. 14).

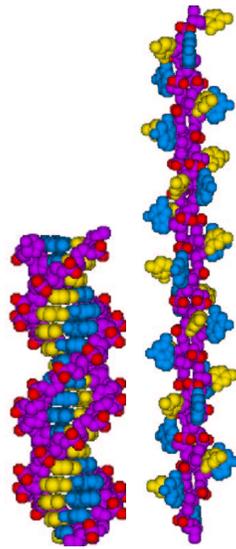


FIG. 17 – *Transition structurale ADN-B standard vers ADN-P hypertorsadé.* À gauche : forme standard de l'ADN-B ; à droite, modèle possible de structure hypertorsadée de l'ADN-P sous torsion, correspondant à des forces de traction $F \approx 8$ pN. Les bases sont désappariées et tournées vers l'extérieur de la molécule. (Lavery *et al.* 1995).

4 ADN et topoisomérases

4.1 Les noeuds dans l'ADN

Peu après la découverte de la structure en double hélice de l'ADN, il y a de cela un peu plus de cinquante ans, la question de la réplication des molécules d'ADN circulaires amena à se poser la question intrigante suivante : comment les deux molécules filles obtenues par duplication pouvaient-elles se séparer ? Leur nombre d'enlacements mutuels Lk devait en effet être par duplication exactement égal au nombre d'enlacements des deux brins de la molécule unique avant réplication, soit $Lk = N/h$, où N est le nombre de paires de bases et h le pas de l'hélice. Autrement dit, les deux molécules devaient se trouver dans un *état hautement mutuellement noué*.

La solution ne fut trouvée qu'en 1971 avec la découverte³ par J. C. Wang, de Harvard, d'une famille d'enzymes, les *topoisomérases*. Ce sont des enzymes présents partout, qui peuvent changer la topologie de molécules d'ADN par clivage de l'un ou des deux brins d'un ADN (topoisomérases de type I ou de type II, respectivement). Les topoisomérases sont ainsi capables de changer à la fois le degré de superenroulement de l'ADN, le degré de caténation de deux molécules, ou encore de nouer une seule molécule circulaire comme montré en figure 18. Elles ne sont pas seulement nécessaires pour des plasmides circulaires. Dans la réplication chez les eukaryotes par exemple, la structure des chromosomes est telle que les ADN linéaires répliqués sont

³J. C. Wang, *J. Mol. Biol.* **55**, 523-533 (1971).

maintenus par leurs extrémités en télomères et sont, là encore, hautement mutuellement noués. Ceci requiert l'intervention multiple et permanente des topoisomérases pour désenchevêtrer les deux ADN lors de la mitose.

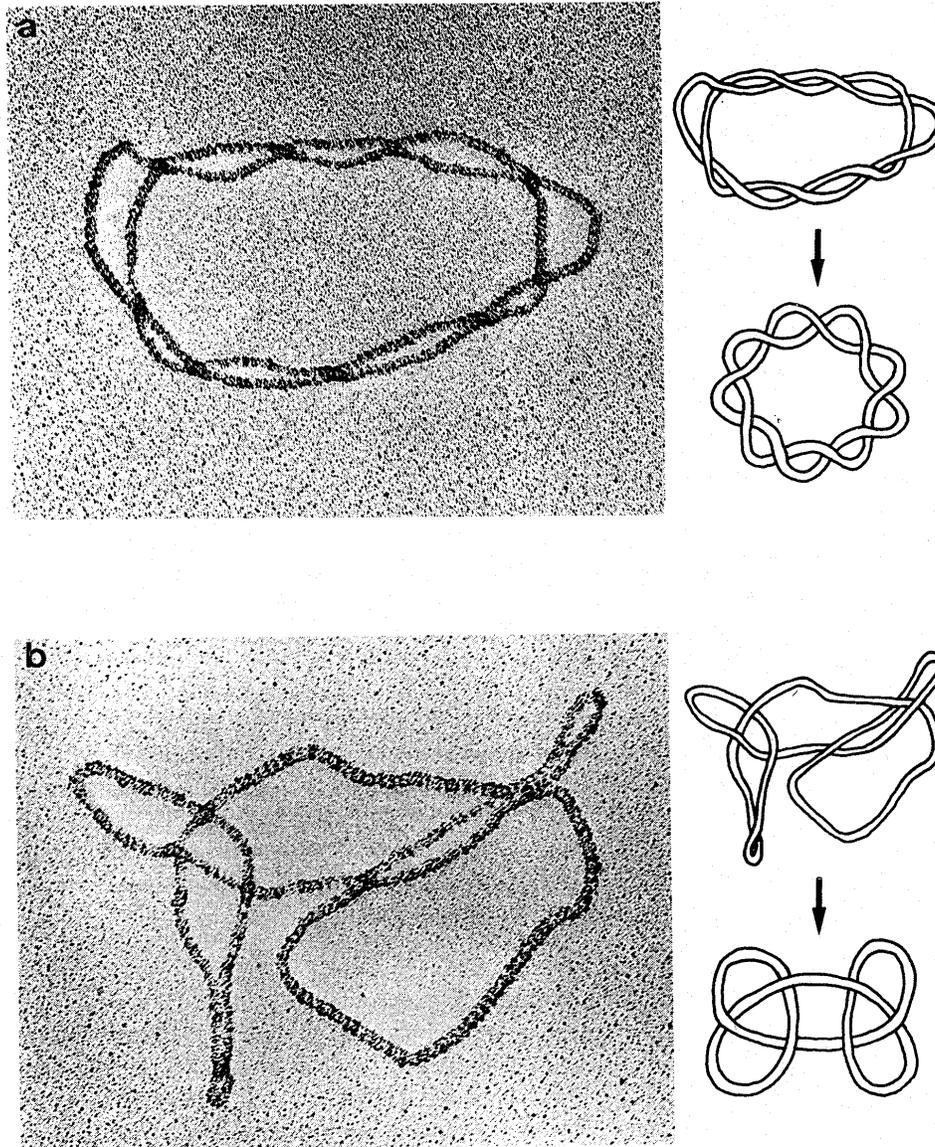


FIG. 18 – Noeuds obtenus par action de la topoisomérase I sur un plasmide non noué (A. Stasiak, École polytechnique fédérale de Lausanne).

4.2 Les topoisomérases I et II

Les topoisomérases de type II sont donc des enzymes tout à fait extraordinaires qui sont capables de faire se traverser deux *double brins* d'ADN. L'un des brins est clivé, voit le second

brin être transporté à travers lui, puis lui-même est rescellé. Il existe aussi d'autres classes de topoisomérases, en particulier les topoisomérases de type I qui font se traverser deux brins d'ADN, dont l'un porte une coupure simple brin. Ces dernières sont donc capables de relaxer la torsion de l'ADN ou de changer la caténation, pourvu qu'une coupure simple brin soit présente.

Les topoisomérases II nécessitent un cofacteur énergétique (l'ATP) pour le transport d'un double brin à travers l'autre, alors que les topoisomérases I fonctionnent sans ATP. Le mécanisme d'action précis est encore inconnu, bien que l'on connaisse depuis peu par cristallographie la structure précise de ces enzymes. Un schéma possible du mécanisme d'action de la topo II sur deux fragments d'ADN est montré en figure 19. Dans ce modèle, l'enzyme requiert pour fonctionner la consommation de deux ATP par cycle.

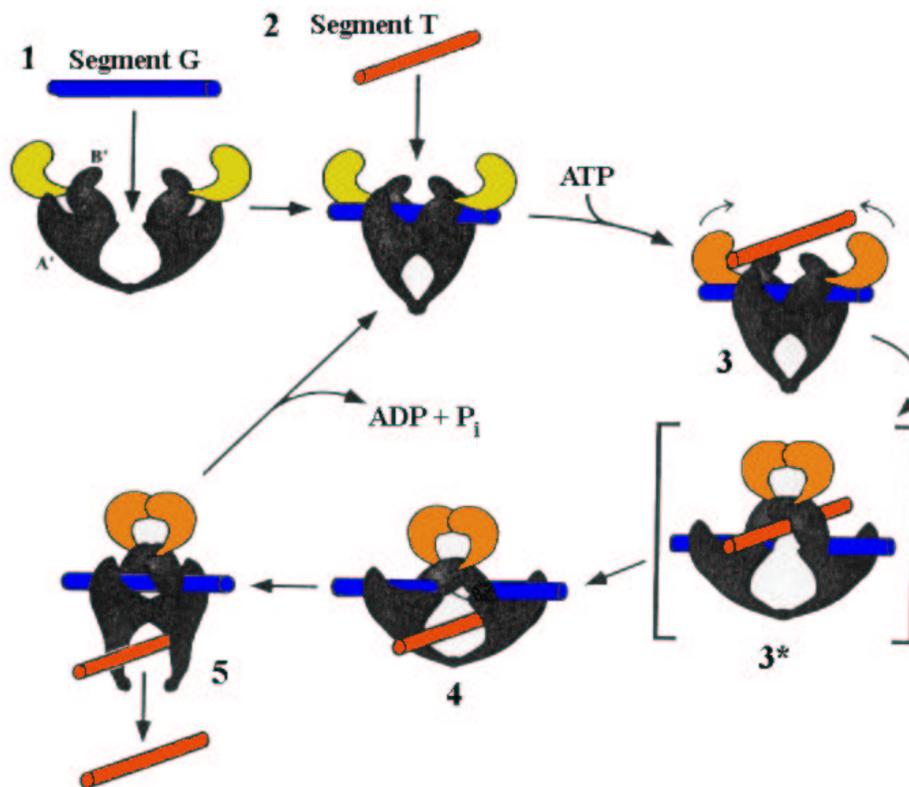


FIG. 19 – Schéma hypothétique de l'action de la topoisomérase de type II. Un clivage double brin est effectué dans l'un des segments (segment G, comme « gate »), à travers lequel le second segment est transporté (segment T). Chaque évènement contribue un changement $|\Delta Lk| = |\Delta Wr| = 2$. Chaque cycle nécessite la consommation d'ATP en ADP. (J.C. Wang *et al.*, *Nature* **379**, 225-232 (1996).)

Action des topoisomérases en présence d'ATP

Dans cette partie, nous abordons l'action des topoisomérases de type II sur des molécules d'ADN. La finesse des méthodes actuelles permet de suivre les événements à l'échelle de l'action d'un enzyme unique sur une molécule unique ! On reprend le dispositif expérimental de micromanipulation déjà décrit. Pourvu que la force ne soit pas trop grande, la molécule est amenée à former des plectonèmes par torsion, cette fois en présence de topoisomérases. Pour observer l'action de celles-ci, on tourne typiquement les aimants d'une cinquantaine de tours (correspondant pour un ADN de 10 kilobases à $\sigma \approx +0,05$). Les enzymes relâchent les super-tours, conduisant ainsi à une augmentation de l'extension de la molécule. L'expérience est répétée en reprenant la rotation mécanique (figures 20 et 21). Il pourrait y avoir plusieurs enzymes

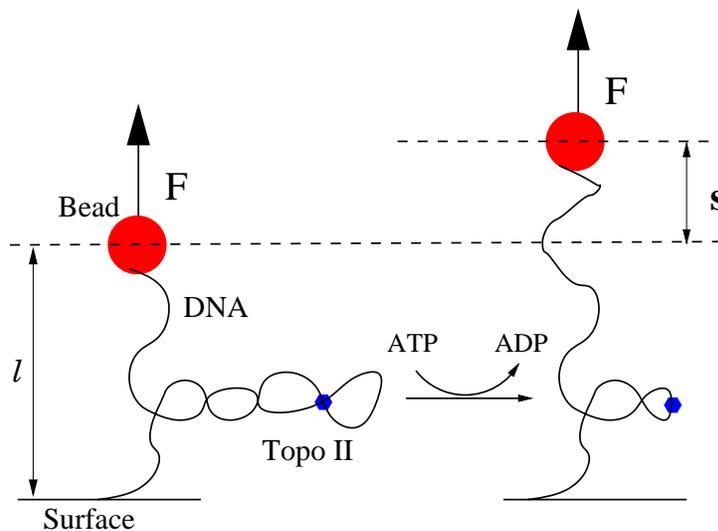


FIG. 20 – *Relaxation des superenroulements par la topoisomérase II.* Chaque suppression de superenroulements (avec conversion d'ADP en ATP) accroît l'extension de l'ADN, permettant ainsi l'observation en temps réel de l'activité enzymatique.

agissant simultanément sur la molécule, car de multiples plectonèmes peuvent être présents. On a alors recours à de très basses concentrations d'enzymes pour s'assurer d'une activité enzymatique unique. La concentration est dans le domaine nanomolaire, ce qui représente typiquement un enzyme par μm^3 . Comme on peut le voir sur la figure 21, les sursauts d'activité très brefs, où la molécule se détend par résorptions de croisements de plectonèmes par une topoisomérase, sont séparés par des temps de pause de plusieurs minutes. Ceci confirme entièrement l'hypothèse de l'action individuelle des topoisomérases de type II sur la molécule d'ADN. Les plectonèmes ne pouvant être résorbés que via les croisements de brins d'ADN qu'ils contiennent, on est amené à l'hypothèse, somme toute naturelle, que les topoisomérases de type II ont une affinité marquée pour les croisements de double brins. Nous reverrons cette idée plus loin.

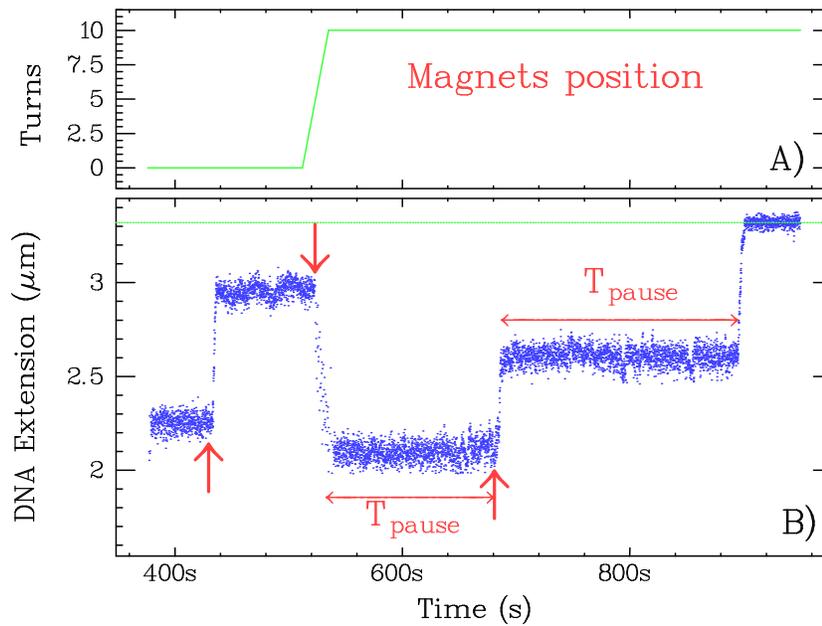


FIG. 21 – Suivi de l'extension $\ell(t)$ de l'ADN en présence de topo II et de $300 \mu\text{M}$ d'ATP. (Thèse de T. R. Strick.) En haut : nombre de tours effectués par les aimants et donc par la bille magnétique. En dessous : extension de la molécule d'ADN. La relaxation enzymatique des supertours (\uparrow) augmente l'extension à nombre de tours fixe (courbe du haut en palier). Elle est suivie par la reprise mécanique de la rotation des aimants (montée de la courbe du haut), et donc de la régénérescence des supertours et de la réduction concomittante de l'extension de l'ADN (\downarrow). La ligne horizontale correspond à l'extension maximale en l'absence de supertours ($Wr = 0$). On constate l'existence de longs temps de pause, de l'ordre de plusieurs minutes, qui séparent bien les événements individuels de croisements de double brins d'ADN par les topoisomérases.

En travaillant à très basse concentration en enzyme (10-20 nM), on observe les événements individuels de l'activité des topoisomères II, avec des pas bien définis de 90 nm (fig. 22), ou de 86 nm (fig. 23). Ceci correspond à la relaxation d'un supertour ou plectonème en moyenne. L'histogramme donnant la distribution des sauts d'extension collectés sur de nombreuses expériences est montré en figure 23. Il confirme l'existence d'un pic prononcé correspondant à la relaxation d'un « supercoil ». La distribution du temps de pause entre événements enzymatiques est trouvée comme exponentielle (en loi de Poisson).

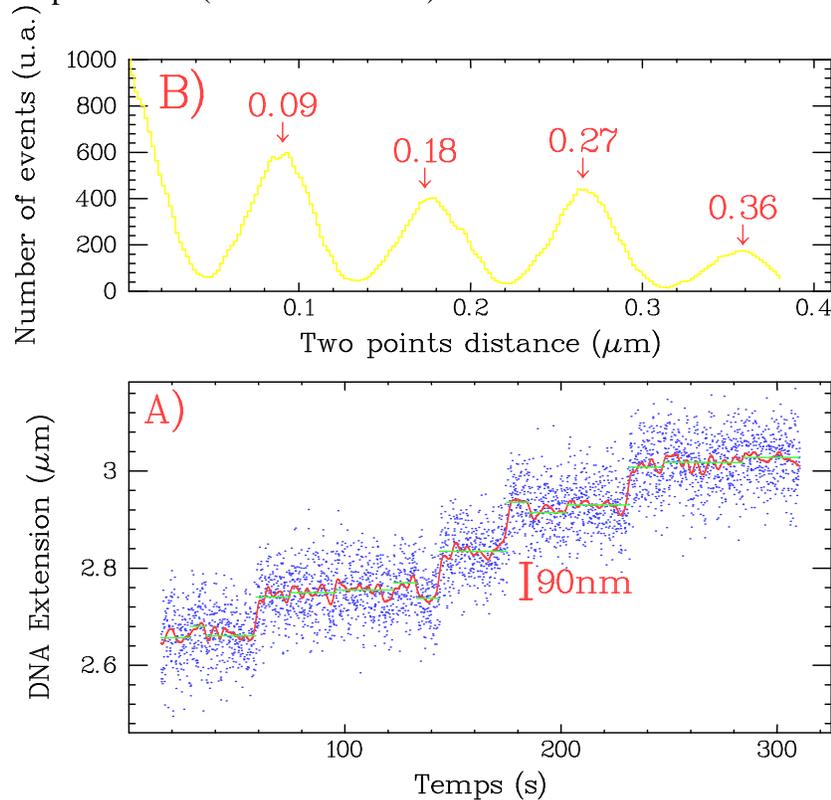


FIG. 22 – Relaxation du surenroulement par la topo II en présence de $10 \mu\text{M}$ d'ATP. (Thèse de T. R. Strick.) Histogramme (B) des variations d'élongation $|\ell(t) - \ell(t')|$ de la molécule d'ADN pour les points de l'enregistrement (A). Les pics de l'histogramme indiquent que les paliers dans la courbe (A) sont séparés par des sauts d'élongation qui sont des multiples de 90 nm. La mesure de l'extension du système $\ell(t)$ en fonction du temps permet d'observer ces paliers discrets séparés de 90 nm, correspondant à des cycles enzymatiques individuels résolvant le surenroulement de l'ADN par sauts de $\Delta Lk = -2$. Le temps moyen d'attente entre deux cycles est d'environ 20 s. Les points correspondent aux données expérimentales brutes prises à une fréquence de 12,5 Hz, alors que la courbe aléatoire continue est la moyenne du signal brut sur une seconde. À cette échelle de temps, l'erreur sur l'extension du système due aux fluctuations browniennes de la bille est d'environ 10 nm.

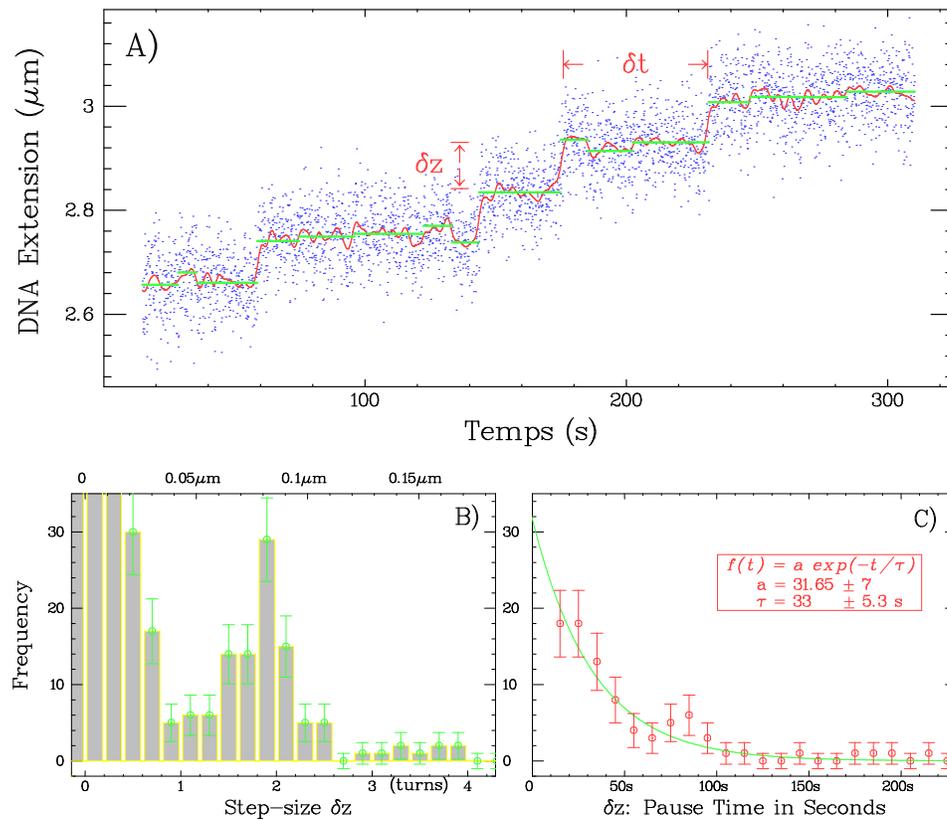


FIG. 23 – Relaxation de superenroulements par la topo II en présence de $10 \mu\text{M}$ d'ATP à force $F = 0, 7\text{N}$. A) Suivi des sauts d'extension δz de la molécule d'ADN et des temps de pause δt . B) Histogramme des sauts d'extensions et des nombres de tours relâchés. Un pic net existe à $n = 2$, confirmant que les pas en A sont séparés de 86 nm correspondant à $\Delta Lk = -2$. C) Histogramme de la durée δt d'un cycle, correspondant à une distribution exponentielle.

Action des topoisomérases en l'absence d'ATP

On considère des expériences d'entortillement en présence de topoisomérases, mais *en l'absence d'ATP*. Les topoisomérases de type II ne peuvent alors explorer que les premières étapes de leur cycle, sans pouvoir modifier les nombres d'enlacements topologique Lk de l'ADN par croisement de deux brins. Elles ont cependant capables de *pincer* les croisements locaux (« crossovers ») entre doubles brins, croisements pour lesquels elles peuvent avoir une très haute affinité à former un complexe (état de transition). Nous allons décrire deux types d'expériences qui ont récemment mis en lumière ce phénomène.

- TRACTION EN SACCADÉS SUR LES PLECTONÈMES

On commence par *surenrouler* une molécule sous une force d'1 pN, de façon à ce qu'elle

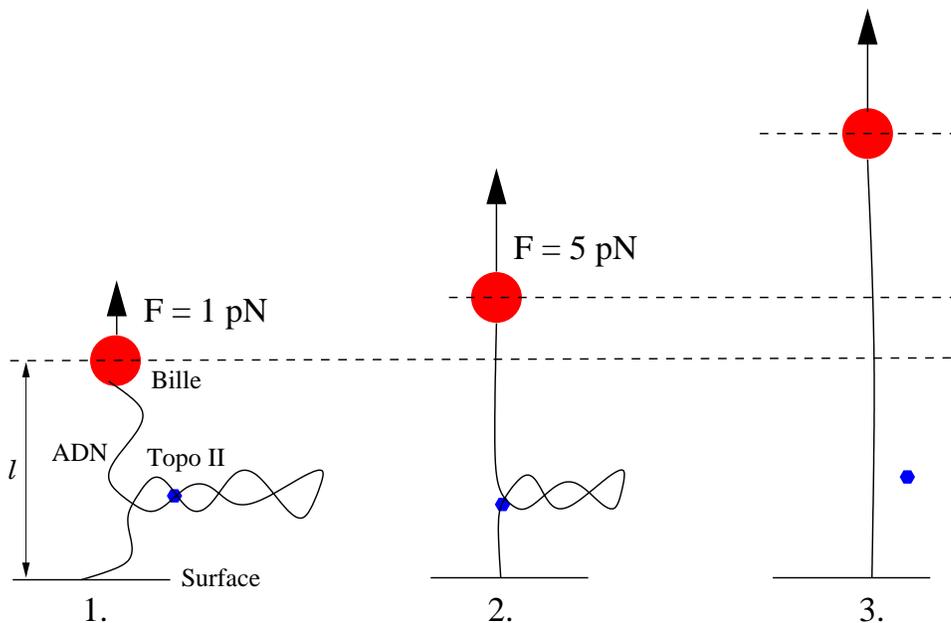


FIG. 24 – *Interprétation des courbes de la figure 25.* (1) Quand une topo II pince un croisement entre doubles brins d'ADN, elle protège un certain nombre de plectonèmes d'un accroissement soudain (b) de la force entre 1 et 5 pN. Quand la pince enzymatique se relâche, les plectonèmes restants sont exposés à la tension supérieure et s'évanouissent rapidement.

forme plusieurs plectonèmes. Puis on fait alterner la force entre $F = 1 \rightarrow 5 \rightarrow 1 \rightarrow \dots \rightarrow 5$ pN, de manière à supprimer de manière périodique les plectonèmes (fig. 24). Conduire cette expérience en absence de topo II, ou en leur présence mais sans ATP, donne des résultats qui diffèrent de manière marquée (fig. 25). Quand la force est montée à 5pN à partir de 1 pN en présence de topo II, l'extension est bloquée de manière transitoire à des valeurs inférieures à l'extension normale pour la force finale. La raison en est que les topos II pincement transitoirement les crossovers pour lesquels elles ont de l'affinité, tout en les protégeant momentanément de la tension croissante qui devrait les effacer. À plus grande force encore, les topos II sautent comme autant de boutons pressions et relâchent l'ADN (fig.24).

- PINCEMENTS ALÉATOIRES PAR LES

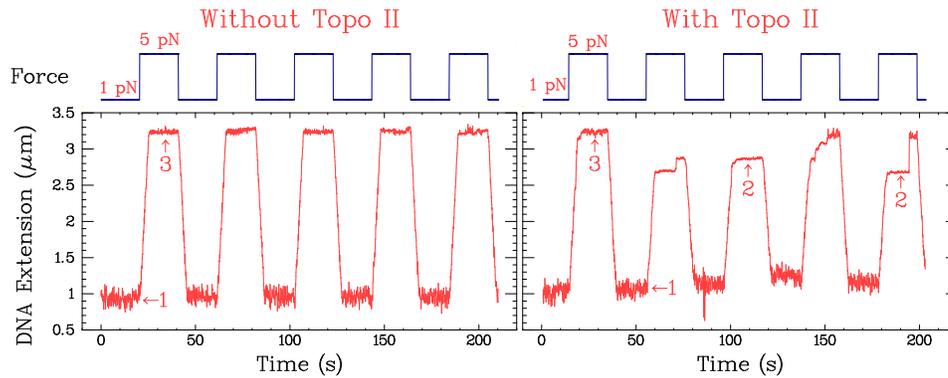


FIG. 25 – Traction sur les plectonèmes en l’absence de topo II (à gauche) et en présence de topo II (à droite). L’ADN est tout d’abord surenroulé de $n = 60$ tours, puis soumis à une force variant rapidement en créneau de 1 à 5 pN. En l’absence d’enzyme, l’accroissement de force efface les plectonèmes et l’extension de la molécule suit continûment entre un état peu étiré (1) et l’état étiré (3). En présence de l’enzyme, en revanche, on observe des pauses par paliers (2) dans l’extension de la chaîne, dues à la protection des plectonèmes pincés par la topo II.

TOPOISOMÉRASES

Dans ce second type d’expériences, l’ADN est étiré sous une force $F = 1$ pN et surenroulé jusqu’à la transition d’instabilité de flambage. En ce point, les fluctuations browniennes thermiques font apparaître ou disparaître un plectonème de manière furtive, comme suggéré en figure 26. Les topoisomérases pincents alors le croisement transitoire d’ADN, mais sans pouvoir le faire se traverser en l’absence d’ATP. La longueur de la molécule oscille donc entre z_0 (longueur maximale) et $z_1 = z_0 - 2\pi\rho_c$, où ρ_c est le rayon critique (11) de la boucle dans la transition de flambage d’un tube élastique vue en section 3.1.

On enregistre alors les fluctuations d’extension de l’ADN soumis aux fluctuations thermiques qui apparaissent sous forme d’irrégularités browniennes de l’extension, visibles sur la figure 27 sous l’aspect de nuages de points. Les fluctuations d’extension de l’ADN de la figure montrent les pincements et leurs relâchements successifs : ce sont les paliers que l’on voit sur la courbe renforcée. Les données expérimentales donnent ainsi des sauts de $z_0 - z_1 \simeq 40$ nm environ, une valeur plus petite que le $\delta_c \simeq 65$ nm trouvé en section 3.1. Il est clair que le modèle mécanique de boucle circulaire est par trop simplifié, mais il donne le bon ordre de grandeur.

Enfin, il faut aussi remarquer que la cinétique de ces pincements dépend fortement de la salinité, en particulier de la concentration en ions divalents Mg^{2+} . Ceux-ci sont en effet capables de prolonger la durée des pincements d’un temps de vie moyen d’environ 20 s à un temps moyen de 260 s (fig. 27).

On peut observer jusqu’à deux paliers successifs, et l’on en déduit que les fluctuations peuvent créer spontanément jusqu’à deux plectonèmes. En particulier, on voit deux pincements successifs aux alentours de 250 s sur la figure 28. Leur relâchement a lieu plus tard, aux environs de 850 s, marqué par un premier saut de 40 nm, suivi immédiatement d’un second relâchement.

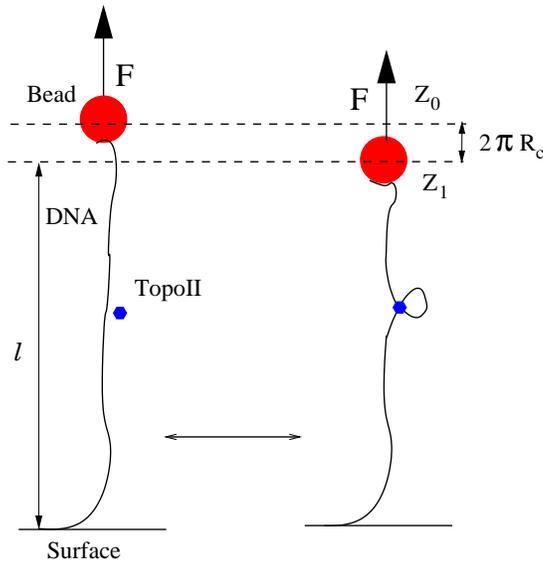


FIG. 26 – Pincement aléatoire d'un plectonème transitoire par une topoisomérase. La molécule d'ADN, étirée à 1 pN, est surenroulée jusqu'à la transition de flambage. Les fluctuations thermiques, trop rapides pour être observées, créent alors une, rarement deux, boucles furtives qui sont stabilisées par les pincements par la topo II des croix d'ADN formées localement. La stabilisation d'un plectonème par une topo II entraîne un raccourcissement de $\delta_c = 2\pi\rho_c$, où $\rho_c \equiv R_c$ est le rayon de la boucle critique.

Beaucoup de mystères restent à l'heure actuelle à élucider quant au fonctionnement des topoisomérases. Ces petits objets, d'une taille de l'ordre de 5 nm, sont en effet capables de détecter la topologie de longues chaînes d'ADN pour la relaxer ou simplifier, un problème qui semble d'essence non locale. Il semble bien en particulier que les topoisomérases II soient capables de modifier l'équilibre thermodynamique d'une population de plasmides d'ADN superenroulés ou noués, à la manière d'un démon de Maxwell, une vieille connaissance en physique statistique !

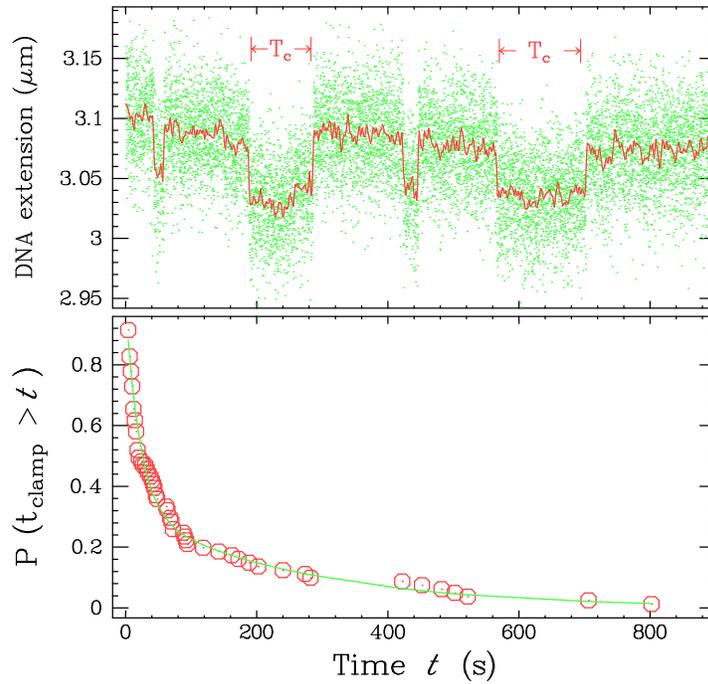


FIG. 27 – *Observation du pincement d'une boucle par la topo II (en l'absence d'ATP).* En haut : les contractions de 40 nm marquent les pincements d'une durée aléatoire T_c , suivis des extensions lors du relâchement de la topo II. Les fluctuations browniennes se superposent à l'effet des topoisomérases. En bas : distribution de probabilité pour la durée $T_c \equiv t_{\text{clamp}}$ d'un pincement (en présence d'ions Mg^{2+} , qui accroissent cette probabilité aux temps longs.)

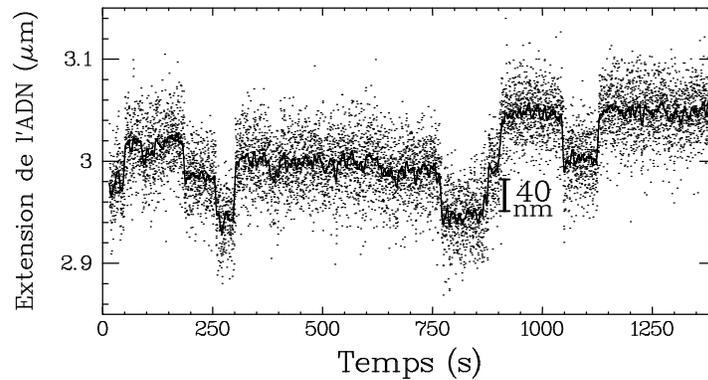


FIG. 28 – *Observation rare d'un double palier, indiquant la présence de deux plectonèmes pincés par la topoisomérase II.*

Chapitre 6

Forces faibles et matière molle

1 Introduction

Nous avons trois raisons de nous intéresser à une description détaillée des forces qui gouvernent l'organisation de la matière colloïdale à l'échelle moléculaire et supramoléculaire.

i) Il est en principe possible de remonter d'une connaissance détaillée des forces entre constituants élémentaires à une description statistique complète des structures et des propriétés de la matière. Bien qu'illusoire dans bien des cas à cause de la trop grande complexité des systèmes que l'on souhaite décrire, cette possibilité n'est pas à négliger. Elle est à la base de méthodes de simulations numériques importantes : méthode de Monte Carlo, qui donne accès aux propriétés d'équilibre des systèmes (diagramme de phase, équation d'état) ou dynamique moléculaire qui permet de calculer les propriétés hors d'équilibre (en particulier les coefficients de transports, diffusivité, viscosité, etc).

Longtemps appliquées aux seuls liquides « simples » (argon) ces méthodes servent maintenant à décrire des systèmes de plus en plus complexes : les liquides moléculaires, l'eau et les solutions aqueuses, les suspensions colloïdales, les solutions de polymères. Dans quelques cas simples, on sait calculer la structure tertiaire d'une protéine à partir de sa séquence et simuler ses mouvements conformationnels.

ii) Des théorèmes thermodynamiques généraux et des modèles simples relient directement les forces à la stabilité et à la cohésion de la matière. Nous pouvons comprendre en profondeur les caractéristiques originales de la matière « molle » comparée à la matière « dure » : fluidité, souplesse, sensibilité aux effets de solvants et de température.

iii) Enfin et ce n'est pas la moindre des motivations de ce chapitre, nous savons désormais mesurer ces forces directement : machines à forces, microscope à force atomique, micromanipulations individuelles d'objets biologiques ou colloïdaux, vésicules, microtubules, latex, cristaux bidimensionnels, révolutionnent actuellement, le mot n'est pas trop fort, la physique des fluides complexes.

Ce chapitre est organisé de la façon suivante. Nous décrivons dans un premier temps la relation entre forces intermoléculaires et propriétés macroscopiques de la matière. Nous étudions ensuite les forces moléculaires faibles « non spécifiques » les plus importantes pour les structures biologiques et colloïdales, particulièrement les forces de van der Waals et les forces électrostatiques.

Mentionnons que le point de vue mécanique et énergétique que nous adoptons ici pour distinguer les différents états de la matière et décrire leurs propriétés n'est pas le seul possible. Si on considère les organisations des objets microscopiques, atomes, molécules ou particules, on doit distinguer seulement deux états : l'état ordonné des cristaux et l'état désordonné des solides amorphes, liquides et gaz, les différences entre ces trois derniers cas tenant surtout aux densités et aux comportements dynamiques. On peut passer continûment d'un état désordonné à un autre, mais le passage d'un état ordonné à un autre est marqué par une transition de phase. Ces considérations d'ordre sont étroitement reliées à des considérations de symétrie et nous aurons l'occasion de les approfondir en parlant des cristaux liquides et des structures lipidiques. Nous avons entrevu au chapitre précédent que dans les fluides complexes, la distinction entre états liquides désordonnés et états solides ordonnés n'est pas toujours facile à faire, selon l'échelle de temps et les degrés de liberté (translation, rotation) considérés. Nous aurons besoin à la fois d'arguments mécaniques et d'arguments de symétrie pour classer et comprendre tous les états possibles.

2 Forces et propriétés de la matière

Nous considérons successivement le cas des gaz, des liquides et des solides.

– L'étude des gaz n'est ni académique, ni déplacée ici. Les suspensions colloïdales diluées de particules globulaires, protéines, latex, oxydes minéraux sont décrites comme des gaz si l'on ignore la structure moléculaire détaillée du solvant, les particules d'une suspension étant équivalentes à un facteur d'échelle près, aux molécules d'un gaz. Dans les gaz et les suspensions, l'effet de l'agitation thermique est prépondérant par rapport à celui des interactions entre particules. L'étude de ces interactions nous permet d'introduire l'importante notion de coefficient du viriel.

– À l'opposé du cas des gaz se trouve celui des solides cristallins dans lesquels les interactions entre particules jouent un rôle dominant. Les exemples colloïdaux sont nombreux : cristaux de protéines, de latex (figure 1), de particules de silice monodisperse (opale artificielle). Notre but principal sera ici de rendre compte sur un modèle simple des propriétés élastiques des solides.

– Dans les liquides, l'énergie d'agitation thermique est comparable aux énergies d'interaction entre les molécules. La description complète de la structure des liquides relève soit de simulations numériques, soit d'études complexes de mécanique statistique dans lesquelles il n'est pas question d'entrer ici. Nous nous intéressons à deux caractéristiques essentielles d'un liquide : la tension superficielle et la viscosité, ce qui complète le « minimum vital » à connaître

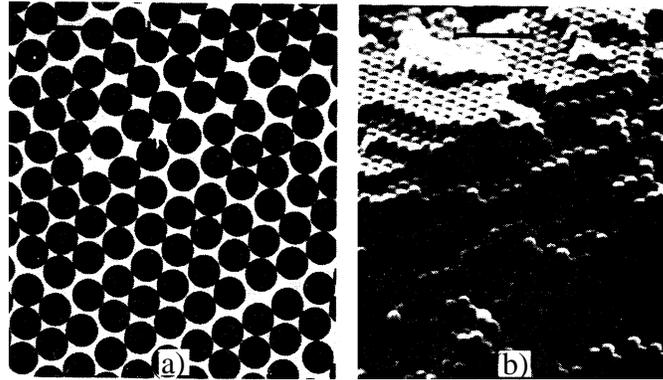


FIG. 1 – Cristaux colloïdaux de latex.

sur les propriétés mécaniques des matériaux.

2.1 Forces dans les gaz et les suspensions

La première force qu'exerce un gaz, la plus immédiate, est la force de pression. Pour les solutions ou les suspensions colloïdales, on parle de pression osmotique. Selon les points de vue, du moins au plus abstrait, cette force traduit les chocs des molécules (ou des particules colloïdales) contre les parois du récipient qui les contient, l'effet de l'agitation thermique, ou encore la réduction d'entropie associée au confinement des particules dans un volume fini, c'est-à-dire à la restriction de leur degré de liberté de translation. Nous rencontrerons dans les deux prochains chapitres d'autres forces d'origine entropique.

Considérons le cas bien connu du gaz parfait. N molécules sans interactions sont confinées dans une enceinte de volume V . L'énergie des molécules est purement cinétique. La pression P dans l'enceinte est alors simplement proportionnelle au nombre de molécules, ce qui traduit l'indépendance et l'additivité des contributions de chacune. Elle est donnée par la loi de Boyle-Mariotte pour les gaz et de van t'Hoff pour les solutions et les suspensions :

$$P = \frac{N}{V} k_B T = c k_B T \quad (1)$$

où $c = N/V$ est la concentration des molécules.

Nous voulons maintenant tenir compte des interactions entre particules. Ces interactions produisent des écarts par rapport à la loi des gaz parfaits, écarts petits si le système est dilué. Nous écrivons un développement de la pression en puissance de la concentration (développement dit du viriel) limité au second ordre :

$$P = c k_B T (1 + Bc + o(c^2)) \quad (2)$$

B est le second coefficient du développement du viriel. Il a la dimension d'un volume.

– Si les forces entre particules sont principalement attractives, la pression à l'intérieur de l'enceinte est inférieure à la pression cinétique donnée par la loi des gaz parfaits (à la limite, un

corps complètement condensé peut occuper un volume fini à pression extérieure nulle) : B est négatif.

– Si les forces sont répulsives, la pression dans l’enceinte est bien entendu supérieure à la pression cinétique : B est positif.

Chaque terme du développement du viriel se calcule à partir des méthodes de la mécanique statistique. Le terme d’ordre deux en c représente la contribution des paires de particules, celui d’ordre trois celle des triplets, etc. Si $V(r)$ est l’énergie potentielle de deux particules distantes de r , le coefficient B est donné par l’équation :

$$B = \frac{1}{2} \int_V d^3\mathbf{r} \left(1 - \exp \left[-\frac{V(r)}{k_B T} \right] \right) \quad (3)$$

La démonstration de ce résultat est effectuée en annexe (§ 4 de ce chapitre).

2.1.1 Volume exclu

Pour des particules sphériques de rayon a , interagissant par un potentiel dit de cœur dur modélisant l’impénétrabilité des molécules, $V(r)$ est infini si la distance entre deux particules est inférieure à $2a$ et nulle dans le cas contraire. L’intégrale :

$$\int_V d^3r \left(1 - \exp \left[-\frac{V(r)}{k_B T} \right] \right) = \int_0^{2a} 4\pi r^2 dr = (2a)^3 = 8V \quad (4)$$

représente le volume exclu d’une particule, c’est-à-dire le volume à l’intérieur duquel une seconde particule ne peut pas pénétrer.

À titre d’exemple, nous pouvons aussi calculer le volume exclu $B(\gamma)$ de deux bâtonnets cylindriques longs et minces (de longueur L et de diamètre $D, D \ll L$), faisant entre eux un angle γ (fig. 2).

Si on néglige les effets de bouts, ce volume exclu est le volume du parallélépipède dont la base est un losange de côté L , d’aire $L^2 \sin \gamma$ et d’épaisseur $2D$. Par conséquent :

$$B(\gamma) \approx 2L^2 D |\sin \gamma| \quad (5)$$

Ce calcul contient la clé du phénomène d’orientation spontanée des solutions suffisamment concentrées de macromolécules en forme de bâtonnets (ADN, polypeptide en hélice α comme le polybenzylglutamate, virus de la mosaïque du tabac (cf. chapitre 1)). Comme L. Onsager l’a expliqué pour la première fois en 1949, l’équilibre thermodynamique d’une solution de bâtonnets dépend d’une compétition entre l’agitation thermique qui favorise la désorientation des molécules et l’énergie d’interaction stérique qui est minimale quand le volume exclu de deux bâtonnets est minimal, c’est-à-dire quand les molécules sont alignées ($\gamma = 0$). À suffisamment haute concentration ($c \approx 1/B(\gamma) \approx 1/L^2 D$), le terme d’interaction l’emporte et la solution devient *nématique*. Un résultat analogue peut être établi pour les solutions de molécules en forme de disques aplatis.

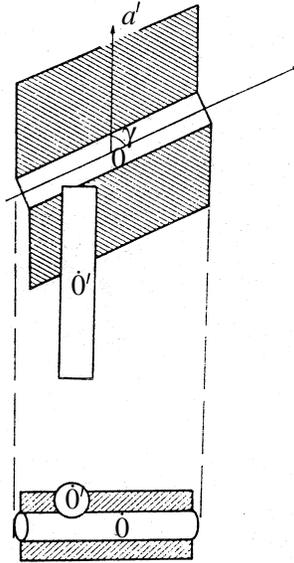


FIG. 2 – Volume exclu de deux bâtonnets.

2.1.2 Compétition entre forces attractives et répulsion de cœur dur. Point θ

Dans le cas général, les forces entre molécules ou particules colloïdales dérivent d'un potentiel attractif à grande distance et répulsif aux courtes distances (fig. 3).

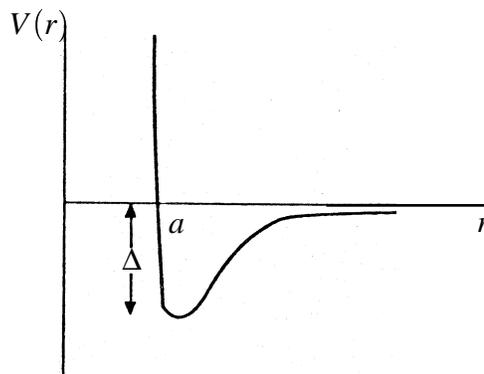


FIG. 3 – Potentiel d'interaction entre deux particules.

En ne considérant que la partie attractive du potentiel aux distances supérieures au diamètre de cœur dur a nous écrivons approximativement :

$$\int_V d^3r \left(1 - \exp \left[-\frac{V(r)}{k_B T} \right] \right) = \frac{4}{3} \pi a^3 + \int_a^\infty 4\pi r^2 dr \left(1 - \exp \left[-\frac{V_{\text{att}}(r)}{k_B T} \right] \right) \quad (6)$$

À suffisamment haute température $V_{\text{att}}/k_B T$ est très petit devant 1, le terme de volume exclu est prédominant et le coefficient du viriel est positif. En revanche, à suffisamment basse température, l'intégrale est dominée par le terme exponentiel, B devient donc négatif. Ceci est général.

Il existe par conséquent toujours une température, appelée température de Boyle pour les gaz ou température θ pour les colloïdes et les polymères, à laquelle B s'annule exactement. En ce point l'effet des interactions s'annule, du moins au second ordre.

2.2 Élasticité des solides

La propriété fondamentale d'un solide, cristallin ou non, sel de cuisine, métaux, cristaux de protéines ou gels de polymères, est de résister aux déformations. Cela veut dire qu'un solide transmet les forces et la quantité de mouvement en régime statique. Il existe deux façons élémentaires de déformer un solide : la compression et le cisaillement (figure 4).

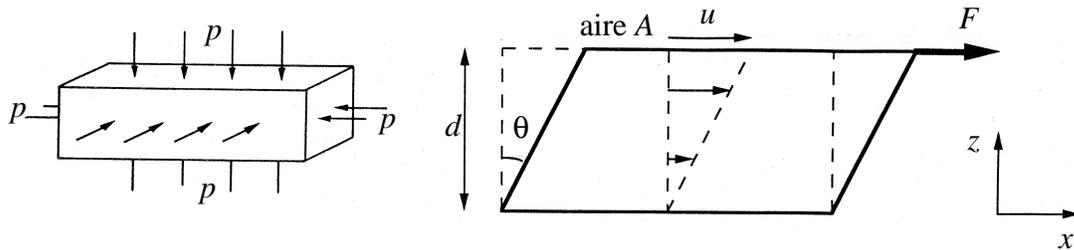


FIG. 4 – Les deux déformations élémentaires d'un solide : compression (à gauche), cisaillement (à droite).

La compression est isotrope. Elle consiste en un changement de volume δV sous l'action d'une pression extérieure δP . En régime linéaire (élastique) la pression δP est proportionnelle à la dilatation $\delta V/V$, car localement les changements relatifs de longueurs sont indépendants des dimensions du corps :

$$\delta P = -K \frac{\delta V}{V} . \quad (7)$$

Par définition le coefficient K est le module de compression. Son inverse $1/K$ est la compressibilité.

On peut aussi déformer un solide en le poussant latéralement (fig. 4). On parle alors de cisaillement. Le cisaillement conserve le volume et est anisotrope. La force tangentielle totale qu'il faut exercer sur la face supérieure du parallélépipède d'aire A et d'épaisseur d de la figure pour la déplacer parallèlement à elle-même d'une distance u sans glissement global du solide est proportionnelle à A et au rapport du déplacement u sur l'épaisseur d . La contrainte σ_{xz} (force par unité de surface) appliquée tangentiellement est donc proportionnelle à l'angle de déformation du solide θ :

$$\sigma_{xz} = \frac{F}{A} = G \frac{u}{d} = G\theta = G\gamma_{xz} = G \frac{\partial u_x}{\partial z} , \quad (8)$$

si u_x est le déplacement d'un point du solide dans les axes de la figure 4, $\gamma_{xz} = \frac{\partial u_x}{\partial z}$ est le gradient du déplacement.

Dans les deux cas, compression ou cisaillement, l'énergie élastique associée aux déformations est une fonction quadratique des gradients des déplacements. Dans le cas du cisaillement par exemple, l'énergie élastique totale W_{el} est égale au travail de la force F qu'il a fallu appliquer pour déplacer la face d'une distance u :

$$W_{el} = \int_0^u du F(u) = \int_0^u du G \frac{u}{d} A = \frac{1}{2} AG \frac{u^2}{d} = \frac{1}{2} Ad G \frac{u^2}{d^2} = \frac{1}{2} VG \frac{u^2}{d^2} = \frac{1}{2} VG \left(\frac{\partial u_x}{\partial z} \right)^2 .$$

W_{el} est proportionnelle au volume total $V = Ad$ du solide. La densité d'énergie élastique est :

$$w_{el} = \frac{1}{2} G \left(\frac{\partial u_x}{\partial z} \right)^2 . \quad (9)$$

K et G ont les dimensions d'une pression, c'est-à-dire d'une force par unité de surface ou encore d'une énergie par unité de volume. Nous allons montrer que si U est l'ordre de grandeur de l'énergie d'interaction entre deux particules voisines du solide, séparées par une distance a , l'ordre de grandeur des coefficients élastiques est simplement

$$K \approx G \approx \frac{U}{a^3} . \quad (10)$$

Ce résultat se justifie par simple analyse dimensionnelle. Il est intéressant cependant d'examiner un cas précis.

Par souci de brièveté et de simplicité, nous ne considérerons ici que le calcul de la compressibilité d'un cristal cubique simple, dans lequel les molécules ou les particules n'interagissent qu'entre premiers voisins par un potentiel central $U(r)$. Dans ce cas précis, le calcul (plus complexe) du module de cisaillement nécessite de tenir compte des interactions entre seconds voisins. Un calcul détaillé se trouve dans le cours de physique de Richard Feynman¹ et dans divers livres de physique des solides.

La variation d'énergie libre dF associée à une variation de volume dV à température constante est simplement $dF = -PdV$. On en déduit que le module de compression isotherme d'un corps est proportionnel à la dérivée seconde de l'énergie libre (qui est dans ce cas le potentiel thermodynamique adéquat) :

$$K = -V \frac{dP}{dV} = V \frac{d^2 F}{dV^2} .$$

Dans un solide cristallin, la variation d'énergie libre lors de la compression est principalement due à la variation de l'énergie d'interaction E des molécules, la variation d'entropie est négligeable (ce qui rend d'ailleurs inutile la distinction entre énergie libre et énergie interne, ainsi qu'entre compressibilité isotherme et adiabatique).

Si le volume V contient N particules ayant chacune z voisins distants de r ($z = 6$ pour le

¹R. P. Feynman « *Cours de Physique* » Tome II Électromagnétisme-2, Chapitre 39, Addison Wesley(1970).

réseau cubique simple pour lequel r est aussi la dimension de la maille élémentaire) :

$$\begin{aligned} E &= \frac{1}{2} N_z U(r) \\ dE &= dF = \frac{1}{2} N_z dU(r) \\ \frac{dF}{dV} &= \frac{1}{2} N_z \frac{dU(r)}{dr} \frac{dr}{dV} \\ \frac{d^2F}{dV^2} &= \frac{1}{2} N_z \left(\frac{d^2U(r)}{dr^2} \left(\frac{dr}{dV} \right)^2 + \frac{dU(r)}{dr} \frac{d^2r}{dV^2} \right). \end{aligned}$$

Sachant que $V = Nr^3$, on en déduit

$$K = \frac{1}{3} \left(\frac{1}{r} \frac{d^2U(r)}{dr^2} - \frac{2}{r^2} \frac{dU(r)}{dr} \right).$$

À l'équilibre $\frac{dU(r)}{dr} = 0$ pour $r = a$, longueur de la maille du réseau à l'équilibre, on a simplement :

$$K = \frac{1}{3} \left(\frac{1}{r} \frac{d^2U(r)}{dr^2} \right). \quad (11)$$

Comme les variations du potentiel d'interaction se produisent sur des distances de l'ordre de a avec une amplitude de l'ordre de U , on a, en ordre de grandeur, $\left(\frac{d^2U(r)}{dr^2} \right) \approx \frac{U}{a^2}$. On en déduit le résultat annoncé.

La relation (10) appelle plusieurs remarques :

– Un solide peut être mou et « déformable » parce que les interactions entre particules sont petites ou parce que les distances caractéristiques entre constituants sont grandes. Dans le cas des systèmes colloïdaux (cristaux colloïdaux de latex, de protéines), l'énergie des interactions entre objets élémentaires est comparable à celle des interactions entre petites molécules dans un cristal ordinaire (c'est-à-dire de l'ordre de quelques $k_B T$ par molécule). C'est donc parce que les objets constituants sont *gros* et éloignés que la matière colloïdale est *molle*. Un facteur 1000 sur la taille conduit à un facteur 10^9 sur les modules d'élasticité. Un cristal colloïdal est donc un milliard de fois plus mou qu'un cristal ordinaire. Prenons $U \approx k_B T = 410^{-21} \text{J}$ et $a = 2 \text{Å}$, $G \approx 500 \text{MPa}$, ce qui est le bon ordre de grandeur pour les cristaux usuels. Si $a = 1000 \text{Å}$, $\mu = 4 \text{Pa}$ seulement. Ceci explique qu'en remuant un tube à essai de cristaux colloïdaux on observe des phénomènes de plasticité, de fusion par écoulement, qui ne prennent place dans la matière solide classique qu'à l'échelle de l'Himalaya.

Notons que si les énergies d'interactions U sont effectivement de l'ordre de $k_B T$, la contribution entropique à l'énergie libre n'est plus négligeable. Comme cette contribution est aussi de l'ordre de $k_B T$ par molécule, l'ordre de grandeur (10) reste valable avec $U \approx k_B T$. C'est pourquoi nous pouvons aussi appliquer la relation (10) au cas des gels de polymères et des caoutchoucs, a sera alors la taille du réseau polymérique.

2.3 L'état liquide

Notons d'abord que dans un liquide, l'énergie d'interaction d'une molécule ou d'une particule avec ses voisines est forcément du même ordre de grandeur que l'énergie d'agitation thermique à température ambiante, $k_B T$, soit environ $1/40\text{eV}$. En effet, si elle était beaucoup plus petite, le liquide s'évaporerait, et si elle était beaucoup plus grande, le liquide se solidifierait. À cause de la relative faiblesse de ces interactions, un liquide peut couler. Ses molécules se déplacent alors les unes par rapport aux autres et échangent de la quantité de mouvement du fait des interactions entre particules, les particules les plus lentes freinant les plus rapides : c'est là l'origine de la viscosité. Pour évaluer cette viscosité, nous utilisons un raisonnement proposé par T. A. Witten², mais dont l'origine remonte à Maxwell. Ce raisonnement a deux avantages : il éclaire la relation entre viscosité d'un liquide et élasticité d'un solide et il se généralise aux cas des fluides complexes.

2.3.1. La viscosité d'un liquide

La viscosité d'un liquide caractérise sa réponse à un cisaillement. Nous considérons une situation simple où un fluide est confiné entre deux plaques parallèles d'aire A qui se déplacent l'une par rapport à l'autre à la vitesse v dans la direction x (figure 5). Expérimentalement la force F qu'il faut exercer sur l'une des plaques, l'autre restant fixe, pour maintenir l'écoulement en régime permanent, est proportionnelle à l'aire de la plaque, à la vitesse de déplacement et inversement proportionnelle à la distance entre les plaques :

$$F = A\eta\frac{v}{d}.$$

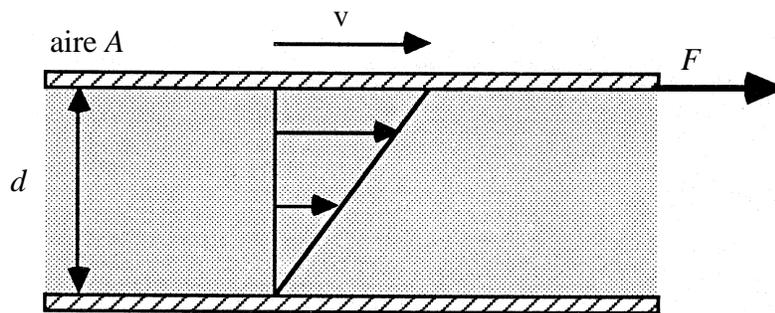


FIG. 5 – Expérience de viscosité.

Dans l'écoulement simple que nous considérons, v/d n'est autre que le gradient de vitesse du fluide $\frac{\partial v_x}{\partial z}$ dans la direction z perpendiculaire aux plaques et à l'écoulement. On peut écrire

²T. A. Witten, « *Structured fluids* » Physics Today, July 1990, p. 21.

sous une forme locale la relation (dite de Newton) entre la contrainte σ_{xz} (force par unité de surface) et le gradient de vitesse $\dot{\gamma}_{xz}$:

$$\sigma_{xz} = \eta \dot{\gamma}_{xz} = \eta \frac{\partial v_x}{\partial z}. \quad (12)$$

Le mouvement d'un fluide dissipe de l'énergie et crée de la chaleur. Nous calculons facilement l'énergie $\frac{dQ}{dt}$ dépensée par unité de temps pour entretenir le mouvement dans le cas de la figure 5 :

$$\frac{dQ}{dt} = F \cdot v = A\eta \frac{v^2}{d} = Ad\eta \frac{v^2}{d^2} = V\eta \left(\frac{\partial v_x}{\partial z} \right)^2. \quad (13)$$

La puissance dissipée par unité de volume du fluide apparaît ainsi proportionnelle à la viscosité et au carré du gradient de vitesse $\dot{\gamma}$.

En comparant la relation (8) qui décrit la force statique de cisaillement dans les solides avec la relation (12) ci-dessus, valable dans les liquides en mouvement, nous voyons que la viscosité a la dimension d'une pression multipliée par un temps et s'exprime donc en Pa \times s.

Nous allons donner un sens physique à cette relation dimensionnelle et calculer simplement un ordre de grandeur de la viscosité d'un liquide en déterminant les différents facteurs qui la régissent.

Pour cela il nous faut analyser à l'échelle microscopique la réponse d'un liquide soudainement soumis à une déformation de cisaillement (fig. 6). Au départ, et pour des temps suffisamment courts pour que l'on puisse considérer la position des molécules comme figée, le liquide répond à la déformation de cisaillement comme un solide. Les molécules sont déplacées par la déformation et leurs distances relatives sont changées. Cela augmente l'énergie libre du fluide. Comme dans le cas du solide étudié précédemment et pour de petits déplacements, l'énergie w stockée par unité de volume est proportionnelle au carré du cisaillement γ et la constante de proportionnalité est le module de cisaillement du liquide μ du liquide « gelé », $w \approx G\gamma^2$.

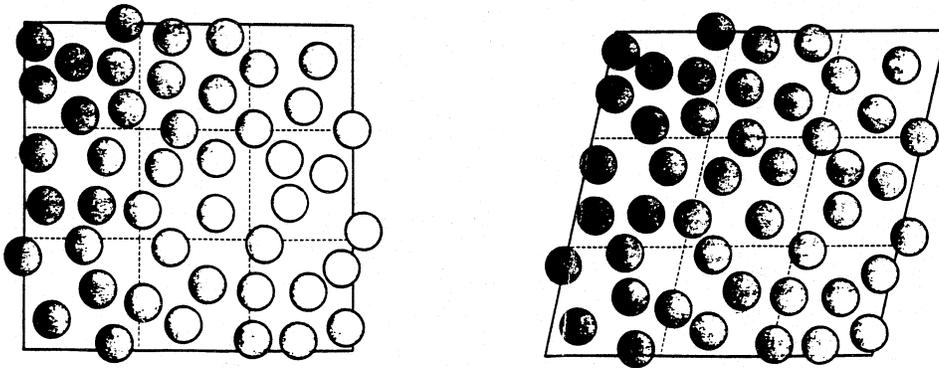


FIG. 6 – Déformation d'un fluide soumis à un cisaillement brusque (d'après T.A. Witten, *Physics Today*, July 1990, p.21).

Pour ce liquide gelé, G est de l'ordre de $k_B T/a^3$ où a est la distance moyenne entre molécules. Après un certain temps τ , la déformation de cisaillement est relaxée à cause du mou-

vement des molécules et l'énergie élastique initialement stockée est finalement dissipée. La puissance dissipée par unité de volume est d'ordre $\dot{w} \approx w/\tau$ et le taux de cisaillement associé est $\dot{\gamma} \approx \gamma/t$. On a donc :

$$\dot{w} \approx \frac{w}{\tau} \approx \frac{\mu}{\tau} \gamma^2 = G\tau\dot{\gamma}^2. \quad (14)$$

Par définition de la viscosité, on obtient en comparant avec la relation (13)

$$\eta \approx G\tau. \quad (15)$$

La viscosité d'un liquide apparaît comme le produit d'un module élastique de cisaillement par un temps caractéristique de relaxation.

Si $a \approx 2\text{Å}$, $G \approx 5 \cdot 10^8 \text{ Pa}$ et $\tau \approx 10^{-12} \text{ s}$, temps de relaxation caractéristique d'un liquide, on obtient comme ordre de grandeur de la viscosité d'un liquide moléculaire $\eta \approx 5 \cdot 10^{-4} \text{ Pa}\cdot\text{s} = 0,5$ centipoise en unité CGS. Rappelons que la viscosité de l'eau est de 1 centipoise, l'ordre de grandeur est donc très bon.

Un liquide sera donc d'autant plus visqueux que sa cohésion sera plus grande (G grand) et que le temps de relaxation τ des objets qui le constituent est grand. Pour des macromolécules ou des objets colloïdaux gros, donc lents, τ sera typiquement de l'ordre de 10^{-6} s , et l'on comprend ainsi pourquoi la viscosité d'une solution de polymère peut être un million de fois supérieure à celle d'un liquide usuel.

2.3.2 Tension superficielle

La manifestation macroscopique la plus évidente de l'existence d'un état condensé est que cet état, liquide ou solide, occupe un volume fini bien délimité par des frontières nettes. La création de cette frontière, la surface des liquides ou des solides, coûte une certaine énergie proportionnelle à l'extension de la surface et le coefficient de proportionnalité est la tension superficielle déjà introduite au premier chapitre. La physique des colloïdes étant essentiellement une physique des surfaces et des interfaces, il est intéressant d'approfondir cette notion de tension superficielle sur le cas relativement simple des liquides moléculaires, avant d'aborder des situations plus complexes impliquant des lipides et des polymères. Nous nous proposons donc de relier la valeur de la tension interfaciale d'un liquide aux forces intermoléculaires d'une manière plus précise que nous ne l'avons fait précédemment au chapitre 1.

Le calcul de la tension superficielle à partir des forces moléculaires en utilisant les méthodes de la mécanique statistique est un programme difficile, pas complètement achevé et encore d'actualité. Dès le début du XIX^e siècle cependant, l'origine physique de la tension superficielle et sa relation avec l'existence de forces attractives assurant la cohésion des liquides étaient bien perçues par les esprits les plus avancés de l'époque. Le domaine a une longue tradition remontant à Laplace, Young, Maxwell, Rayleigh et van der Waals. Nous reproduisons ci-dessous un calcul de Laplace dans la présentation très claire de Rowlinson et Widom³.

³J.S. Rowlinson, B. Widom, « *Molecular Theory of Capillarity* » Oxford University Press (1982).

Nous supposons que les molécules d'un fluide de densité c (nombre de particules par unité de volume) uniforme exercent les unes sur les autres des forces attractives $f(r)$ de portée finie d . Le potentiel dont elles dérivent est noté $u(r)$ ($u(r > d) = 0$). Le liquide est en équilibre avec une phase vapeur de densité négligeable et nous calculons son énergie interfaciale en supposant que l'interface liquide-vapeur est abrupt, bien localisé et mince ; en particulier, la densité du fluide au voisinage de l'interface est la même que celle de l'intérieur, ce qui est le cas loin du point critique.

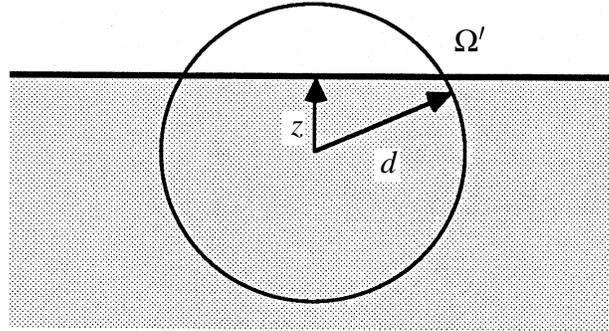


FIG. 7 – Calcul de la tension superficielle.

Nous calculons d'abord l'énergie d'interaction totale $\varepsilon(z)$ d'une molécule située en A à une distance z de l'interface (fig. 7). Si z est inférieur à la portée des forces d , cette énergie est supérieure à l'énergie ε_v d'une molécule dans le volume. Le nombre de molécules situées dans le volume d^3r à une distance r de la molécule considérée étant cd^3r , $\varepsilon(z)$ s'écrit :

$$\varepsilon(z) = \int_{\Omega} d^3r c u(r) = \int_{r < d} d^3r c u(r) - \int_{\Omega'} d^3r c u(r).$$

Ω est le volume du fluide compris dans la sphère de centre A et de rayon d , Ω' est le volume complémentaire de cette sphère se trouvant hors du liquide (fig. 7). En coordonnées sphériques de centre A , Ω' est défini par les conditions $0 < \theta < \theta_{\max}$ avec $\cos \theta_{\max} = \frac{z}{r}$ et $r < z < d$. On en déduit :

$$\varepsilon(z) - \varepsilon_v = -2\pi c \int_z^d r^2 dr \left(1 - \frac{z}{r}\right) u(r); \quad (16)$$

ε_v est l'énergie d'interaction d'une molécule loin de la surface, $\varepsilon_v = \int_{r < d} d^3r c u(r)$.

$u(r)$ étant négatif, $\varepsilon(z) - \varepsilon_v$ est positif. Comme il se doit, l'énergie d'interaction d'une molécule près de la surface est supérieure à celle d'une molécule dans le volume. En sommant les contributions de chaque molécule sur une unité de surface, nous obtenons la tension superficielle γ_0 :

$$\gamma_0 = \frac{1}{2} \int_0^d dz c (\varepsilon(z) - \varepsilon_v).$$

$c dz$ est le nombre de molécules par unité de surface dans une tranche d'épaisseur dz . Le facteur $1/2$ est introduit pour éviter de compter deux fois l'énergie d'interaction d'une paire de

molécules. En réintroduisant l'expression (16) nous obtenons :

$$\gamma_0 = -\frac{c^2}{2} \int_0^d dz \int_z^d dr 2\pi(r^2 - rz)u(r).$$

Cette intégrale double se simplifie après quelques manipulations : posons $F(z) = \int_z^d r^2 u(r) dr$

et $G(z) = \int_z^d ru(r) dr$, alors $\gamma_0 = -\frac{c^2}{2} \int_0^d dz (F(z) - zG(z))$.

En intégrant par partie l'expression ci-dessus et en remarquant que $F(d) = 0$ et que $G(d) = G'(d) = 0$, nous effectuons les transformations suivantes :

$$\begin{aligned} \int_0^d dz F(z) &= -\int_0^d dz z F'(z) = \int_0^d dz z^3 u(z), \\ \int_0^d dz G(z) &= -\frac{1}{2} \int_0^d dz z^2 G'(z) = \frac{1}{2} \int_0^d dz z^3 u(z). \end{aligned}$$

Finalement :

$$\gamma_0 = -\frac{\pi}{2} c^2 \int_0^d dz z^3 u(z). \quad (17)$$

Notons que la température n'apparaît pas dans cette expression, sauf éventuellement par l'intermédiaire de la densité c . Cela est dû au fait qu'en supposant la densité uniforme dans l'interface, nous avons implicitement négligé toute contribution entropique à la valeur de γ_0 .

Soit U l'amplitude du potentiel d'interaction (en valeur absolue) : nous avons en ordre de grandeur $\gamma_0 \approx c^2 d^4 U$. Comme un liquide est un milieu dense, c est d'ordre $1/a^3$, où a est la taille d'une molécule, comparable à la distance intermoléculaire. D'où $\gamma_0 \approx U d^4/a^6$. Nous retrouvons l'estimation $\gamma_0 \approx U/a^2$ du premier chapitre lorsque les interactions attractives sont à très courte portée : $d \approx a$.

3 Forces intermoléculaires et entre surfaces

3.1 Les différents types de forces et de liaisons

La physique de la matière condensée est fille de l'électromagnétisme et de la mécanique quantique. Les liaisons covalentes du diamant et des hydrocarbures, les liaisons ioniques du sel de cuisine, la cohésion des métaux, la liaison hydrogène de l'eau, les forces de van der Waals des gaz et des liquides organiques, les effets de volume exclu assurant la stabilité de la matière dérivent tous d'une façon ou d'une autre de l'application de la loi de Coulomb et de l'équation de Schrödinger. Les différentes liaisons ou interactions n'en sont, bien sûr, pas identiques pour autant et nous établissons une distinction nette entre les *liaisons fortes*, mettant en jeu des énergies par molécules très supérieures à l'énergie d'agitation thermique, $k_B T$, et les *liaisons faibles*, dont l'énergie est du même ordre de grandeur que l'énergie thermique.

Les liaisons fortes, liaisons covalentes ou liaisons ioniques, dont l'énergie est typiquement d'un eV par atome (soit $40k_B T$), assurent la cohésion et la structure primaire des objets que nous étudions : polymères, lipides, particules solides, mais n'interviennent pas directement dans les phénomènes de structuration à grande échelle qui nous préoccupent. Ces phénomènes ne dépendent en fait que de la compétition entre les interactions dites « faibles » (liaisons hydrogène, forces de van der Waals, interactions électrostatiques dans l'eau) et l'agitation thermique. Nous ne décrivons donc que ces dernières, principalement les interactions de van der Waals entre molécules neutres, et interactions électrostatiques entre ions. Une description très belle et plus complète des différents types de forces intermoléculaires se trouve dans le livre désormais classique de J. Israelachvili, « Intermolecular and Surface Forces »⁴.

Les forces de van der Waals sont particulièrement importantes à cause de leur universalité. Elles agissent entre tous les atomes et toutes les molécules. Elles contrôlent pour une grande part la cohésion des liquides, les phénomènes d'adhésion, de capillarité, de mouillage, l'agrégation de particules et la structure en solution des macromolécules, protéines et polymères synthétiques.⁵

Le statut des forces électrostatiques est un peu particulier : fortes dans le vide et dans la plupart des matériaux solides, elles deviennent relativement faibles dans l'eau à cause de la très grande constante diélectrique de cette dernière ($\epsilon = 80$) qui favorise la dissociation ionique à température ambiante. Elles dominent la physicochimie des solutions aqueuses et assurent la stabilité de nombreuses solutions de macromolécules, de lipides et de nombreuses suspensions colloïdales.

Nous ne décrivons pas en détail une liaison importante pour les systèmes biologiques : la liaison hydrogène. Longtemps interprétée à cause de sa directivité comme une liaison covalente de moyenne énergie ($\approx k_B T$) entre deux atomes électronégatifs (en général l'oxygène ou l'azote), dont le vecteur serait l'atome d'hydrogène ionisé, c'est-à-dire un proton, la liaison hydrogène est plutôt pensée maintenant comme une interaction purement électrostatique entre des charges positives localisées sur les atomes d'hydrogène et des charges négatives localisées sur les orbitales non liantes des atomes électronégatifs (fig.8).

Nous n'étudierons pas non plus les forces impliquant des dipôles permanents et plus généralement les forces dites de « solvation », associées à une structuration locale des molécules d'un solvant autour de certains ions ou de certaines molécules de soluté. Ces forces ne peuvent être analysées précisément que par simulation numérique.

Enfin, nous insistons sur le fait que les forces d'interaction ne sont pas seules à déterminer l'organisation d'un système, mais agissent en compétition avec les effets de l'agitation thermique, couplés au plus ou moins grand nombre de degrés de liberté du système. Ces effets contribuent à créer de nouvelles forces, purement thermodynamiques, dont nous verrons des exemples dans les chapitres suivants.

⁴J. Israelachvili, « Intermolecular and Surface Forces » Academic Press (1985).

⁵La Nature sait tirer parti des forces de van der Waals en biologie à l'échelle macroscopique : elles assurent l'adhérence des pattes du Gecko (*Tarentola mauritanica*) [K. Autumn et al., *Nature* **405**, pp. 681-685 (2000)].

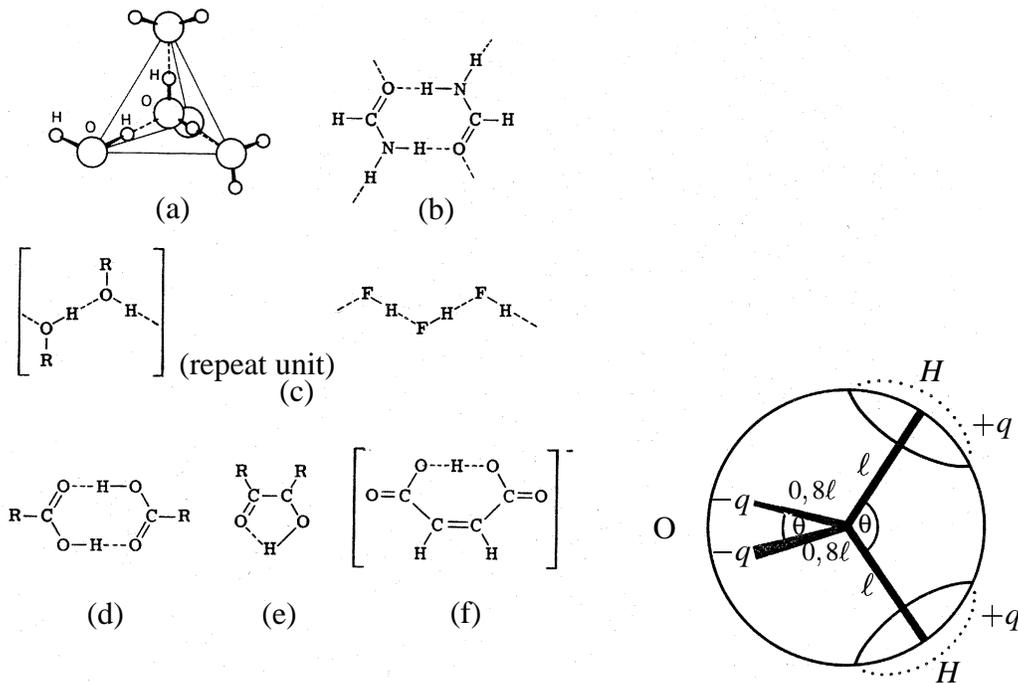


FIG. 8 – En haut : différentes liaisons hydrogène. En bas : Modèle électrostatique d'une molécule d'eau : $q = 0.24e$, $l = 0.1 \text{ nm}$, $\theta = 109^\circ$ (J. Israelachvili, op. cit., p.126).

3.2 Forces de van der Waals

On sait comment van der Waals, après beaucoup d'autres ayant comme lui admis la nécessité de forces attractives entre molécules pour expliquer la cohésion des liquides, a magistralement pu donner en 1873 une description unifiée des propriétés thermodynamiques des liquides et des gaz, rendant compte en même temps et pour la première fois des écarts à la lois des gaz parfaits et de la transition de phase gaz-liquide.

L'origine physique de ces forces attractives entre molécules électriquement neutres, maintenant appelées forces de van der Waals, restait cependant mystérieuse et n'a pu être comprise définitivement qu'après la naissance de la mécanique quantique. Il appartient à London (1936) d'avoir le premier élucidé le mécanisme d'interaction entre dipôles induits donnant naissance à ces forces et d'en avoir calculé leur expression. Le calcul de London est un calcul de perturbation purement quantique et se trouve dans de nombreux livres⁶. La structure de l'expression finale peut cependant se comprendre par un argument semi-classique simple que nous donnons ci-dessous. Cela nous suffira pour établir les principaux résultats de cette partie.

⁶C. Cohen-Tannoudji, B. Diu, F. Lalöe, « Mécanique Quantique » Hermann (1973).

3.2.1 Forces de van der Waals entre atomes et molécules

Considérons deux atomes neutres A et B séparés par une distance r grande devant la taille des atomes. L'atome A , par exemple possède à chaque instant un dipôle électrique \mathbf{p}_A qui crée dans l'espace un champ électrique instantané \mathbf{E}_A , dont la valeur à la position de l'atome B est en ordre de grandeur :

$$E_A(r) \approx \frac{p_A}{\epsilon_0 r^3}.$$

Ce champ déforme à tout moment le nuage électronique de l'atome B et induit un dipôle dont la valeur est proportionnelle au champ appliqué :

$$\delta\mathbf{p}_B = \alpha_B \mathbf{E}_A(r) \approx \alpha_B \frac{p_A}{\epsilon_0 r^3},$$

α_B étant la polarisabilité de l'atome B .

Les mouvements des électrons dans les atomes A et B ne sont donc pas rigoureusement indépendants, mais sont en fait corrélés à cause des interactions électrostatiques entre les distributions de charge instantanées des atomes A et B .

L'énergie totale du dipôle $\delta\mathbf{p}_B$ dans le champ qui le crée est :

$$W_{AB} = -\frac{1}{2} \mathbf{E}_A \cdot \delta\mathbf{p}_B = -\mathbf{E}_A \cdot \delta\mathbf{p}_B + \frac{1}{2} \mathbf{E}_A \cdot \delta\mathbf{p}_B.$$

Le premier terme représente l'énergie d'interaction directe du dipôle avec le champ, le second l'énergie qu'il a fallu fournir pour créer le dipôle. En prenant la moyenne sur les mouvements des électrons, nous obtenons le potentiel d'interaction effectif des deux atomes, dont l'expression est, en omettant tous les facteurs numériques :

$$W(r) = \langle W_{AB} \rangle \approx -\alpha_B \frac{\langle p_A^2 \rangle}{\epsilon_0^2 r^6}.$$

Cette expression n'est pas aussi dissymétrique dans le rôle des atomes A et B qu'elle semble l'être et nous allons finalement montrer qu'elle se met sous la forme :

$$W(r) \approx -E \frac{\alpha_A \alpha_B}{\epsilon_0^2 r^6}, \quad (18)$$

où α_A et α_B sont les polarisabilités des atomes A et B . E est une énergie atomique caractéristique de l'ordre de quelques eV.

Il faut pour cela relier la valeur quadratique moyenne du dipôle fluctuant \mathbf{p}_A à la polarisabilité de l'atome A . Considérons pour simplifier l'exemple de l'atome d'hydrogène. L'équation classique du mouvement d'un électron dans l'atome en présence d'un champ électrique extérieur \mathbf{E} s'écrit :

$$m \frac{d^2 \mathbf{r}}{dt^2} = -\frac{e^2 \mathbf{r}}{4\pi\epsilon_0 r^3} - e\mathbf{E}.$$

Pour un champ extérieur petit, la trajectoire peut se calculer par approximations successives. Posons $\mathbf{r}(t) = \mathbf{r}_0(t) + \delta\mathbf{r}(t)$, où $\mathbf{r}_0(t)$ est la trajectoire en l'absence de champ et $\delta\mathbf{r}(t)$ l'écart dû à la perturbation du champ. Pour une trajectoire circulaire de rayon a nous avons en ordre de grandeur et au premier ordre en $\delta\mathbf{r}$:

$$\frac{e^2}{\epsilon_0 a^3} \delta\mathbf{r} \approx e\mathbf{E} ,$$

soit $e\delta\mathbf{r} \approx \epsilon_0 a^3 \mathbf{E}$. En moyenne le champ \mathbf{E} induit un dipôle $\delta\mathbf{p} = \alpha_A \mathbf{E}$ par définition de α_A . Comme $\delta\mathbf{p} = e\delta\mathbf{r}$, nous obtenons :

$$\alpha_A = \epsilon_0 a^3 .$$

La polarisabilité d'un atome est proportionnelle au cube de son rayon, comme c'est d'ailleurs le cas d'une sphère diélectrique ou d'une sphère métallique. Si nous prenons pour avancer encore le modèle de Bohr de l'atome, nous savons que la valeur instantanée du dipôle p_A formé par l'électron et le proton est simplement ea où a est le rayon de l'orbite de Bohr, on a donc :

$$\langle p_A^2 \rangle = e^2 a^2 = \frac{e^2}{\epsilon_0 a} \epsilon_0 a^3 = \frac{e^2}{\epsilon_0 a} \alpha_A$$

$E = e^2/\epsilon_0 a$ est l'ordre de grandeur de l'énergie coulombienne d'un électron dans l'atome, qui représente aussi les énergies des transitions optiques caractéristiques de l'atome. On en déduit immédiatement la formule (18).

Les forces de van der Waals entre atomes dans le vide sont toujours attractives (comme toutes les forces mettant en jeu des corrélations) et sont à relativement longue portée. Soulignons, à ce propos, que nous avons fait la supposition implicite, que les interactions électromagnétiques entre l'atome A et l'atome B sont instantanées. Si la distance entre les deux atomes est trop grande (précisément supérieure à $\lambda/2\pi$ où λ est la longueur d'onde, en général dans l'U.V., associée à l'énergie de transition caractéristique des atomes), il faut tenir compte de la vitesse de propagation finie des interactions électromagnétiques. Les corrélations entre les dipôles de chaque atome s'en trouve affaiblies et la décroissance du potentiel d'interaction est alors plus rapide (en r^{-7}).

3.2.2 Forces de van der Waals entre surfaces

Nous sommes désormais armés pour calculer les interactions de van der Waals entre particules colloïdales, films de lipides et autres surfaces microscopiques ou macroscopiques. Il est en principe possible, comme l'ont montré Casimir, puis Lifshitz et Pitaïevsky de trouver l'expression des forces de van der Waals entre milieux macroscopiques à partir de l'étude directe des fluctuations thermiques et quantiques des champs et des polarisations électriques dans ces milieux et l'espace qui les sépare. Plus modestement, nous nous contenterons de sommer les contributions des interactions entre paires d'atomes, en supposant que ces interactions sont les mêmes que si les paires d'atomes étaient isolées. Cette hypothèse de superposition n'est pas exacte, car les corrélations entre deux dipôles fluctuants sont modifiées par la présence d'un troisième, mais donne de bons résultats et, en tout cas, ne change pas les relations en lois de puissance entre forces et distances que nous établirons.

3.2.2.a Interactions de van der Waals entre un atome et un demi-espace

Il est utile de considérer ce cas comme point de départ des calculs qui vont suivre. Le résultat est directement utilisable pour étudier l'adsorption non spécifique de gaz ou de soluté au voisinage d'une surface plane.

La géométrie est définie sur la figure 9. L'atome A se trouve à une distance h d'un demi-espace rempli de matière B , de densité ρ_B et de polarisabilité atomique α_B . Le potentiel d'interaction élémentaire entre un atome B et l'atome A est de la forme $W_{AB} = -C/r_{AB}^6$, où r_{AB} est la distance entre les atomes A et B , C étant une constante proportionnelle au produit des polarisabilités des atomes A et B : $C = k\alpha_A\alpha_B$.

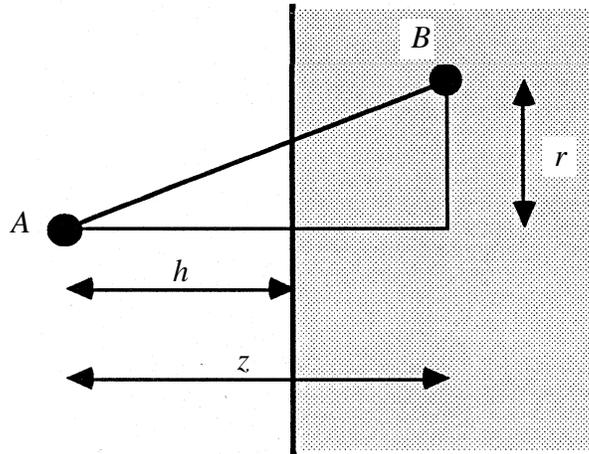


FIG. 9 – Interaction entre un atome et un demi-espace.

En sommant les interactions de l'atome A avec chaque tranche d'épaisseur dz de matière B , nous obtenons le potentiel d'interaction total entre l'atome A et le demi-espace :

$$U(h) = -C\rho_B \int_h^\infty dz \int_0^\infty \frac{2\pi r dr}{(r^2 + z^2)^3} = -C\rho_B \frac{\pi}{2} \int_h^\infty \frac{dz}{z^4} = -C\rho_B \frac{\pi}{6h^3}. \quad (19)$$

Notons comme moyen mnémotechnique que l'intégration de la loi en r^{-6} sur les trois directions de l'espace donne finalement un potentiel en h^{-3} , de décroissance très lente. L'effet attractif d'une surface sur un atome isolé s'étend donc très loin.

$U(h)$ diverge quand h tend vers zéro. Il faut en toute rigueur couper l'intégrale à sa borne inférieure pour une certaine valeur a_0 de l'ordre de grandeur d'une distance interatomique. $U(a_0)$ représente alors l'énergie d'un atome sur la surface d'un solide.

3.2.2.b Interactions entre deux demi-espaces

L'intégration des interactions élémentaires sur les coordonnées parallèles aux plans de séparations donne un terme proportionnel à l'aire des plaques en regard (fig. 10).

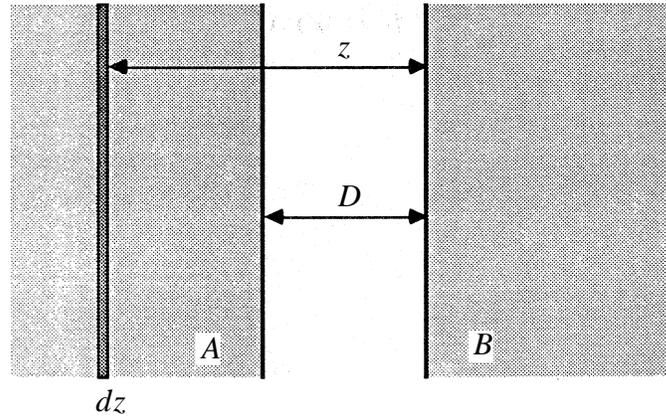


FIG. 10 – Interaction entre deux demi-espaces.

L'énergie d'interaction par unité de surface entre deux demi-espaces de matière A et B , séparés par une distance D , s'exprime finalement de la manière suivante :

$$u(D) = -C\rho_A\rho_B \frac{\pi}{6} \int_D^\infty \frac{dz}{z^3}$$

$$u(D) = -\frac{A_{AB}}{12\pi D^2}; \quad (20)$$

ρ_A et ρ_B sont les densités atomiques des milieux A et B . Pour des raisons historiques, nous avons introduit selon la tradition la constante $A_{AB} = \pi^2 C\rho_A\rho_B$, dite constante de Hamaker. Cette constante a les dimensions d'une énergie, sa valeur est de l'ordre de $10^{-19} - 10^{-20}$ J, comparable à l'énergie d'agitation thermique $k_B T$. Notons que la constante de Hamaker se factorise en produit des polarisabilités volumiques $A_{AB} \approx (\alpha_A \rho_A)(\alpha_B \rho_B)$.

Là aussi la décroissance des forces est très lente et le potentiel d'interaction diverge quand D tend vers zéro. Cette divergence a un sens précis. Le travail qu'il faut accomplir pour éloigner à l'infini deux plaques initialement au contact, c'est-à-dire séparées de fait par une distance interatomique a_0 , n'est rien d'autre que l'énergie qu'il faut fournir pour séparer en deux un milieu homogène et créer deux surfaces libres. On a donc :

$$u(D = \infty) - u(a_0) = 2\gamma_0,$$

où γ_0 est la contribution des forces de van der Waals à l'énergie interfaciale solide-vide (ou liquide-vapeur). En ordre de grandeur, $\gamma_0 \approx A_{AB}/a_0^2$, ce qui confirme à nouveau l'estimation du premier chapitre et du paragraphe 2.

3.2.2.c Énergie d'un film

La troisième situation que nous considérons est complémentaire de la précédente. Nous calculons la contribution des forces de van der Waals à l'énergie totale W d'un film de matière (film libre d'eau, film de savon, membrane de lipide) d'épaisseur e , de densité ρ , d'aire S , pris en sandwich entre deux demi-espaces vides (fig. 11).

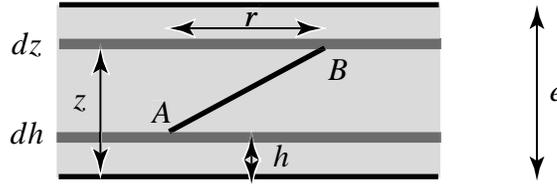


FIG. 11 – Calcul des forces de van der Waals dans un film.

En sommant sur toutes les paires d'atomes, nous obtenons :

$$W = -\frac{1}{2} C \rho^2 S \int_0^e dh \int_0^e dz \int_0^\infty \frac{2\pi r dr}{(r^2 + (z-h)^2)^3}.$$

L'expression sous le signe somme est l'interaction élémentaire entre un atome *A* situé à une hauteur *h* et un atome *B* situé à une hauteur *z* dans une tranche d'épaisseur *dz*, à une distance $(r^2 + (z-h)^2)^{1/2}$ de l'atome *A*. Le facteur 1/2 corrige le double comptage du nombre total de paires d'atomes.

L'expression ci-dessus est divergente si la position de l'atome *A* coïncide avec celle de l'atome *B*. Comme dans les paragraphes précédents, il est nécessaire d'introduire une borne inférieure a_0 à la distance entre atomes. Nous écrivons ainsi, d'une manière approximative :

$$\int_0^e \frac{dz}{(z-h)^4} = \int_0^{h-a_0} \frac{dz}{(z-h)^4} + \int_{h+a_0}^e \frac{dz}{(z-h)^4}.$$

Le résultat final dépend du choix de la longueur de coupure mais a un sens bien défini. *W* s'exprime comme la somme de trois termes :

$$W = W_v + W_s + P(e)S \quad (21)$$

avec

$$W_v = -\frac{A}{6\pi a_0^3} eS, \quad W_s = \frac{A}{12\pi a_0^2} S, \quad P(e) = -\frac{A}{12\pi e^2}.$$

Lorsque l'épaisseur du film tend vers l'infini, le dernier terme tend vers 0 et l'énergie apparaît simplement comme la somme d'un terme W_v proportionnel au volume total du film, $V = eS$, et d'un terme W_s proportionnel à la surface, mais indépendant de l'épaisseur.

W_v est négatif. Si nous posons $W_v = -U_c V$, avec $U_c = -\frac{A}{6\pi a_0^3}$, U_c apparaît comme la contribution des forces de van der Waals à l'énergie de cohésion par unité de volume du fluide. W_s est positif. C'est l'énergie de surface des deux faces du film. Nous pouvons poser $W_s = 2\gamma_0 S$, où γ_0 est la tension superficielle du matériau et nous retrouvons le résultat du paragraphe précédent.

Le troisième terme est finalement une correction à l'énergie macroscopique de volume et de surface due à l'épaisseur finie du film et à la portée non nulle des forces. Dans le cas des forces de van der Waals, $P(e)$ décroît quand l'épaisseur décroît. Cela signifie qu'à surface égale, un film mince en équilibre avec un réservoir macroscopique de matière a toujours une énergie plus

petite qu'un film épais. En définitive, les forces de van der Waals écrasent le film. Un film mince aura tendance à s'amincir encore pour abaisser son énergie. *Les films liquides sont donc fondamentalement instables* (ce que nous savons déjà s'il nous est arrivé d'observer des bulles à la surface de l'eau), à moins que d'autres interactions que les forces de van der Waals n'entrent en jeu.

3.2.2.d Interactions entre deux demi-espaces séparés par un diélectrique

Nous avons jusqu'à présent calculé les forces de van der Waals dans le vide. Nous considérons maintenant la situation plus réaliste de l'interaction de deux blocs de matière 1 et 3 séparés par un milieu 2 d'épaisseur e , en restant dans le cas simple d'une géométrie plane (fig. 9). Les interactions entre les différents milieux entrent alors en compétition et la résultante n'est plus forcément attractive.

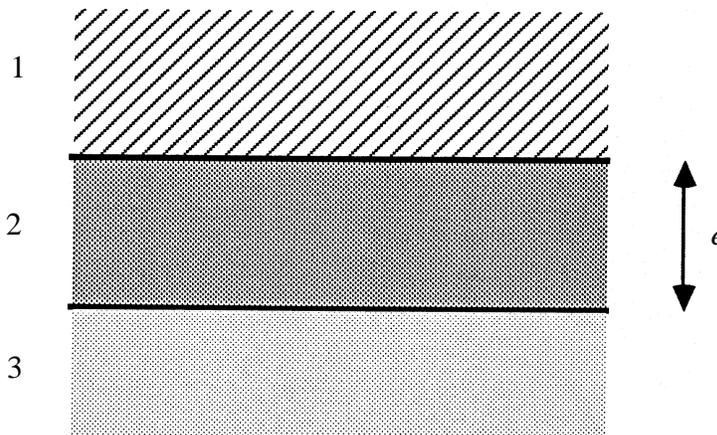


FIG. 12 – Interaction entre deux milieux matériels séparés par un troisième.

Nous savons d'après le calcul du paragraphe précédent que l'énergie totale par unité de surface w (compte non tenu de l'énergie volumique de cohésion qui n'intervient pas dans les raisonnements) peut se mettre sous la forme :

$$w = \gamma_{12} + \gamma_{23} + P_{123}(e) ,$$

où γ_{12} et γ_{23} sont les énergies interfaciales des milieux 1-2 et 2-3 et $P_{123}(e)$ est la différence d'énergie de surface entre un film 2 d'épaisseur e et un film macroscopique d'épaisseur infinie. Ainsi par définition $P_{123}(\infty) = 0$.

En sommant les contributions de toutes les paires de particules (et en oubliant les termes d'énergie de cohésion), nous constatons que w est la somme de quatre termes :

$$w = w_{12} + w_{23} + w_{13} + w_{22} ,$$

où w_{ij} représente l'interaction entre les atomes du milieu i et ceux du milieu j que nous déduisons directement des calculs faits dans les paragraphes précédents. Ainsi :

$$w_{12} = \gamma_{12} - \left(-\frac{A_{12}}{12\pi e^2} \right).$$

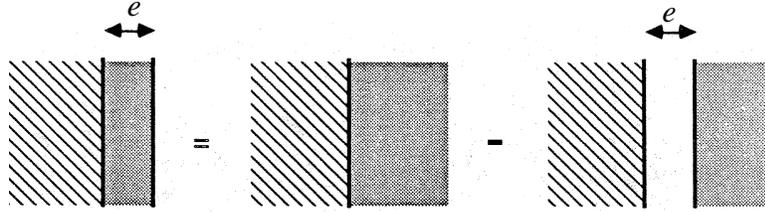


FIG. 13 – Utilisation du principe de superposition pour le calcul de w_{12} .

L'énergie d'interaction entre le milieu 1 et la couche de milieu 2 d'épaisseur e adjacente est égale à l'énergie d'interaction entre deux demi-espaces 1 et 2 infinis, diminuée de l'énergie d'interaction entre le demi-espace 1 et le demi-espace 2 séparés par un espace vide d'épaisseur e (fig. 13). De même :

$$\begin{aligned} w_{23} &= \gamma_{23} + \frac{A_{23}}{12\pi e^2} \\ w_{13} &= -\frac{A_{13}}{12\pi e^2} \text{ (d'après § 3.2.2.b)} \\ w_{22} &= -\frac{A_{22}}{12\pi e^2} \text{ (d'après § 3.2.2.c)}. \end{aligned}$$

Finalement, nous obtenons bien la forme annoncée pour w avec :

$$P_{123}(e) = -\frac{A_{123}}{12\pi e^2}, \quad (22)$$

où A_{123} est la constante de Hamaker effective de l'interaction entre un milieu 1 et un milieu 3 séparés par un milieu 2 :

$$A_{123} = A_{13} + A_{22} - A_{12} - A_{23}.$$

Sachant qu'en première approximation, les constantes de Hamaker élémentaires A_{ij} sont proportionnelles au produit des polarisabilités volumiques des corps, $A_{ij} = \lambda\alpha_i\alpha_j$, nous avons :

$$A_{123} = \lambda(\alpha_1 - \alpha_2)(\alpha_3 - \alpha_2).$$

A_{123} peut donc être aussi bien positif que négatif.

Le cas le plus simple est celui où les milieux 1 et 3 sont identiques :

$$A_{121} = A_{11} + A_{22} - 2A_{12} = \lambda(\alpha_1 - \alpha_2)^2.$$

A_{121} est toujours positive et dépend du contraste entre les polarisabilités des corps. Qualitativement la situation est la même que dans le vide, les interactions de van der Waals entre milieux identiques sont toujours *attractives* (« qui se ressemble s'assemble »). Notons aussi la symétrie $A_{121} = A_{212}$.

L'autre cas intéressant est celui d'un film liquide 2 sur un substrat 1 en présence de vapeur (3 = v) de faible polarisabilité volumique ($\alpha_3 \approx 0$) :

$$A_{12v} = A_{22} - A_{12} = \lambda\alpha_2(\alpha_2 - \alpha_1) .$$

Si le substrat est plus polarisable que le liquide, $\alpha_1 > \alpha_2$, A_{12v} est négatif. $P_{123}(e)$ est une fonction décroissante de e , un film d'épaisseur e a tendance à s'épaissir pour minimiser son énergie et est donc stable. Si au contraire le substrat est moins polarisable que le liquide, le film est instable.

Cette distinction est essentielle pour comprendre les phénomènes d'étalement de liquides et de mouillage, très importants en pratique depuis la mise en œuvre des peintures à l'épandage des engrais et des insecticides. Nous renvoyons à la référence⁷ pour une description plus complète de ces phénomènes. Mentionnons toutefois que les conclusions établies plus haut sont conformes à l'observation. L'hélium liquide, le moins polarisable des corps connus (à cause de la petite taille des atomes et de sa couche électronique complète) forme des films stables sur la plupart des solides connus (plus polarisables que lui) ; au contraire, le téflon, un solide très peu polarisable à base de fluorocarbure, n'est mouillé par aucun liquide simple.

3.2.2.e Interactions de van der Waals entre deux films de lipides

En dernière illustration, nous donnons l'intensité de l'interaction entre deux films de lipides parallèles d'épaisseur e séparés par une distance D (fig. 11).

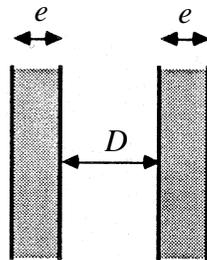


FIG. 14 – Interaction entre deux films.

$$w = -\frac{A}{12\pi} \left(\frac{1}{D^2} - \frac{2}{(D+e)^2} + \frac{1}{(D+2e)^2} \right) . \quad (23)$$

Si $D \ll e$ nous retrouvons la loi en D^{-2} du paragraphe 3.2.2.b ; dans le cas contraire, la décroissance est plus rapide, $w(D) \approx D^{-4}$.

⁷P.-G. de Gennes, *Wetting*, Rev. Mod. Phys. **57**, 827 (1985).

3.2.2.f Forces entre sphères. Approximation de Derjaguin

Dans de nombreux cas, machines à forces, interactions entre particules colloïdales, nous avons à considérer aussi les interactions entre surfaces courbées. Le calcul des forces de van der Waals entre deux sphères peut être mené analytiquement jusqu'au bout. L'expression finale est très compliquée. Dans de nombreux cas, il suffit en fait de connaître la force lorsque la distance d'approche D entre les sphères est beaucoup plus petite que leur rayon. Un calcul général, dû au physicien russe Derjaguin, élève de Landau, permet alors de relier la force $F(D)$ entre les sphères à l'énergie d'interaction $u(D)$ entre deux plaques *planes* séparées par la même distance (fig. 12).

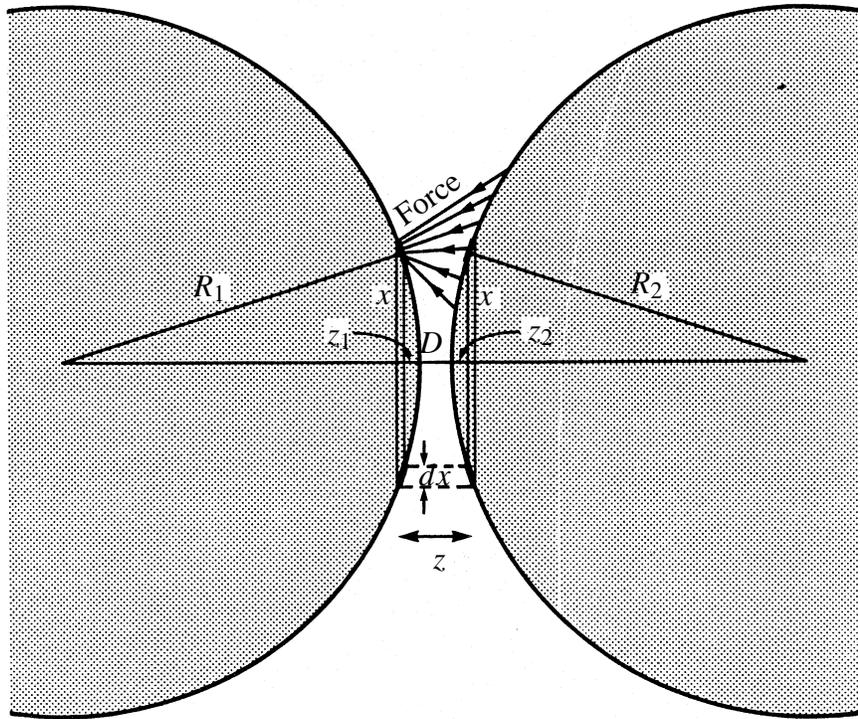


FIG. 15 – Interactions entre deux sphères. Approximation de Derjaguin.

La géométrie est la suivante. Deux sphères de rayon R_1 et R_2 sont séparées par la distance D , la distance entre les centres des sphères étant $R_1 + R_2 + D$. Soit $f(z) = -\frac{\partial u}{\partial z}$ la force normale par unité d'aire entre deux surfaces *planes* séparées par la distance z . Le cylindre d'aire $2\pi x dx$ situé à une distance z_1 du sommet de la sphère 1 exerce sur la surface en regard à une distance z_2 du sommet de la sphère 2 la force :

$$dF = 2\pi x dx f(z)$$

avec $z = z_1 + z_2 + D$ où $z_1 \approx x^2/2R_1$ et $z_2 \approx x^2/2R_2$; par conséquent :

$$dz = \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) x dx .$$

En négligeant tout autre contribution que celle des surfaces en regard, ce qui est d'autant plus justifié que les courbures sont petites, nous obtenons la force totale entre les sphères :

$$F(D) \approx \int_D^\infty 2\pi x dx f(z) = 2\pi \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \int_D^\infty f(z) dz = 2\pi \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} u(D) \quad (24)$$

Pour des sphères de rayon égaux, $R_1 = R_2 = R$, et dans le cas des forces de van der Waals où $u(D) = -A/12\pi D^2$, nous obtenons la force de van der Waals entre deux sphères très proches :

$$F(D) = -\frac{A R}{12 D^2}.$$

Cette force dérive du potentiel d'interaction :

$$V(D) = -\frac{A R}{6 D} \quad (25)$$

Prenons le cas de deux sphères macroscopiques de rayon $R = 1\text{cm}$ séparées par une distance de 100\AA . Avec $A = 2 \cdot 10^{-20}\text{ J}$, $F(D) \approx 2 \cdot 10^{-9}\text{ N}$. Nous verrons que cette force extrêmement faible correspondant au poids d'une masse d'environ $2 \cdot 10^{-7}\text{ g}$ est cependant directement mesurable.

Considérons aussi l'énergie potentielle de deux particules colloïdales ou de deux virus de rayon 1000\AA séparés par la même distance de 100\AA . $V(D) \approx -3 \cdot 10^{-20}\text{ J}$ et $V(D)/k_B T \approx 8$ (avec, rappelons le, $k_B T = 4 \cdot 10^{-21}\text{ J}$ à 20°C). L'énergie d'attraction excède de loin l'énergie d'agitation thermique. Si rien ne venait contrebalancer les forces de van der Waals, les particules considérées s'agglutineraient fortement entre elles.

3.3 Forces électrostatiques entre surfaces chargées

Bien que l'interaction électrostatique soit une interaction forte dans le vide, il est relativement facile de dissocier des ions dans l'eau à température ambiante à cause de la grande constante diélectrique de ce milieu très polaire. Cette ionisation permet d'abord d'assurer la solubilité de nombreuses molécules, les lipides et les protéines par exemple, elle fournit aussi des surfaces chargées, qui se repoussent entre elles si les charges sont de même signe. Ces forces répulsives électrostatiques contrebalancent les forces attractives de van der Waals et contribuent de façon essentielle à la stabilité de l'état colloïdal en général et de la matière vivante en particulier.

3.3.1 Dissociation ionique et origine des charges de surface

L'interaction électrostatique entre deux charges q_1 et q_2 séparées par une distance r dans un milieu de constante diélectrique relative ϵ est (en unités SI) :

$$V(r) = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon\epsilon_0 r}.$$

Cette interaction est extrêmement forte à l'échelle atomique. L'énergie d'attraction entre deux charges élémentaires de signe opposé ($q_1 = -q_2 = e$), séparées par une distance de 1Å est $V_c \approx 2,3 \cdot 10^{-18}\text{J} = 14,4\text{ eV}$, soit 575 fois supérieure à l'énergie d'agitation thermique à température ambiante $k_B T$ (avec $e = 1,6 \cdot 10^{-19}\text{ C}$ et $\epsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-12}\text{ C}^2\text{ J}^{-1}\text{ m}^{-1}$). En règle générale, la matière condensée est donc neutre à 300 K. Dans l'eau la situation est bien différente. Avec $\epsilon = 80$, l'énergie coulombienne V_c de deux charges élémentaires à 1Å de distance n'est plus que 7 fois supérieure à $k_B T$. L'ionisation n'est plus totalement improbable et est d'autant plus facile que les ions sont plus gros. Une autre façon d'aborder la question est de se demander à partir de quelle distance l'énergie d'interaction électrostatique élémentaire est comparable à $k_B T$. Ceci définit la longueur de Bjerrum (physico-chimiste suédois du début du 20ème siècle) l_B telle que :

$$\frac{e^2}{4\pi\epsilon\epsilon_0 l_B} = k_B T$$

soit
$$l_B = \frac{e^2}{4\pi\epsilon\epsilon_0 k_B T} \quad (26)$$

D'après le calcul précédent, l_B vaut environ 600Å dans le vide ou les liquides apolaires et n'est que de 7Å dans l'eau.

On peut à partir de là estimer simplement l'ordre de grandeur de la charge maximale Z_{max} pouvant être portée à température ambiante par un objet (polymère ou particule) de dimension L . L'argument est dû à P. Pincus⁸. L'énergie de liaison d'un ion de charge e à la surface d'un objet de charge Ze et de taille L est approximativement $V_c \approx \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon\epsilon_0 L}$. La dissociation aura lieu si l'énergie d'agitation thermique est supérieure à l'énergie de liaison, soit $V_c < k_B T$ ou encore :

$$Z < Z_{max} \approx \frac{L}{l_B}. \quad (27)$$

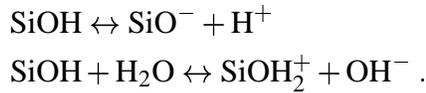
Même si les groupes ionisables d'une macromolécule ou d'une particule colloïdale sont suffisamment nombreux pour qu'on puisse en principe imaginer obtenir un nombre de charge Z supérieur à Z_{max} , le système réglera toujours sa dissociation de manière à réaliser finalement $Z = Z_{max}$. Ce phénomène est appelé selon les circonstances condensation de Manning ou renormalisation de la charge électrique. Une protéine dont le diamètre est de 50Å ne peut ainsi porter plus d'une dizaine de charges électriques effectives.

En pratique, les charges électriques d'un objet colloïdal sont créées selon trois mécanismes différents.

Le premier mécanisme est l'ionisation ou la dissociation de groupes de surface parfois chimiquement différents des molécules constituant l'objet en volume. C'est le cas par exemple des groupes amino-acides des protéines ou des groupes hydroxyles se trouvant toujours à la surface des oxydes minéraux. Dans le cas de la silice par exemple, l'équilibre de dissociation des

⁸P. Pincus, « *Introduction to the physics of complex fluids* » dans « *Structure and dynamics of Strongly Interacting Colloids and Supramolecular Aggregates in Solution* », S.H. Chen *et al.* éd., Kluwer Academic Publishers (1992).

silanols de surface s'écrit :



Comme dans le cas des acides aminés, cet équilibre dépend du pH. Il existe un point de charge nulle où la surface n'est pas dissociée. Si le pH est supérieur à ce point, la charge de surface est négative, s'il est inférieur, elle est positive. Un cas un peu particulier est celui des latex de polymères évoqué au premier chapitre. La réaction de polymérisation radicalaire utilise un initiateur ionique, souvent le persulfate de potassium, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Après polymérisation les groupes sulfates se retrouvent à la surface des particules du latex et sont à l'origine de leur charge électrique.

Dans le cas des suspensions colloïdales de solides ioniques, par exemple l'iodure d'argent (important pour la photographie), la charge provient d'une solubilité différente des ions Ag^+ et I^- , dépendante de l'activité de ces ions en solution. Ces activités déterminent le potentiel électrostatique de surface des particules.

Enfin, les charges de surfaces peuvent être apportées par l'adsorption d'ions ou de molécules chargées en solution. C'est le cas des tensioactifs anioniques ou cationiques, c'est aussi le cas de certains ions divalents comme le calcium. On peut alors dans certaines conditions induire un changement de signe de la charge de surface.

3.3.2 Double couche électrostatique

La condition de neutralité électrique globale de la matière implique qu'un nuage d'ions de charge opposée à celle de la surface (on parle de « contre-ions ») existe au voisinage de celle-ci. La structure de cette couche de contre-ions a été décrite indépendamment par un physicien français Gouy et un physicien américain Chapman au début du XX^{ème} siècle.

Nous considérons une surface plane, un film de lipides par exemple, portant une densité surfacique de charges σ en présence d'une solution aqueuse d'un électrolyte que l'on choisit symétrique pour simplifier, par exemple NaCl , CaSO_4 , etc... Les cations portent une charge $+ze$ et les anions une charge $-ze$ (fig. 16). Nous faisons plusieurs hypothèses : *i*) les ions sont ponctuels, *ii*) les interactions électrostatiques se traduisent par l'existence d'un potentiel électrique moyen $\psi(x)$ dépendant seulement de la distance à la paroi, *iii*) les ions se comportent dans ce potentiel comme les molécules d'un gaz parfait dans un champ extérieur. On note c_0 la concentration moyenne en électrolyte loin de la paroi, $c_+(x)$ la distribution de la concentration en cations et $c_-(x)$ celle de la concentration en anions. Ces distributions ne sont pas uniformes car le potentiel $\psi(x)$ n'est pas uniforme. Nous calculons ψ , c_+ et c_- d'une manière dite « auto-consistante » en écrivant les deux équations complémentaires selon lesquelles : **(1)** le potentiel détermine la distribution des ions et **(2)** réciproquement la distribution des charges électriques détermine le potentiel. En effet :

1. la relation de Boltzmann décrit la répartition d'un gaz parfait dans un champ extérieur.

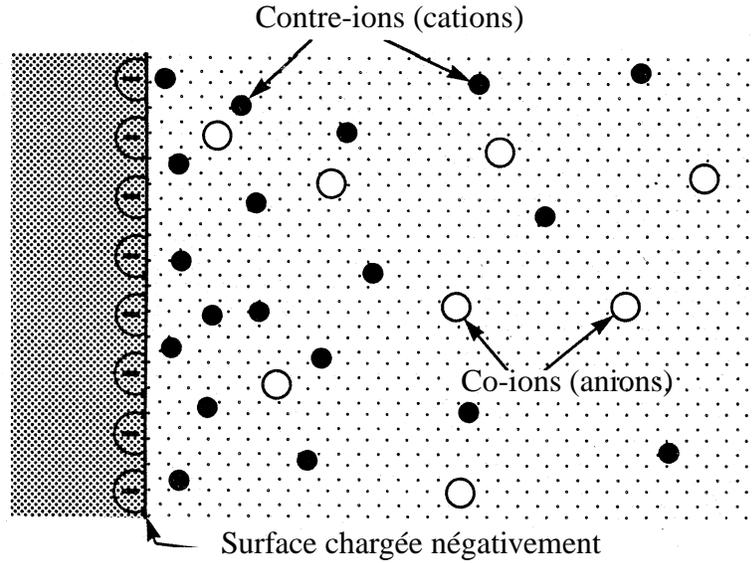


FIG. 16 – Double couche électrostatique.

Comme $-ze\psi(x)$ est l'énergie potentielle d'un cation et $+ze\psi(x)$ celle d'un anion, nous avons :

$$c_+(x) = c_0 \exp(-ze\psi(x)/k_B T) \quad (28)$$

$$c_-(x) = c_0 \exp(+ze\psi(x)/k_B T) ; \quad (29)$$

2. l'équation de Poisson de l'électrostatique relie charge électrique et potentiel :

$$\Delta\psi(x) + \frac{\rho(x)}{\epsilon\epsilon_0} = 0, \quad (30)$$

où $\rho(x)$ est la densité volumique de charge : $\rho(x) = ze(c_+(x) - c_-(x))$.

Notons que l'équation de Boltzmann assure la constance du potentiel électrochimique des cations et des anions, μ_+ et μ_- , dans toute la solution aqueuse. En effet :

$$\mu_+ = ze\psi(x) + k_B T \ln c_+(x) = k_B T \ln c_0,$$

$$\mu_- = -ze\psi(x) + k_B T \ln c_-(x) = k_B T \ln c_0.$$

Combinant les deux équations nous obtenons l'équation dite de « Poisson-Boltzmann » :

$$\frac{d^2\psi}{dx^2} = \frac{2ze c_0}{\epsilon\epsilon_0} \operatorname{sh} \frac{ze\psi}{k_B T},$$

que nous récrivons sous la forme sans dimension :

$$\frac{d^2}{dx^2} \frac{ze\psi}{k_B T} = \kappa^2 \operatorname{sh} \frac{ze\psi}{k_B T} \quad (31)$$

avec :

$$\kappa^2 = \frac{2z^2 e^2 c_0}{\epsilon\epsilon_0 k_B T} = 8\pi z^2 l_B c_0 \quad (32)$$

où l_B est la longueur de Bjerrum. κ^{-1} a la dimension d'une longueur. C'est la longueur de Debye qui s'introduit naturellement dans la théorie des électrolytes.

L'équation de Poisson-Boltzmann n'est pas complète sans ses deux conditions aux limites :

– champ électrique nul à l'infini $E(\infty) = -\frac{d\psi}{dx}(\infty) = 0$. (Le potentiel étant défini à une constante près, il est parfois pratique, mais pas toujours possible, de prendre $\psi(\infty) = 0$).

– $\psi = \psi_S$ sur la surface. Le potentiel électrique est alors relié à la charge de surface σ par le théorème de Gauss :

$$E_S = -\frac{d\psi}{dx}(x=0) = \frac{\sigma}{\epsilon\epsilon_0}, \quad (33)$$

E_S étant le champ électrique à la surface.

L'équation différentielle non linéaire précédente peut se résoudre analytiquement. La solution générale se met bien sûr sous la forme $ze\psi/k_B T = f(\kappa x)$. Il est utile dans un premier temps d'examiner le cas des potentiels petits : $ze\psi/k_B T \ll 1$, soit $z\psi \ll k_B T/e \approx 25$ mV.

a) *Potentiels faibles. Longueur d'écran de Debye*

L'équation de Poisson-Boltzmann se linéarise en :

$$\frac{d^2\psi}{dx^2} = \kappa^2\psi,$$

dont la solution décroissante à l'infini est $\psi(x) = \psi_S e^{-\kappa x}$. À la même approximation, on a :

$$\begin{aligned} c_+(x) &= c_0(1 - ze\psi_S/k_B T e^{-\kappa x}) \\ c_-(x) &= c_0(1 + ze\psi_S/k_B T e^{-\kappa x}). \end{aligned}$$

La signification de la longueur κ^{-1} apparaît immédiatement. C'est l'épaisseur de la couche ionique au voisinage de la paroi. C'est aussi la distance sur laquelle se fait sentir l'influence électrostatique de la surface chargée. Au delà de la distance κ^{-1} , les effets électrostatiques sont masqués ou écrantés par ajustement de la distribution des ions. Pour cette raison, κ^{-1} est aussi appelé longueur d'écran des forces électrostatiques.

Cette longueur est d'autant plus petite qu'il y a davantage de sel en solution, c'est-à-dire que la force ionique est plus élevée. Pour une solution 10^{-3} M d'un sel monovalent, $\kappa^{-1} \approx 100$ Å. Si la solution est 0.1M, $\kappa^{-1} \approx 10$ Å.

b) *Potentiels grands. Solution générale de l'équation de Poisson-Boltzmann*

Dans le cas général, l'équation (31) possède une intégrale première s'écrivant, compte tenu des conditions aux limites :

$$\frac{1}{2} \left(\frac{ze}{k_B T} \frac{d\psi}{dx} \right)^2 = \kappa^2 \left(\text{ch} \frac{ze\psi}{k_B T} - 1 \right). \quad (34)$$

Remarquons que cette équation peut aussi s'écrire, en utilisant les propriétés des fonctions hyperboliques :

$$\left(\frac{ze}{k_B T} \frac{d\Psi}{dx} \right)^2 = 4\kappa^2 \left(\operatorname{sh} \frac{ze\Psi}{2k_B T} \right)^2. \quad (35)$$

L'utilité et la signification de cette intégrale première valent la peine qu'on s'y arrête. Écrivons l'équilibre mécanique d'une tranche infinitésimale d'ions d'épaisseur dx comme s'il s'agissait d'une tranche de gaz. Le gradient de pression osmotique des ions $\frac{dp}{dx}$ doit localement compenser la force électrique qui s'exerce sur la tranche :

$$-p(x+dx) + p(x) + \rho(x)E(x)dx = 0$$

où $E(x)$ est le champ électrique local. On a donc :

$$-\frac{dp}{dx} + \rho(x)E(x) = -\frac{dp}{dx} - \rho(x)\frac{d\Psi}{dx} = 0.$$

Comme par ailleurs $\frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} = -\frac{\rho(x)}{\epsilon\epsilon_0}$, on a aussi $\frac{dp}{dx} - \epsilon\epsilon_0 \frac{d^2 \Psi}{dx^2} \frac{d\Psi}{dx}$, soit en définitive :

$$p(x) - \frac{1}{2}\epsilon\epsilon_0 \left(\frac{d\Psi}{dx} \right)^2 = \text{constante}.$$

Dans notre cas la pression osmotique des ions est d'origine purement entropique (ou cinétique si l'on veut), elle est décrite par la loi des gaz parfaits, $p(x) = k_B T n(x)$, où $n(x)$ est la concentration totale en ions à une distance x de la paroi, $n(x) = c_+(x) + c_-(x)$. On a donc l'équation de conservation (de la quantité de mouvement dans le cas présent) :

$$k_B T n(x) - \frac{1}{2}\epsilon\epsilon_0 \left(\frac{d\Psi}{dx} \right)^2 = \text{constante}. \quad (36)$$

Cette équation reliant localement la concentration totale en ions au champ électrique n'est rien d'autre que l'équation (34) ci-dessus, intégrale première de l'équation de Poisson-Boltzmann. On en déduit après calculs la solution générale (fig. 17) :

$$\Psi(x) = \frac{2k_B T}{ze} \ln \left(\frac{1 + \gamma e^{-\kappa x}}{1 - \gamma e^{-\kappa x}} \right) \quad (37)$$

avec $\gamma = \operatorname{th} \left(\frac{ze \Psi_S}{4k_B T} \right)$.

Notons que si $ze\Psi_S/k_B T$ est très grand devant 1, γ tend vers 1. Le potentiel adopte alors loin de la paroi une forme universelle indépendante des conditions aux limites sur la surface. En effet, pour $\kappa x \gg 1$, $\Psi(x)$ retrouve une décroissance exponentielle, $\Psi(x) = \frac{4k_B T}{ze} \gamma e^{-\kappa x}$, mais le préfacteur n'est pas le potentiel de surface réel. C'est là l'un des aspects de la renormalisation de la charge ou du potentiel que nous avons évoqué en 3.3.1.

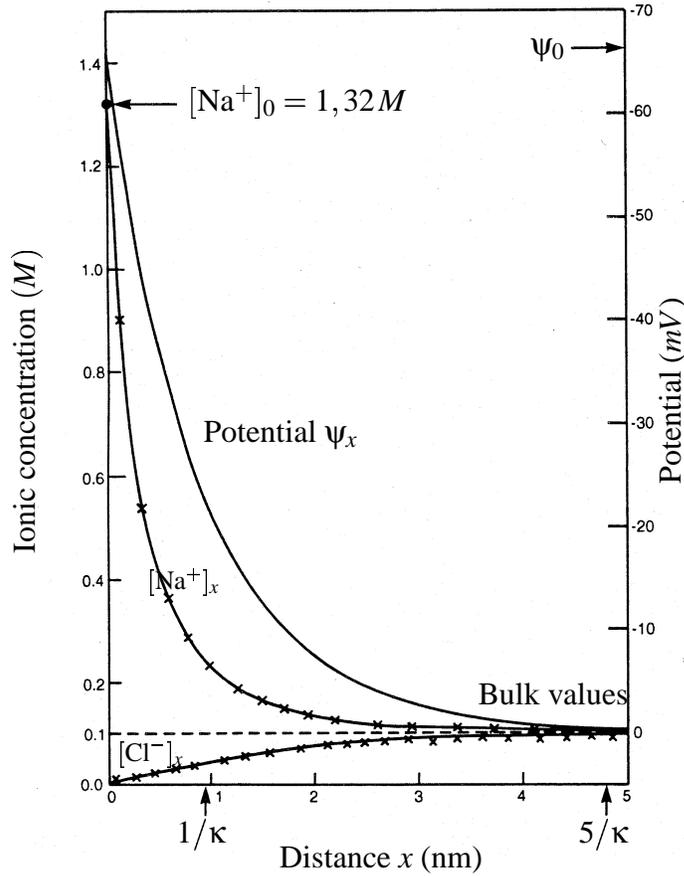


FIG. 17 – Potentiel et profils de concentration ionique pour un électrolyte monovalent 1M près d'une surface de densité de charge $\sigma = -0,0621 \text{ C/m}^2$ avec $\psi_S = -66,2 \text{ mV}$. Les croix sont le résultat s'une simulation numérique (J. Israelachvili, op. cit., p. 240).

c) Charge et potentiel

La relation (33) permet de relier la charge au potentiel de surface. On obtient à l'aide de (35) :

$$\sigma = \epsilon \epsilon_0 \frac{2\kappa k_B T}{ze} \text{sh} \left(\frac{ze \psi_S}{2k_B T} \right).$$

Si ψ_S est petit, la relation entre charge et potentiel est linéaire, la double couche chargée est équivalente à une capacité :

$$\sigma = \epsilon \epsilon_0 \kappa \psi_S.$$

Notons que la relation (33) traduit l'électroneutralité globale de la double couche ; en effet :

$$\sigma = - \int_0^\infty \rho dx = \epsilon \epsilon_0 \int_0^\infty dx \frac{d^2 \psi}{dx^2} = -\epsilon \epsilon_0 \frac{d\psi}{dx} (x=0).$$

d) Double couche en l'absence de sel

En l'absence d'électrolyte extérieur ($c_0 = 0$) la longueur d'écran de Debye tend vers l'infini

et la résolution de l'équation de Poisson-Boltzmann demande une étude particulière. Nous supposons pour simplifier que les contre-ions de la surface, toujours présents, sont monovalents et que la surface est chargée positivement.

L'équation de Poisson-Boltzmann s'écrit maintenant $\frac{d^2\psi}{dx^2} = \frac{ec}{\epsilon\epsilon_0} \exp\left(\frac{e\psi}{k_B T}\right)$, où c est une constante à déterminer. Les conditions aux limites sont ici :

$$\sigma = -\epsilon\epsilon_0 \frac{d\psi}{dx}(x=0) \text{ et } E(\infty) = -\frac{d\psi}{dx}(\infty) = 0.$$

Le potentiel électrique diverge faiblement à l'infini $\psi(x) = -\frac{2k_B T}{e} \ln\left(1 + \frac{x}{\lambda}\right)$ où λ est une nouvelle longueur caractéristique reliée à la charge de surface :

$$\lambda = \frac{e}{2\pi\sigma l_B} = \frac{2k_B T \epsilon\epsilon_0}{e\sigma}. \quad (38)$$

Si $l_B = 7$ et si la surface porte une charge par nm^2 , $\sigma/e = 1 \text{ nm}^{-2}$, $\lambda = 2,3 \text{ \AA}$. C'est une longueur très petite.

Loin de la paroi ($x \gg l$) le champ électrique décroît en loi de puissance universelle dont l'amplitude est indépendante des conditions aux limites à la surface :

$$E(x) = \frac{\sigma}{\epsilon\epsilon_0} \frac{1}{\left(1 + \frac{x}{\lambda}\right)} \approx \frac{e}{2\pi l_B \epsilon\epsilon_0} \frac{1}{x}. \quad (39)$$

Il en est de même pour la distribution des contre-ions :

$$c_-(x) = \frac{\sigma}{e\lambda} \frac{1}{\left(1 + \frac{x}{\lambda}\right)^2} \approx \frac{1}{2\pi l_B} \frac{1}{x^2}. \quad (40)$$

Notons que la distribution de charge s'organise pour qu'en chaque point la longueur d'écran de Debye $\kappa^{-1}(x)$, définie localement par $\kappa^2(x) = 8\pi l_B c_-(x)$, soit proportionnelle à la distance à la paroi. Autrement dit, pour $x \gg \lambda$, les deux seules longueurs caractéristiques de la situation sont proportionnelles. C'est un trait que nous retrouverons dans d'autres circonstances.

3.3.3 Répulsions entre surfaces chargées

Une plaque plane chargée en présence d'une solution aqueuse d'électrolyte est entourée d'un nuage d'ions de signe opposé à celui de ses charges de surface. Quand on rapproche deux plaques identiques, les nuages des deux faces en regard rentrent en contact, la distribution de charges ne décroît plus de la même façon qu'à l'extérieur (fig. 18). Cette dissymétrie est à l'origine d'une force entre les deux plaques. Cette force est répulsive, elle est essentiellement due à l'augmentation de pression osmotique des contre-ions confinés entre les plaques.

La force sur une des plaques peut être calculée par différents raisonnements thermodynamiques. Le plus simple est d'effectuer un calcul mécanique direct. Une plaque est soumise à

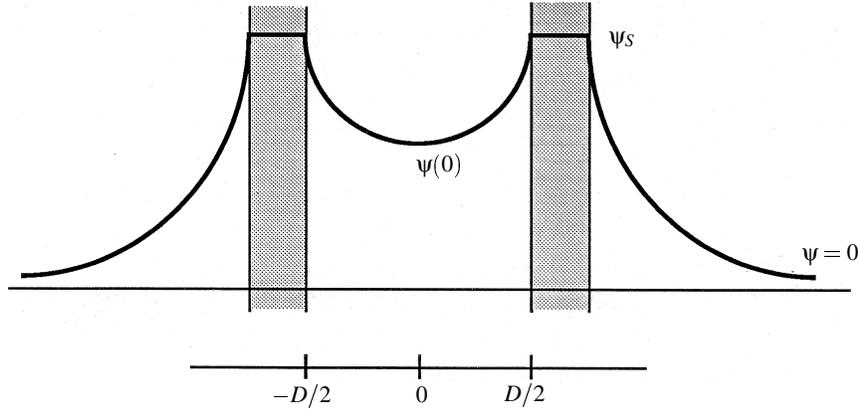


FIG. 18 – Potentiel entre deux plaques chargées.

trois forces : la pression osmotique des ions sur la paroi intérieure p_i , la force électrostatique f_{el} intérieure entre les charges de surface et les autres charges et la force p_∞ qui s'exerce sur le côté extérieur de la plaque et qui vient compenser la force sur la paroi intérieure quand la distance entre les deux plaques tend vers l'infini. La force totale résultante (par unité de surface) s'écrit donc : $f(D) = p_i - f_{el} - p_\infty$.

Prenons l'origine des coordonnées au milieu des plaques. Soit $n(x)$ la concentration totale en ions à l'abscisse x . D'après la loi des gaz parfaits, $p_i = n(x = -D/2)k_B T$. Par ailleurs $p_\infty = n_\infty k_B T$, n_∞ étant la concentration totale en ions loin des plaques. Pour calculer f_{el} , nous remarquons que le champ E_S à la surface d'une plaque est la somme de deux contributions égales : une contribution $E_S/2$ due aux charges de surfaces seules et une contribution $E_S/2$ due aux autres charges (qui sont en nombre égal et de signe opposé aux charges de surfaces). La force attractive qui s'exerce entre les charges de surfaces et les autres charges est donc $f_{el} = \sigma E_S/2$.

Rassemblant les différents termes, nous obtenons :

$$f(D) = n\left(x = -\frac{D}{2}\right)k_B T - \sigma \frac{E_S}{2} - n_\infty k_B T .$$

Comme $\sigma = \epsilon \epsilon_0 E(x = -D/2)$ et que d'après l'équation de conservation (36) :

$$n\left(x = -\frac{D}{2}\right)k_B T - \frac{1}{2}\epsilon \epsilon_0 E^2\left(x = -\frac{D}{2}\right) = n(x=0)k_B T$$

(car le champ électrique est nul en $x = 0$ au milieu des plaques), la force totale s'exprime finalement sous une forme qui ne fait apparaître que la contribution osmotique :

$$f(D) = [n(x=0) - n_\infty]k_B T .$$

La force sera d'autant plus grande que l'écart entre la concentration en ions à l'intérieur et à l'extérieur des plaques sera plus grande.

Pour calculer $n(x=0)$ il faut en toute rigueur résoudre l'équation de Poisson-Boltzmann dans le cas de deux plaques. Si la distance entre les plaques n'est pas trop petite ($D \simeq \kappa^{-1}$) et

que le potentiel au centre reste petit, on peut utiliser les résultats obtenus pour une plaque seule en supposant que les contributions des deux plaques s'ajoutent. Ainsi :

$$n(x=0) - n_\infty = 2c_0k_B T \left(\operatorname{ch} \frac{ze\Psi(x=0)}{k_B T} - 1 \right) \simeq 2c_0k_B T \left(\frac{ze\Psi(x=0)}{k_B T} \right)^2 .$$

Prenant $\Psi(x=0) \simeq 2 \cdot \frac{4k_B T}{ze} \gamma e^{-\kappa D/2}$ nous obtenons la force :

$$f(D) = 64c_0k_B T \gamma^2 e^{-\kappa D} , \quad (41)$$

qui dérive de l'énergie potentielle (par unité de surface) :

$$w(D) = \frac{64c_0k_B T \gamma^2 e^{-\kappa D}}{\kappa} . \quad (42)$$

L'approximation de Derjaguin permet d'appliquer directement ce résultat au calcul de l'interaction entre deux sphères chargées. La figure 19 montre que l'expression (42) reproduit correctement les résultats exacts lorsque $\kappa D > 1$.

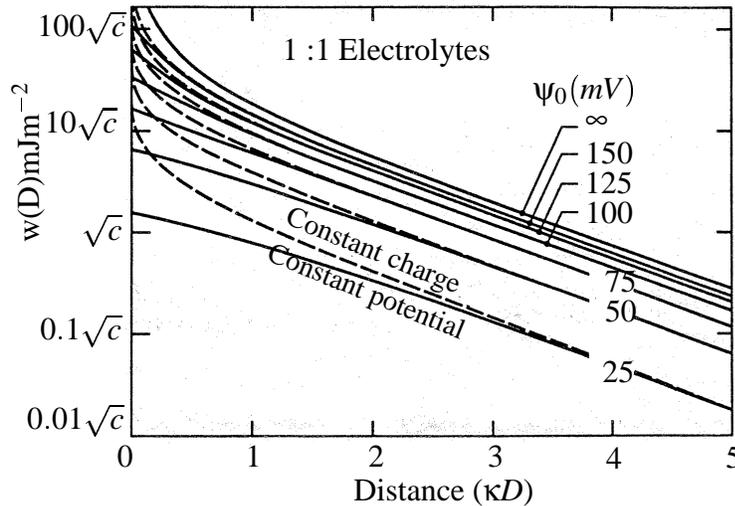


FIG. 19 – Énergie d'interaction de deux plaques dans un électrolyte monovalent. c est la concentration en M (J. Israelachvili, op. cit., p.245).

3.4 Stabilité des suspensions colloïdales

L'intensité de la force électrostatique répulsive entre parois ou particules chargées dépend de la concentration en électrolyte, de la valence des ions et de facteurs extérieurs comme le pH qui contrôlent le potentiel et la charge de surface des particules. On a là un moyen efficace de contrebalancer les forces attractives de van der Waals et de contrôler la stabilité ou l'agrégation d'objets chargés, particules, membranes de lipides dans l'eau, films de savon. L'étude de la

compétition entre les forces de van der Waals attractives et les forces électrostatiques répulsives forme la base de la théorie de la stabilité des colloïdes dite « théorie D.L.V.O. », élaborée indépendamment vers 1945 par les physiciens russes Derjaguin et Landau et les physiciens hollandais Verwey et Overbeck (fig. 20).

Un des grands succès de cette théorie est d'expliquer une règle empirique célèbre du XIX^e siècle (règle de Schultz et Hardy) concernant l'influence de la valence des ions sur la stabilité d'une suspension colloïdale. On sait depuis les expériences de Faraday sur ses fameux sels d'or qu'augmenter la concentration en électrolyte diminue la stabilité d'une suspension de particules. Au delà d'une certaine concentration critique en sel, c_c , les particules s'agrègent entre elles et forment des amas plus ou moins diffus qui finissent par sédimenter (on dit que la suspension floccule).

L'interprétation de cet effet est simple. En l'absence de sel, les forces électrostatiques sont souvent suffisamment intenses pour contrecarrer les interactions de van der Waals : la suspension est stable. Ajouter du sel écrante les interactions électrostatiques, diminue leur portée et leur intensité effective et donc favorise l'action déstabilisante des forces de van der Waals. La concentration critique en sel nécessaire pour faire flocculer le système dépend très fortement de la valence z des ions ajoutés. La théorie DLVO montre que c_c varie en z^{-6} , c'est-à-dire qu'il faut 700 fois moins d'ions trivalents que d'ions monovalents pour déstabiliser une suspension. Ce résultat aux conséquences pratiques et économiques très importantes est qualitativement en accord avec l'observation. On a là une démonstration spectaculaire des effets de valence qu'on peut observer aussi dans les systèmes biologiques.

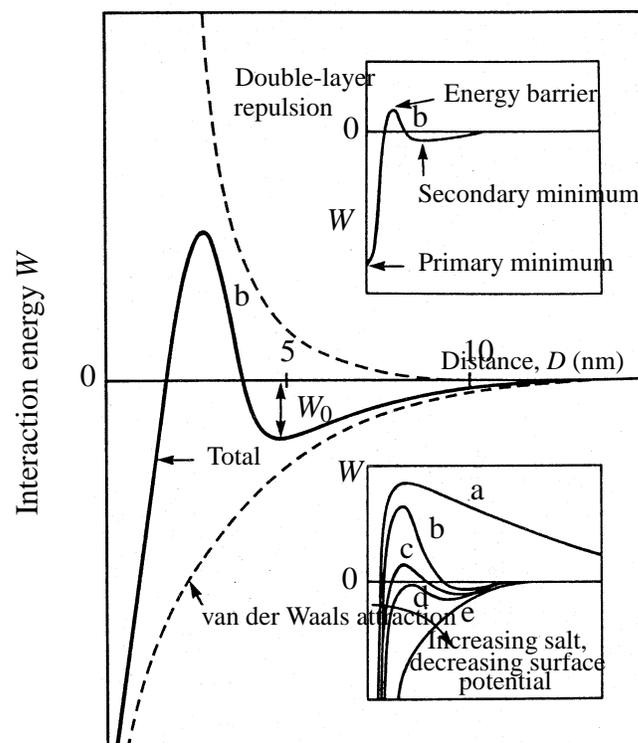


FIG. 20 – Potentiel d'interaction DLVO (J. Israelechvili, op. cit., p.248).

4 Annexe : Calcul du second coefficient du développement du viriel

Pour démontrer l'équation 3, le plus simple et le plus éclairant est d'effectuer un calcul mécanique direct de l'équation d'état. Nous considérons l'équation du mouvement d'une particule i de masse m dans le gaz :

$$m \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \mathbf{F}_{\text{ext}}(\mathbf{r}_i) + \mathbf{F}_{i\text{int}}(\mathbf{r}_i) ,$$

où \mathbf{r}_i est la position du centre de masse de la particule considérée, \mathbf{F}_{ext} est la force extérieure traduisant l'action des parois de l'enceinte sur les molécules, $\mathbf{F}_{i\text{int}}$ est la force exercée par toutes les autres particules sur la particule i .

Nous multiplions scalairement les deux membres de l'équation par \mathbf{r}_i et nous prenons la moyenne sur les mouvements des particules :

$$\langle m \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \cdot \mathbf{r}_i \rangle = \langle \mathbf{F}_{\text{ext}}(\mathbf{r}_i) \cdot \mathbf{r}_i \rangle + \langle \mathbf{F}_{i\text{int}}(\mathbf{r}_i) \cdot \mathbf{r}_i \rangle , \quad (43)$$

où la moyenne est désignée par les crochets, et l'on a par exemple :

$$\langle m \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \cdot \mathbf{r}_i \rangle = \frac{1}{\tau} \int_0^\tau dt m \left(\frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \right) \cdot \mathbf{r}_i ,$$

où τ est un temps très long, supérieur au temps nécessaire pour atteindre l'équilibre thermodynamique. Comme :

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} &= \frac{d}{dt} \left(\mathbf{r}_i \cdot \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} \right) - \left(\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} \right)^2 \\ \langle m \mathbf{r}_i \cdot \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \rangle &= \frac{m}{\tau} \left[\mathbf{r}_i \cdot \frac{d\mathbf{r}_i}{dt}(\tau) - \mathbf{r}_i \cdot \frac{d\mathbf{r}_i}{dt}(0) \right] - \langle m \left(\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} \right)^2 \rangle . \end{aligned}$$

Pour un temps τ très grand, le terme en $1/\tau$ devient négligeable, car le numérateur reste borné ; on a donc :

$$\langle m \mathbf{r}_i \cdot \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \rangle = - \langle m \left(\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} \right)^2 \rangle = -2 \langle E_c \rangle = -3k_B T ,$$

où $\langle E_c \rangle = \frac{3}{2} k_B T$ est l'énergie cinétique moyenne d'une particule.

La moyenne impliquant la force extérieure exercée par les parois sur les molécules se calcule aussi aisément. Cette force extérieure n'est non nulle que si les particules sont sur la surface de l'enceinte et elle contrebalance en moyenne, d'après le principe de l'action et de la réaction, la force de pression totale exercée par toutes les molécules. En considérant les contributions de toutes les particules, nous obtenons l'égalité :

$$\sum_i \langle \mathbf{F}_{\text{ext}}(\mathbf{r}_i) \cdot \mathbf{r}_i \rangle = -P \int_S d^2 S \mathbf{n} \cdot \mathbf{r} = -P \int_V d^3 \mathbf{r} \operatorname{div} \mathbf{r} = -3PV ,$$

où \mathbf{n} est la normale extérieure à la surface de l'enceinte.

Finalement en sommant membre à membre l'égalité (43) sur toutes les particules, l'équation d'état prend la forme :

$$PV = Nk_B T + \frac{1}{3} \sum_i \langle \mathbf{F}_{i\text{int}}(\mathbf{r}_i) \cdot \mathbf{r}_i \rangle . \quad (44)$$

Cette équation prend une forme plus simple dans le cas où les particules interagissent uniquement deux à deux par un potentiel U ne dépendant que de la distance r qui les séparent. Dans ce cas :

$$\mathbf{F}_{i\text{int}}(\mathbf{r}_i) = \sum_{j \neq i} -\frac{\partial U(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i)}{\partial \mathbf{r}_i} ,$$

d'où :

$$\sum_i \mathbf{F}_{i\text{int}}(\mathbf{r}_i) \cdot \mathbf{r}_i = \sum_{i,j \neq i} -\frac{\partial U(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i)}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \mathbf{r}_i = \frac{1}{2} \sum_{i,j \neq i} -\frac{\partial U(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)}{\partial \mathbf{r}_j} \cdot \mathbf{r}_j - \frac{\partial U(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i)}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot \mathbf{r}_i .$$

Comme :

$$\frac{\partial U(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)}{\partial \mathbf{r}_j} = -\frac{\partial U(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i)}{\partial \mathbf{r}_i} ,$$

on obtient :

$$\sum_i \langle \mathbf{F}_{i\text{int}}(\mathbf{r}_i) \cdot \mathbf{r}_i \rangle = \frac{1}{2} \sum_{i,j \neq i} \left\langle \frac{\partial U(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i)}{\partial \mathbf{r}_i} \cdot (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i) \right\rangle .$$

Après ces manipulations, la moyenne ne fait intervenir que les distances relatives entre particules. Cette moyenne, introduite ci-dessus comme une moyenne au cours du temps peut en fait être calculée en prenant une moyenne thermodynamique. Soit $h(r)d^3\mathbf{r}$ la probabilité conditionnelle d'observer une particule dans le volume $d^3\mathbf{r}$ à une distance r d'une autre particule fixée à l'origine. Nous avons :

$$\sum_i \langle \mathbf{F}_{i\text{int}}(\mathbf{r}_i) \cdot \mathbf{r}_i \rangle = -\frac{1}{2} N \int_V d^3\mathbf{r} h(r) r \frac{dU}{dr} .$$

Pour un système dilué, $h(r)$ est simplement donnée par la loi de Boltzmann décrivant la distribution de particules dans un potentiel U : $h(r) = c \exp\left[-\frac{U(r)}{k_B T}\right]$. Nous obtenons finalement l'équation d'état sous la forme (2) annoncée avec l'expression suivante de B :

$$B = -\frac{1}{6k_B T} \int_V d^3\mathbf{r} r \frac{dV(r)}{dr} \exp\left[-\frac{V(r)}{k_B T}\right] \quad (45)$$

qui est équivalente à celle donnée en (3) après intégration par partie.

Chapitre 7

Lipides et membranes

1 Introduction

La vie dans toute sa diversité n'est devenue possible qu'après l'apparition de membranes séparant et protégeant les systèmes vivants primitifs de leur environnement tout en autorisant des échanges de matière régulés avec lui. Dans les cellules évoluées, des membranes assurent aussi la compartimentation des différentes activités d'une cellule et le transport de molécules choisies entre les différents compartiments.

Toutes les membranes biologiques sont faites de lipides et de protéines. Les lipides (phospho et glycolipides) assurent la structure bidimensionnelle de base, la fluidité, la souplesse et l'étanchéité nécessaires aux fonctions des membranes et, servent de solvant pour les protéines membranaires. Les protéines jouent des rôles très variés : pompes ou canaux pour le transport sélectif de molécules ou d'ions, transducteurs pour les signaux chimiques (électriques ou hormonaux), récepteurs et points d'attache divers ; elles participent aussi directement à la résistance mécanique des membranes et à la régulation de leurs formes.

L'aspect chimique et biologique de l'activité des membranes cellulaires est traité dans le cours de Majeure 1 de Biologie¹. Nous nous consacrons ici à décrire ce que nous savons et comprenons de la physique et de la mécanique de ces objets bidimensionnels compliqués et extraordinaires.

Nous considérerons plusieurs types de membranes, plus ou moins proches des membranes biologiques, en nous limitant au cas des membranes *fluides* : les plus simples d'entre elles d'abord, composées d'une seule sorte de lipides, puis les membranes mixtes associant différents lipides, des protéines, des macromolécules. Les études de membranes localement fluides et globalement *solides* qui, comme la membrane plasmique ou des membranes artificielles de lipides polymérisés, associent la bicouche de lipides à un réseau polymérique bidimensionnel, sont encore trop en friche pour être évoquées.

¹R.-M. Mège et C. Sykes, Cours Bio 531, « Biologie cellulaire », École polytechnique (2006).

La physique des membranes est directement issue de la physique des cristaux liquides et des molécules amphiphiles. Cette physique comporte de nombreux chapitres, phénomènes de surface, effet tensioactif et physique des monocouches de surfactants, phénomènes d'agrégation, physique des films interfaciaux et des phases eau-huile-surfactant, que nous passons en revue avant d'étudier les membranes et leurs déformations.

2 Effet tensioactif. Monocouches et films de lipides

2.1 Monocouches de lipides à l'interface eau-air

On sait depuis longtemps que les lipides s'étalent très bien à la surface de l'eau. Mais le chemin a été long jusqu'à la notion actuelle de monocouche dense de molécules amphiphiles, hydrophiles et hydrophobes. Pline l'ancien cite l'exemple des marins versant de l'huile sur la mer pour calmer la tempête. En 1770, Benjamin Franklin, qui avait lu Pline l'Ancien, fait l'expérience de verser une petite cuillère d'huile végétale sur la surface d'un étang des environs de Londres, vérifie l'effet sur les vagues, et constate que la surface finalement couverte est considérable, environ 2000 m². Franklin aurait pu en déduire l'épaisseur du film et mesurer ainsi pour la première fois dans l'histoire la dimension d'une molécule d'huile, mais il n'effectua pas le calcul ou, apparemment, n'en fit part à personne. Ce n'est qu'en 1890 que Rayleigh, reprenant l'expérience de Franklin à l'échelle du laboratoire, mesure l'épaisseur d'une monocouche d'huile d'olive, soit 17Å. En 1905, Irving Langmuir dissout des membranes de phospholipides dans du benzène, étale la solution à la surface de l'eau et, après évaporation du solvant, mesure la pression latérale que les molécules exercent sur une barrière mobile (figure 1) en fonction de l'aire occupée, ouvrant ainsi la voie à des études encore d'actualité (figure 2).

Un évènement important de l'histoire des lipides et de la biologie a lieu en 1925. Gorter et Grendel extraient les lipides de globules rouges en les dissolvant dans l'acétone, les étalent à la surface de l'eau, les compriment par la méthode de Langmuir et observent que l'aire finale occupée par les molécules représente environ deux fois l'aire initiale des globules. Ils proposent alors l'idée selon laquelle la membrane des cellules est constituée d'une bicouche de lipides.

L'effet principal de la présence d'une couche de lipides à la surface de l'eau est d'abaisser la tension interfaciale eau-air. C'est l'une des raisons de la stabilité (relative) des mousses.

Une illustration intéressante de ce rôle tensioactif est fournie par le surfactant pulmonaire, situé à l'interface entre l'air et la couche de fluide qui recouvre la membrane respiratoire des alvéoles du poumon. L'aire totale de cette membrane est de 50 à 70 m². Le poumon a une tendance naturelle à s'effondrer sur lui-même en partie à cause de son élasticité intrinsèque, mais aussi à cause des forces capillaires tendant à réduire sa surface. Pour diminuer la tension superficielle du fluide des alvéoles et faciliter le travail musculaire de respiration, un agent tensio-actif (essentiellement de la dipalmitoyl-lécithine) est sécrété par la membrane alvéolaire. Il arrive qu'un bébé naisse alors que le mécanisme de sécrétion du surfactant pulmonaire est déficient, c'est souvent le cas des prématurés. Le nouveau-né a du mal à gonfler ses poumons, initiale-

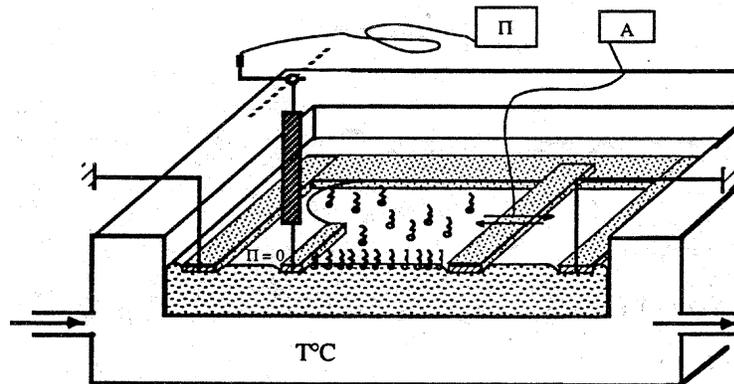


FIG. 1 – Schéma d'une « balance de Langmuir » moderne permettant de mesurer la pression de surface d'un film de lipide insoluble.

ment effondrés quand le fœtus est dans le placenta, et s'épuise rapidement. C'est le syndrome de détresse respiratoire des nouveaux-nés ou maladie de la membrane hyaline, dont l'issue était généralement fatale. On sait actuellement traiter ce syndrome en injectant un substituant artificiel du surfactant pulmonaire dans les poumons de l'enfant qui vient de naître.

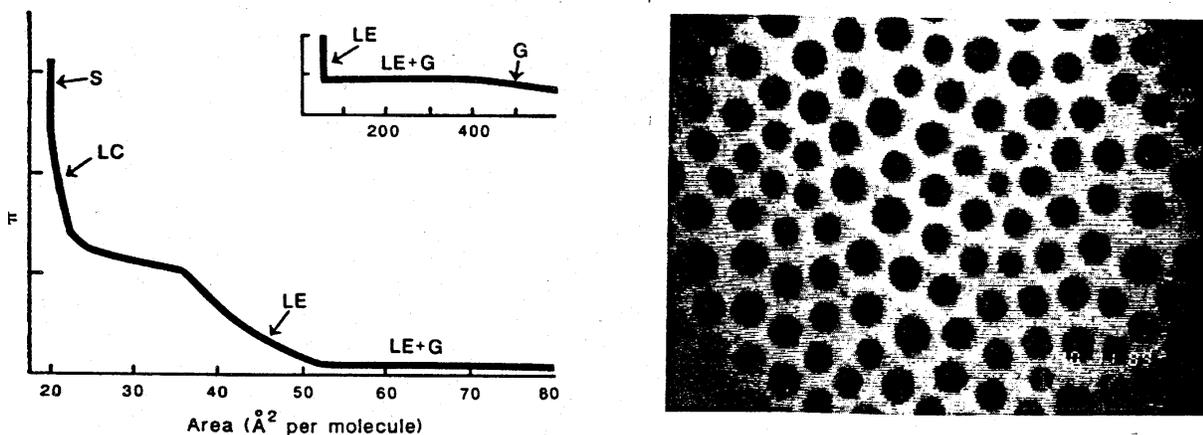


FIG. 2 – À gauche, isotherme schématique d'une monocouche de Langmuir représentant les variations de la pression de surface P en fonction de l'aire par molécule. Lorsqu'on diminue la concentration de surface, la monocouche subit une série de transitions de phase menant d'une phase « solide » bidimensionnelle s à une phase « gazeuse » G en passant par une phase « liquide condensé » LC et une phase « liquide expansé » LE . Peu de choses sont connues sur la structure des phases LC , LE et G . Dans la phase LC les chaînes paraffiniques sont rigides et toutes dans l'état de conformation « trans » ; dans les phases LE et G les chaînes sont désordonnées, ce qui est l'état physiologique normal dans les systèmes biologiques. Les plateaux (ou pseudoplateaux) sur le diagramme correspondent à des zones de coexistence de phases où la monocouche est hétérogène. La morphologie du film, peut alors être extraordinaire, (photo de droite). L'arrangement régulier des îlots de phase LC dans la phase LE pourrait être dû à des effets d'interactions dipolaires [J. Prost and J. Rondelez, *Nature* **350** (6319 Suppl.) 11-23 (1991)].

2.2 Tension et pression de surface. Description microscopique

La relation entre l'énergie interfaciale libre d'un film de lipides, la tension superficielle γ et la pression de surface Π a été introduite au chapitre 1. Nous avons :

$$\gamma = \gamma_0 - \Pi, \quad (1)$$

où γ_0 est la tension superficielle de l'eau en l'absence de lipides, soit 72 mN/m.

La tension superficielle est une force par unité de longueur qui « tire » sur la surface ; au contraire la pression de surface due à l'entropie et à la répulsion globale des molécules de lipides entre elles « pousse ». On visualise donc bien le mécanisme conduisant à la réduction de tension.

Il est possible et intéressant d'avoir une vision encore plus microscopique des phénomènes. Cette vision nous servira lorsque nous considérerons la déformation de courbure des membranes de lipides et complète l'analyse microscopique de la tension superficielle du chapitre 6.

Examinons d'abord le cas d'un liquide seul. Nous allons montrer que la tension superficielle est la résultante de tensions microscopiques localisées dans toute l'épaisseur de la zone interfaciale, dont la dimension est comparable à celle de la portée des interactions et des corrélations de position entre les molécules. L'objet qui décrit ces tensions microscopiques dans le liquide est la tenseur des contraintes du fluide.

Le tenseur des contraintes σ du fluide est diagonal dans un repère où l'axe z est normal à l'interface liquide-vapeur défini par le plan xy et ne possède que trois composantes indépendantes σ_{xx} , σ_{yy} et σ_{zz} . Comme le milieu est fluide, ces contraintes sont toujours perpendiculaires à la surface sur laquelle elles s'exercent. $\sigma_{zz}dxdy$ est par exemple la force exercée par le fluide le long de l'axe z sur le côté $z > 0$ d'un élément de surface horizontal $dxdy$. En l'absence de force de volume comme la gravité, l'équilibre statique d'un élément de volume infinitésimal $dxdydz$ exige que les contraintes s'équilibrent sur chacune des faces de l'élément de volume, donc qu'on ait $\text{div } \sigma = 0$. Loin de l'interface, les contraintes sont isotropes et les trois composantes sont égales : $\sigma_{xx} = \sigma_{yy} = \sigma_{zz} = -p$, où p est la pression locale du fluide. Près de l'interface, dans une zone d'épaisseur d (d est la portée des forces intermoléculaires), les contraintes sont anisotropes et dépendent de la distance à la surface : la contrainte normale σ_{zz} est différente des contraintes tangentielles qui sont égales par symétrie, $\sigma_{xx} = \sigma_{yy} = \sigma_t(z)$.

La condition d'équilibre du fluide $\text{div } \sigma = 0$ implique que $\frac{d\sigma_{zz}}{dz} = 0$, σ_{zz} est donc constant et vaut partout $\sigma_{zz} = -p$. Examinons maintenant la relation entre la tension superficielle et la distribution des contraintes. Le fluide est en équilibre avec sa vapeur dans une boîte parallélépipédique de côté L_x, L_y, L_z . Nous considérons une transformation infinitésimale dans laquelle on change l'aire de la surface liquide-vapeur sans changer le volume.

Dans la première étape, le parallélépipède est dilaté le long de l'axe des x d'une distance δL_x pour changer l'aire de la surface. La variation d'aire est $dS = L_y \delta L_x$. Celle de volume est $\delta V_1 = L_y L_z \delta L_x$.

Le travail δW_1 fourni au système est ici la somme des contributions des travaux effectués sur chacune des couches d'épaisseur dz du fluide. Comme la force agissant sur une couche le long de l'axe des x est $\sigma_t L_y dz$, le travail total est :

$$\delta W_1 = \int dz \sigma_t L_y \delta L_x .$$

La seconde étape consiste à comprimer le parallélépipède selon l'axe z d'une quantité δL_z pour compenser la variation de volume. Le changement de volume est $\delta V_2 = L_x L_y \delta L_z$, avec $\delta V_2 = -\delta V_1$ et donc $\delta L_x/L_x = -\delta L_z/L_z$ et le travail fourni est $\delta W_2 = -p L_x L_y \delta L_z$.

Comme globalement il n'y a pas eu de changement de volume, le travail total δW effectué dans les deux étapes est simplement égal au travail de la tension superficielle :

$$\delta W = \gamma_0 dS = \gamma_0 L_y \delta L_x = \delta W_1 + \delta W_2 = \left(\int dz \sigma_t L_y \delta L_x \right) - p L_x L_y \delta L_z .$$

En remplaçant δL_z par $-(L_z/L_x)\delta L_x$ nous exprimons la tension de surface en fonction de l'anisotropie des contraintes locales dans l'interface :

$$\gamma_0 = \int dz (\sigma_t + p) = \int dz (\sigma_t - \sigma_{zz}) . \quad (2)$$

Cette forme a la même structure que l'expression (17) du chapitre 6. On introduit parfois le tenseur des pressions $p_{ij} = -\sigma_{ij}$. On a alors :

$$\gamma_0 = \int dz (p - p_t) .$$

La « pression tangentielle » p_t est alors négative dans la région interfaciale, ce qui traduit simplement l'attraction des molécules entre elles. Il est intéressant d'évaluer un ordre de grandeur de cette pression : $(p - p_t)$ est de l'ordre de γ_0/d où d est l'épaisseur de la zone interfaciale égale à la portée des forces intermoléculaires. Prenons $\gamma_0 \approx 50$ mN/m et $d \approx 20 \text{ \AA}$; $(p - p_t) \approx 3 \cdot 10^7$ N/m² ≈ 300 bar. Comme p est de l'ordre de la pression atmosphérique, p_t est négatif et vaut environ -300 bar !

Si des molécules de soluté viennent s'adsorber dans la région interfaciale d'un solvant, elles exercent une pression tangentielle locale supplémentaire et la tension de surface diminue. La pression de surface d'un film de lipide peut ainsi être considérée comme la résultante de pressions locales variant le long des molécules de lipides.

À l'opposé, des molécules de soluté repoussées par l'interface augmentent la tension de surface. À pression normale constante, la contribution du soluté à la pression tangentielle dans l'interface est en effet inférieure dans ce cas à sa contribution dans le volume.

La figure (3) représente le profil de tension le long de la normale à l'interface dans quatre cas différents : interface liquide-vapeur d'un liquide simple, interface eau-air avec un film de lipide adsorbé, interface eau-huile avec un film interfacial de tensioactif dont la tension interfaciale est nulle globalement, bicouche de lipides dans laquelle la tension interfaciale est nulle. Ces deux derniers cas sont examinés dans les pages qui viennent.

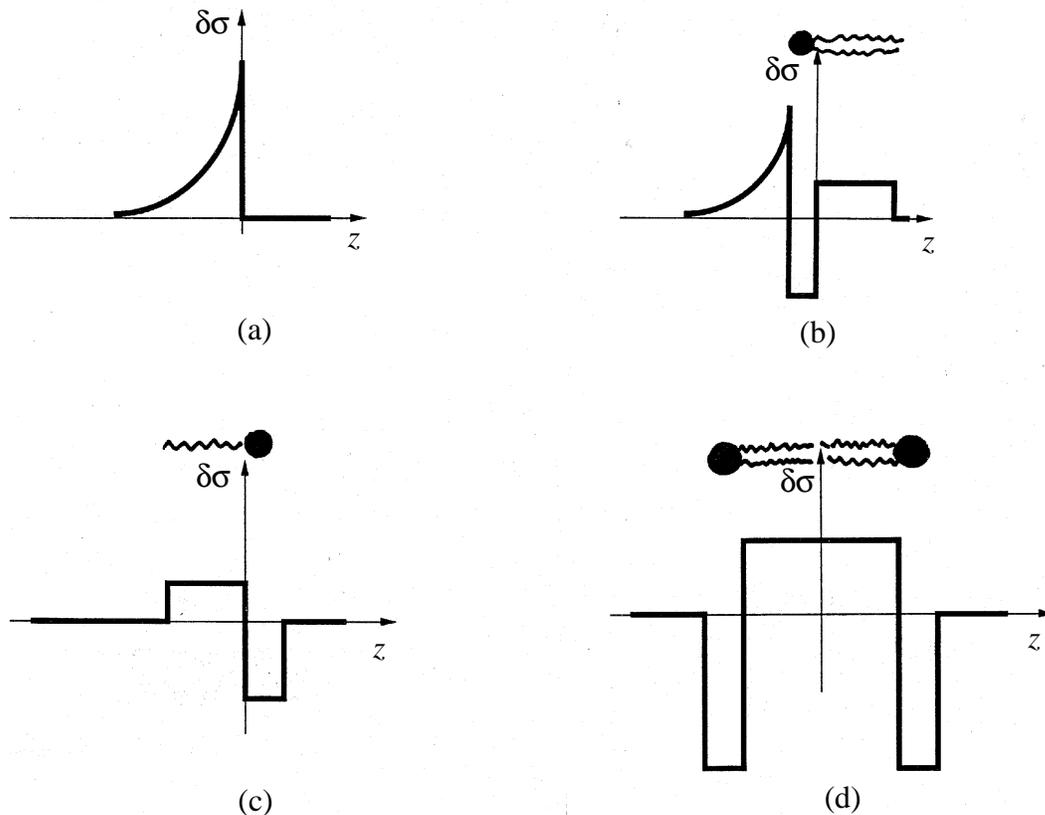


FIG. 3 – Anisotropie de tension le long de la normale à l'interface dans (a) un liquide simple, (b) une monocouche à l'interface eau-air, (c) un film de microémulsion, (d) une bicouche de lipides.

2.3 Films interfaciaux de lipides et microémulsions

Les monocouches de lipides peuvent aussi être étudiées à l'interface eau-hydrocarbure (« eau-huile »). Les expériences sont alors plus délicates. La tension interfaciale effective de l'eau et de l'huile γ est alors la résultante de la tension de surface directe de l'eau et de l'huile et de la pression de surface Π du film de lipides. Comme nous l'avons indiqué au premier chapitre, on peut imaginer une situation où le nombre de lipides adsorbés est suffisamment grand et l'ancrage suffisamment fort pour que la tension interfaciale effective du film s'annule (figure 3c). Le système peut alors se disperser spontanément sous l'action de l'agitation thermique. La dispersion *thermodynamiquement stable* d'eau et d'huile qui en résulte s'appelle une *microémulsion*. On réalise le vieux rêve, important pour de nombreuses applications pratiques, de rendre l'eau et l'huile miscibles. Le mélange n'a toutefois pas lieu à l'échelle moléculaire, mais à l'échelle colloïdale, car l'eau et l'huile restent microscopiquement séparées par le film interfacial de lipides. L'échelle de taille et la structure de la dispersion ne dépend pas seulement des proportions relatives d'eau, d'huile et de molécules tensioactives, mais aussi de la température et des propriétés élastiques de courbure des films (rigidité et sens préférentiel de courbure). Nous détaillerons ces propriétés élastiques plus loin à propos des membranes. La figure 4 présente différents types de structures observées.

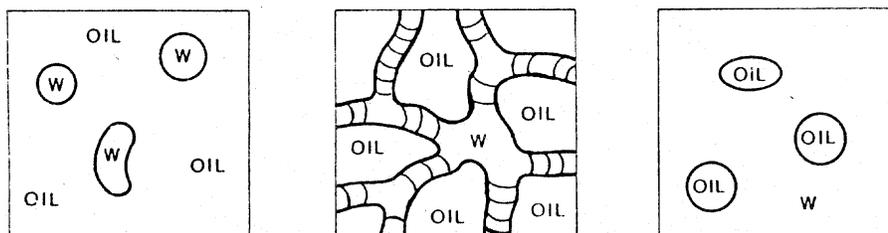


FIG. 4 – Structures de microémulsions en fonction de la composition en eau (W) et en huile (oil).

3 Structure des agrégats de lipides

Les lipides ne s'adsorbent pas uniquement à la surface de l'eau, mais peuvent, comme nous l'avons expliqué au chapitre 1, plonger en solution et former des agrégats de géométrie bien définie, optimisant les interactions hydrophiles et hydrophobes des molécules.

Les queues hydrophobes se disposent de façon à minimiser leur contact avec l'eau et forment un liquide dense (sans vide) de chaînes paraffiniques désordonnées, animées de translations, de rotations et de transitions conformationnelles rapides tandis que les têtes polaires se placent à la surface de ce « liquide » au contact de l'eau. Ceci n'est possible que si les chaînes se mettent en première approximation queue à queue dans l'agrégat, qui doit donc garder une dimension constante, de l'ordre de deux fois la longueur moléculaire des chaînes. Les trois formes géométriques principales qui obéissent à cette contrainte sont la sphère, le cylindre et le disque ou la lamelle. Ces formes possibles, dégagées au cours d'une lente évolution depuis les années 1920, ne sont pas toujours réalisées car elles imposent des conditions sur l'arrangement dense des chaînes paraffiniques qu'il n'est pas toujours possible de remplir. Ces conditions ont été formulées pour la première fois par J. Israelachvili, D. Mitchell et B. Ninham².

3.1 Micelles sphériques

Certains lipides, comme le sodium dodécylsulfate (SDS) $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{OSO}_3^- \text{Na}^+]$, s'assemblent en agrégats sphériques, nommés micelles (figure 5) dès que leur concentration en solution dépasse un certain seuil, en général petit, de l'ordre de $10^{-2} - 10^{-3}$ M, appelé concentration micellaire critique (c.m.c.). Le nombre d'agrégation N d'une micelle, c'est-à-dire le nombre de molécules de lipides qu'elle contient est de l'ordre de 50 – 100. Notons que ce nombre n'est fixé qu'en moyenne. En effet l'équilibre d'agrégation est dynamique. Si les molécules de lipides sont légèrement solubles dans l'eau, elles peuvent sortir de l'agrégat, y entrer et s'échanger avec des molécules libres en solution. Typiquement le temps de transit d'une molécule dans une micelle est de l'ordre de $10^{-5} - 10^{-3}$ seconde.

Nous notons a_0 l'aire occupée par la tête polaire d'une molécule, v le volume de la queue

²J. Israelachvili, « *Intermolecular and Surface Forces* », Academic Press (1985)

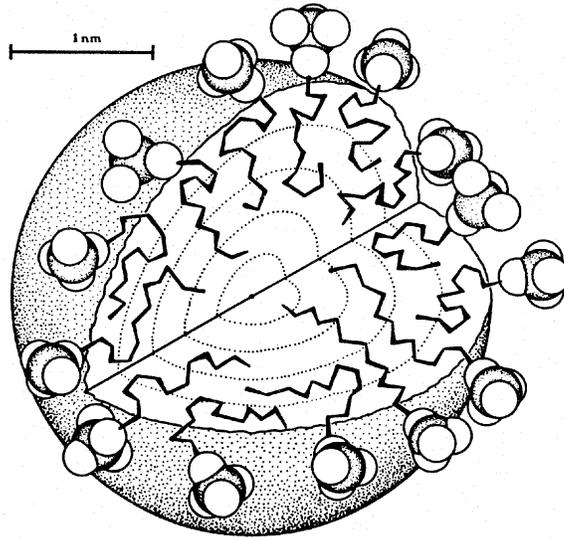


FIG. 5 – Micelle de SDS contenant environ 60 molécules (J. Israelachvili, op. cit., p. 372).

paraffinique, V le volume du cœur hydrophobe de la micelle, R son rayon. À cause de leur affinité hydrophile, toutes les têtes polaires sont à la surface du cœur tandis que les queues le remplissent de façon dense, on a donc les égalités $Na_0 = 4\pi R^2$ et $Nv = \frac{4}{3}\pi R^3$.

Le rayon de la micelle est imposé par le rapport volume sur surface et ne dépend que de v et a_0 , nous avons :

$$R = 3\frac{v}{a_0}.$$

Ce rayon ne pouvant excéder la longueur de la queue paraffinique étirée l_c , nous aboutissons à la conclusion qu'une molécule de lipide ne peut s'agréger en micelles sphériques que si $3\frac{v}{a_0} < l_c$, soit :

$$\frac{v}{a_0 l_c} < \frac{1}{3} \quad (3)$$

v et l_c sont déterminés par la structure chimique de la molécule, le paramètre qu'il nous faut maintenant étudier est donc a_0 , l'aire par chaîne.

3.2 Optimisation de l'aire par chaîne

L'aire par tête polaire résulte de la compétition entre deux effets locaux qui dépendent peu de la forme des agrégats. D'un côté, les interactions hydrophobes entre molécules d'eau et queues paraffiniques favorisent l'agréation des chaînes et tendent à réduire la surface de contact entre l'eau et le cœur apolaire de l'agréat ; de l'autre, les interactions électrostatiques ou stériques tendent à augmenter l'aire occupée par une chaîne. Une façon approchée de traduire ces deux effets est d'écrire que l'énergie libre de surface de l'agréat F_s est la somme de deux termes :

un terme d'énergie interfaciale eau-hydrocarbure $\gamma_0 S$ qui s'oppose à une augmentation de l'aire S de l'agrégat apportant des groupes hydrophobes au contact de l'eau et un terme d'énergie d'interaction répulsive entre têtes U .

Ces interactions répulsives sont difficiles à calculer de façon détaillée. La description la plus simple consiste à supposer que l'énergie d'interaction par tête u est simplement proportionnelle au nombre de chaînes par unité de surface $\rho = N/S$ et indépendante de la géométrie de l'agrégat. Nous écrivons :

$$u = k_B T \sigma \rho ,$$

où σ est un paramètre ayant la dimension d'une aire. σ n'est en fait rien d'autre que le second coefficient du viriel du « gaz » bidimensionnel de têtes polaires.

Pour préciser les affirmations précédentes, nous pouvons prendre un modèle de réseau carré où chaque site est occupé par une tête polaire avec une probabilité ϕ proportionnelle à la concentration ρ : $\phi = \rho b^2$, où b est une longueur moléculaire définissant la maille du réseau. Si les interactions sont à courte portée, une tête sur un site n'interagit qu'avec ses plus proches voisines, dont le nombre est en moyenne 4ϕ . L'énergie d'interaction par molécule u est donc $u = 4\phi \epsilon = 4\epsilon b^2 \rho$, où ϵ est l'énergie d'interaction d'une paire de molécules voisines. Dans ce modèle, le paramètre σ vaut $\sigma = 4 \frac{\epsilon}{k_B T} b^2$.

L'énergie totale d'interaction entre têtes U vaut finalement $U = 1/2 Nu$ où le facteur $1/2$ évite de compter deux fois l'énergie d'une paire de molécules. Finalement, nous écrivons l'énergie libre de surface d'un agrégat sous la forme suivante :

$$F_s = \gamma_0 S + \frac{1}{2} N k_B T \sigma \rho , \quad (4)$$

qu'on peut exprimer en fonction de l'aire par tête polaire $a = S/N = 1/\rho$:

$$F_s = \gamma_0 N a + \frac{1}{2} N k_B T \frac{\sigma}{a} . \quad (5)$$

L'énergie libre de l'agrégat décroît quand l'aire a est petite et croît linéairement en a quand elle est grande. Il existe une aire optimale et un état d'équilibre qui minimise l'énergie libre à nombre de molécules constant et température constante. Cette aire optimale a_0 est déterminée par l'équation $\frac{\partial F_s}{\partial a} = 0$. Si $\frac{\partial F_s}{\partial a} = 0$, la dérivée de l'énergie libre de surface par rapport à l'aire totale du film $\frac{\partial F_s}{\partial S} = \frac{1}{N} \frac{\partial F_s}{\partial a}$ est nulle aussi. Nous arrivons ainsi à la conclusion suivante, déjà rencontrée à propos des microémulsions : toute structure lipidique capable d'ajuster son aire à nombre de molécules constant en l'absence de contraintes extérieures annule sa tension de surface :

$$\gamma_s = \frac{\partial F_s}{\partial S} = 0 . \quad (6)$$

Nous pouvons analyser, comme dans le paragraphe 2.2, le profil d'anisotropie des contraintes $\sigma_t - \sigma_{zz} = \sigma_t + p \approx \sigma_t(z)$ le long de la normale à la surface de l'agrégat (figure 3). Les tensions sont positives dans le cœur hydrophobe car les chaînes s'attirent et sont négatives dans la région des têtes polaires qui se repoussent. L'intégrale de ce profil le long de la

normale à l'agrégat représente la tension de surface, et est nulle. Nous pouvons calculer l'ordre de grandeur de la contrainte tangentielle dans la région hydrophobe, à partir de la valeur de la tension de surface effective γ que nous avons introduite dans l'expression (4), $\sigma_t \approx \gamma_0/l$, où l est la longueur d'une chaîne paraffinique. Avec $\gamma_0 \approx 20\text{-}50$ mN/m et $l \approx 20\text{\AA}$ nous obtenons $\sigma_t \approx 100 - 250$ bars, un résultat du même ordre que pour la contrainte à la surface libre d'un liquide simple.

Dans notre modèle simple la valeur précise de l'aire par tête polaire optimale est donnée par l'équation :

$$a_0^2 = \frac{k_B T \sigma}{2\gamma_0}. \quad (7)$$

Au voisinage de l'équilibre, nous pouvons réécrire F_s sous la forme :

$$F_s = Na_0 \left[2\gamma_0 + \gamma_0 \left(\frac{a - a_0}{a_0} \right)^2 \right]. \quad (8)$$

Donnons des ordres de grandeurs pour une micelle de SDS dans l'eau pure. L'aire par tête polaire d'une molécule vaut expérimentalement 60\AA^2 , la longueur de la chaîne étirée est 17\AA et son volume v est 350\AA^3 . Le rapport $v/a_0 l_c$ vaut 0,34 et est très proche de la valeur critique 1/3. On peut en conclure en accord avec les observations que les micelles de SDS dans l'eau pure sont sphériques.

3.3 Micelles allongées

Examinons maintenant le cas des micelles allongées cylindriques de longueur L et de rayon R . Si les micelles sont longues ($L \gg R$) le nombre moyen d'agrégation d'une micelle N est relié au volume et à l'aire du cylindre par les équations :

$$Nv = \pi R^2 L \quad \text{et} \quad Na_0 = 2\pi RL.$$

Le rayon de la micelle est là aussi imposé par le rapport v/a_0 :

$$R = 2 \frac{v}{a_0}.$$

En écrivant que le rayon du cylindre doit être inférieur à la longueur étirée des molécules l_c , nous obtenons la condition géométrique pour que les lipides s'agrègent en micelles allongées :

$$\frac{v}{a_0 l_c} < \frac{1}{2}. \quad (9)$$

Notons qu'à rayon équivalent, le nombre d'agrégation d'un cylindre est supérieur à celui d'une micelle sphérique. À quantité de lipides fixée, il peut se former davantage de micelles sphériques que de micelles allongées, et l'entropie est plus élevée dans le premier cas que dans le second. C'est la raison pour laquelle des lipides pouvant s'agréger en micelles sphériques ne s'agrègent

pas en micelles cylindriques, alors qu'elles remplissent la condition (9). Ceci reste vrai tant que la concentration en lipides est suffisamment petite pour que les interactions entre agrégats soient négligeables. La condition d'existence de micelles cylindriques en régime dilué est donc $1/3 < v/a_0l_c < 1/2$.

Reprenons l'exemple de la molécule de SDS qui forme des micelles sphériques dans l'eau pure, parce que la surface par tête polaire est suffisamment grande, et imaginons que nous rajoutons du sel à la solution micellaire. L'ajout d'électrolyte écrante les répulsions électrostatiques entre têtes et réduit a_0 . On peut ainsi passer continûment d'un régime où v/a_0l_c est inférieur ou égal à $1/3$ à un régime où v/a_0l_c est compris entre $1/3$ et $1/2$. On prévoit donc que l'ajout de sel induit une transition de forme sphère-cylindre, effectivement observée pour de nombreux tensioactifs ioniques à une chaîne, la longueur des cylindres étant d'autant plus grande que la force ionique est plus élevée. Une autre façon d'augmenter la force ionique avec des lipides chargés est simplement d'augmenter la concentration en lipides. On transite là aussi vers une phase d'objets cylindriques, éventuellement ordonnés. Les cylindres peuvent être grands et très « polydispersés », c'est-à-dire que leur distribution en taille peut être très large. Le nombre moyen d'agrégation croît comme la racine carrée de la concentration totale en lipide.

3.4 Bicouches et membranes

Il est facile de voir que les molécules de lipides doivent remplir la condition très particulière $v/a_0l_c \approx 1$ pour former des bicouches localement planes. Cette condition impose qu'à longueur de molécule et tête polaire identique, un lipide s'associant en bicouche doit avoir un volume deux à trois fois plus grand qu'un lipide s'associant en micelle cylindrique ou sphérique. C'est bien sûr le cas des lipides à deux chaînes carbonnées comme la lécithine.

Les lipides à deux chaînes ont des propriétés particulières que les molécules à une chaîne ne possèdent pas. Ils sont évidemment beaucoup plus hydrophobes. Leur solubilité dans l'eau à l'état individuel et donc la concentration minimale requise pour former des agrégats, la c.m.c., est beaucoup plus petite que celles des surfactants à une chaîne, $10^{-6} - 10^{-9}M$ au lieu de $10^{-2} - 10^{-5}M$. Une autre conséquence de leur hydrophobicité élevée est d'ordre dynamique. Si les mouvements de rotation et de translation latérale dans un agrégat sont rapides et identiques d'un type de molécules à l'autre, le temps de résidence des lipides à deux chaînes dans une bicouche est beaucoup plus long que celui des lipides à une chaîne dans une micelle. On peut avoir des facteurs de l'ordre de 10^8 . Le temps de séjour d'une molécule dans une micelle est d'environ 10^{-4} seconde, celui d'une molécule dans une bicouche peut atteindre et dépasser l'heure. De la même façon, le temps que met une molécule de lipide pour sauter d'un côté à l'autre d'une bicouche est très long car la barrière énergétique à franchir est très haute. Il faut en effet arriver à faire passer la tête polaire à travers une région apolaire relativement épaisse. Ce temps de retournement d'une molécule varie selon les cas de la minute à la journée. Les conséquences biologiques de cette stabilité des membranes de lipides sont importantes. Les bicouches des membranes biologiques sont effet asymétriques dans la plupart des cas, la composition chimique des deux côtés étant différente. On voit que cette asymétrie peut être conservée facilement.

Il n'existe pas dans la nature de bicouches de grandes tailles avec des bords, bien que rien ne l'interdise absolument. Les feuillettes de lipides s'étendent en général à l'infini ou se referment sur eux-mêmes pour former des vésicules. Cela est dû aux contraintes particulières imposées aux molécules sur les bords éventuels des feuillettes. Si un agrégat doit croître en feuillettes lamellaires avec $a_0 = v/l_c$, les molécules du bord devront occuper une aire supérieure a égale environ à $2v/l_c$, valeur correspondant à une géométrie en demi-cylindre. Il en résulte un accroissement d'énergie qui doit être compensé par un gain entropique provenant d'un accroissement du nombre d'agrégats dispersés.

Un cas simple à discuter est celui de la formation de disques de rayon L et d'épaisseur R dont le nombre d'agrégation est N . L'énergie libre de formation d'un disque s'écrit $F_N^0 = N\varepsilon_s + E_b$ où ε_s est l'énergie d'une molécule de lipide dans l'agrégat infini (calculable par exemple à partir de l'équation (8)) et $E_b > 0$ est l'énergie associée au bord. Cette énergie est proportionnelle au nombre de molécules localisées à la circonférence du disque, soit $E_b = \alpha R = \varepsilon_b(N)^{1/2}$ avec $\varepsilon_b > 0$.

L'entropie de translation d'un agrégat contenant N lipides est $k_B T \ln \Phi_N$ où Φ_N est la fraction volumique occupée par les agrégats d'ordre N ($\Phi_N \ll 1$). L'énergie libre totale d'un disque s'écrit donc $F_N = N\varepsilon_s + \varepsilon_b(N)^{1/2} + k_B T \ln \Phi_N$. Le potentiel chimique d'une molécule de lipide dans cet agrégat est donc, à une constante additive près :

$$\mu = \varepsilon_s + \frac{\varepsilon_b}{N^{1/2}} + \frac{k_B T}{N} \ln \Phi_N .$$

Nous avons ainsi tous les éléments pour discuter la thermodynamique de l'agrégation en disque. Sans effectuer les calculs, nous voyons que la décroissance en $1/N^{1/2}$ du terme d'énergie de bord est bien trop lente pour être compensée par le terme entropique en $1/N$, si N est suffisamment grand. Les disques de taille finie n'existent que si leur nombre d'agrégation est petit (inférieur à un nombre de l'ordre de $(k_B T/\varepsilon_b)^{1/2}$). Contrairement au cas du cylindre la croissance d'un disque ne peut se faire que si le disque élimine son bord, soit en se repliant sur lui même pour former des vésicules sphériques ou cylindriques (au détriment d'une énergie de courbure) soit en s'étendant à l'infini pour former des phases ordonnées (phases smectiques) ou désordonnées (phases « éponges »).

Notons pour terminer cette partie sur les agrégats qu'on peut imaginer d'autres organisations que celles mentionnées ici, véritables « cristaux d'interfaces » qu'on sait classer et prévoir, se formant lorsque la concentration en lipides est grande (figure 6), en particulier des agrégats inverses avec les chaînes à l'extérieur et l'eau à l'intérieur. On a forcément dans ce cas des connexions entre les parties hydrophobes des films de lipides.

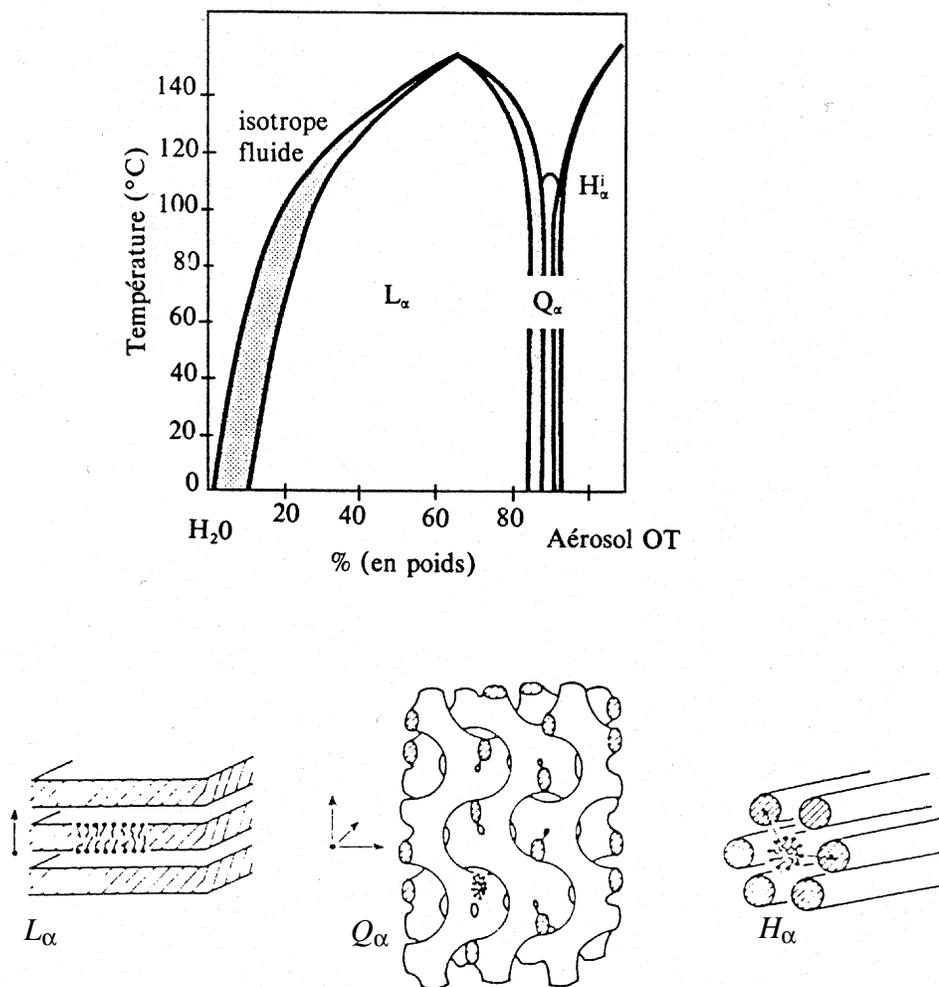


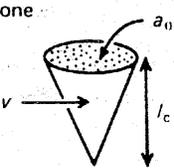
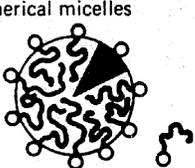
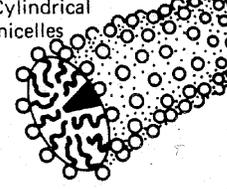
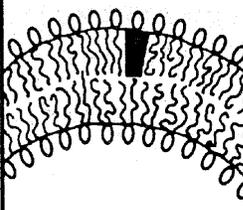
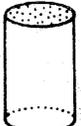
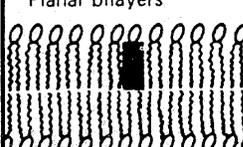
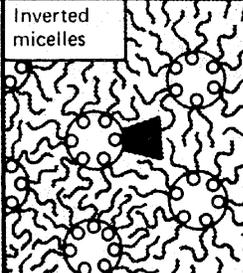
FIG. 6 – Diagramme de phase caractéristique d'un système lipide-eau et les principales structures observées, lamellaire (L_{α}), cubique (Q_{α}) et hexagonale (H_{α}).

La figure 7 résume l'ensemble des cas considérés ici avec des exemples. Précisons qu'on peut relier l'approche géométrique que nous avons adoptée à l'approche plus analytique en terme d'énergie de courbure que nous allons développer dans la suite.

4 Élasticité et conformation des membranes de lipides

Les membranes de lipides sont à la fois stables localement et déformables à grande échelle. Les vésicules et certaines cellules biologiques passent à travers des pores très fins, ondulent sous l'effet de l'agitation thermique, changent radicalement de forme en réponse à des actions mécaniques, chimiques ou thermiques faibles sans modification de la structure en bicouche.

Il existe deux façons indépendantes de déformer une membrane fluide bidimensionnelle

Lipid	Critical packing parameter v/a_0l_c	Critical packing shape	Structures formed
Single-chained lipids (surfactants) with large head-group areas: <i>SDS in low salt</i>	$< 1/3$	Cone 	Spherical micelles 
Single-chained lipids with small head-group areas: <i>SDS and CTAB in high salt, nonionic lipids</i>	$1/3-1/2$	Truncated cone 	Cylindrical micelles 
Double-chained lipids with large head-group areas, fluid chains: <i>Phosphatidyl choline (lecithin), phosphatidyl serine, phosphatidyl glycerol, phosphatidyl inositol, phosphatidic acid, sphingomyelin, DGDG^a, dihexadecyl phosphate, dialkyl dimethyl ammonium salts</i>	$1/2-1$	Truncated cone 	Flexible bilayers, vesicles 
Double-chained lipids with small head-group areas, anionic lipids in high salt, saturated frozen chains: <i>phosphatidyl ethanolamine, phosphatidyl serine + Ca²⁺</i>	~ 1	Cylinder 	Planar bilayers 
Double-chained lipids with small head-group areas, nonionic lipids, poly (<i>cis</i>) unsaturated chains, high <i>T</i> : <i>unsat. phosphatidyl ethanolamine, cardiolipin + Ca²⁺, phosphatidic acid + Ca²⁺, cholesterol, MGDG^b</i>	> 1	Inverted truncated cone or wedge 	Inverted micelles 

^a DGDG, digalactosyl diglyceride, diglucosyl diglyceride.

^b MGDG, monogalactosyl diglyceride, monoglucosyl diglyceride.

FIG. 7 – Les différentes catégories de lipides et les structures qu'ils peuvent former (J. Israelachvili, op. cit., p. 381).

comme les membranes de lipides :

- étirer ou comprimer la membrane en exerçant des *forces*, pressions ou tensions latérales,
- courber la membrane en exerçant des *couples*.

Un troisième mode de déformation, le cisaillement (cf. chapitre 6) doit être pris en compte lorsque la membrane est « solide » à petite ou à grande échelle, comme c'est le cas de la plupart des membranes plasmiques naturelles, mais ne joue aucun rôle en régime statique lorsque la membrane est fluide.

4.1 Élasticité d'étirement ou de compression

Il est plus facile d'étirer que de comprimer une membrane de lipides. Expérimentalement les objets de choix sont les vésicules ou les membranes de globules rouges qu'on peut gonfler en établissant une pression osmotique entre l'intérieur et l'extérieur, ou qu'on peut coincer au bout d'une micropipette par la technique d'aspiration décrite au chapitre 6 et rappelée sur la figure 8. Si les vésicules sont grandes, les observations peuvent se faire au microscope optique.

Soit S l'aire de la membrane sous tension et S_0 l'aire de la membrane non déformée. Le paramètre important de la déformation est la variation relative d'aire $\theta = (S - S_0)/S_0$ que nous appellerons dilatation.

La tension extérieure g (force par unité de longueur) qu'il faut appliquer pour réaliser la déformation est proportionnelle à la dilatation si celle-ci n'est pas trop grande (cf. chapitre 6, § 2.2). Nous écrivons :

$$g = E_s \theta \quad (10)$$

E_s est un module de compression bidimensionnel qui a la dimension d'une tension de surface. Comme c'est toujours le cas en régime d'élasticité linéaire, l'énergie élastique f_{el} stockée par unité d'aire de membrane est proportionnelle au carré de la déformation :

$$f_{el} = \frac{1}{2} E_s \theta^2. \quad (11)$$

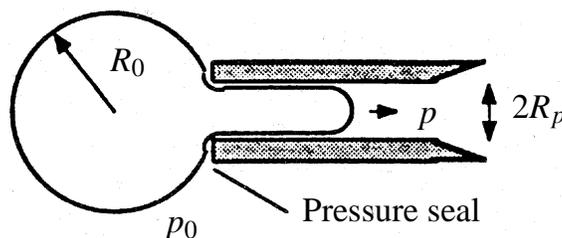


FIG. 8 – Mesure du module élastique d'une membrane par la méthode d'aspiration.

Étirer une membrane revient à changer l'aire a occupée par une chaîne. Nous pouvons utiliser l'expression (5) de l'énergie libre d'un film de lipide pour évaluer le coefficient élastique E_s . Au voisinage de l'équilibre, cette énergie libre par unité de surface rapportée à une monocouche de lipides est donnée par l'équation (8) :

$$f(a) = 2\gamma_0 + \gamma_0 \left(\frac{a - a_0}{a_0} \right)^2 .$$

Comme $(a - a_0)/a_0$ n'est rien d'autre que la dilatation θ , les équations (8) et (11) sont identiques. Nous en déduisons immédiatement la valeur de E_s :

$$E_s = 2\gamma_0 \text{ pour une monocouche}$$

$$E_s = 4\gamma_0 \text{ pour une bicouche.}$$

Notons que E_s est relativement indépendant de la longueur des chaînes de lipides. Si γ_0 est de l'ordre de 20-50 mN/m, $E_s = 4\gamma_0$ est de l'ordre de 80-200 mN/m, en bon accord avec les valeurs mesurées sur différents systèmes par la méthode d'aspiration. Le module élastique d'une bicouche de dimyristoyl phosphatidine choline lécithine (DMPC) dans sa phase fluide est ainsi de 145 mN/m. L'incorporation de molécules rigides et peu déformables comme le cholestérol augmente considérablement cette valeur. Le module de compression d'une bicouche composée de 70% en masse de DMPC et de 30% en masse de cholestérol (composition proche de celle d'une membrane biologique réelle) vaut 647 mN/m.

Augmenter l'aire de la membrane de 10% requiert d'exercer une tension g d'environ 10 mN/m. Pour réaliser cette tension sur le pourtour d'une vésicule coincée dans une micropipette dont le rayon R vaut $1\mu\text{m}$, il faut, d'après la loi de Laplace, réaliser une pression d'aspiration $p \approx gR/R^2 = g/R$ de l'ordre de $10^4 \text{ Pa} = 0,1 \text{ bar}$. Cette valeur est relativement élevée, ce qui veut dire que les membranes ne sont pas facilement extensibles. Pour nous en convaincre, nous pouvons calculer l'amplitude quadratique moyenne des fluctuations d'extension d'une vésicule géante de rayon $R = 1\mu\text{m}$ soumise à l'agitation thermique. L'énergie élastique totale de la vésicule dont la surface est dilatée d'un facteur θ est $F_{el} = 1/2 E_s \theta^2 S$ avec $S = 4\pi R^2$. D'après le théorème d'équipartition de l'énergie, la valeur moyenne de cette énergie élastique à la température T est $\langle F_{el} \rangle = 1/2 E_s \langle \theta^2 \rangle S = 1/2 k_B T$. On en déduit l'amplitude quadratique moyenne $\langle \theta^2 \rangle = \frac{k_B T}{E_s S}$. Avec $k_B T = 4 \cdot 10^{-21} \text{ J}$, $E_s = 100 \text{ mN/m}$, nous obtenons $\langle \theta^2 \rangle^{1/2} = 6 \cdot 10^{-5}$. Les fluctuations spontanées d'aire des membranes de lipides sont donc complètement négligeables et ceci explique pourquoi les membranes sont d'excellents isolants électriques. En effet, les fluctuations de densité des membranes contrôlent leur perméabilité directe aux ions P_i (en l'absence de protéines ionophores). Le passage direct d'ions à travers la membrane étant d'autant plus difficile que la membrane est dense, il est raisonnable de supposer que P_i est inversement proportionnel à E_s , ce qui est bien confirmé par l'expérience. Un moyen d'améliorer le transport des ions à travers une membrane est d'y incorporer des molécules avec des grosses têtes polaires (avec $v/a_0 l_c < 1$) qui facilitent la formation de pores (figure 9) ou bien sûr d'utiliser des molécules spécialisées comme la Valinomycine ou la Gramidicine A (figure 10).

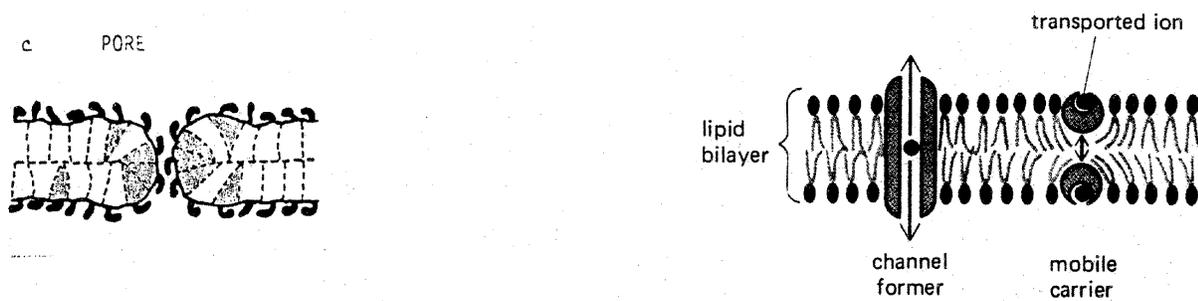


FIG. 9 et 10 : À gauche, formation de pores dans une membrane par insertion de molécules à grande têtes polaires. À droite, deux façons de transporter des ions à travers une membrane, soit par des canaux (cas de la gramicidine), soit par des transporteurs mobiles (cas de la valinomycine).

4.2 Élasticité de courbure

Dans la plupart des cas, les déformations de courbure d'une membranes de lipides se produisent à des échelles supérieures à l'épaisseur de la bicouche. Nous allons donc, au moins dans un premier temps, traiter la membrane comme une surface géométrique et appliquer à celle-ci des théories d'élasticité macroscopique introduites dans ce domaine par W. Helfrich en 1973.

4.2.1 Courbure d'une surface

La courbure d'une surface est une notion subtile³. Nous en donnons une présentation extrêmement sommaire.

Au voisinage d'un de ses points M , toute surface non singulière est localement un paraboloïde ou un hyperboloïde. Cela signifie qu'on peut décrire la surface par l'équation

$$z = -\frac{1}{2} \left(\frac{x^2}{R_1} + \frac{y^2}{R_2} \right), \quad (12)$$

valable à des termes d'ordre 3 près. L'axe z est perpendiculaire à la surface en M , choisi comme origine des coordonnées, les axes x et y sont dans le plan tangent et sont choisis de manière à diagonaliser la forme quadratique symétrique qui représente localement la surface. Les directions x et y sont par conséquent perpendiculaires et sont appelées directions principales en M . R_1 et R_2 sont les rayons de courbure des courbes section de S par les plans xz et yz . $C_1 = 1/R_1$ et $C_2 = 1/R_2$ sont appelées courbures principales de la surface en M . Nous prenons comme convention que la courbure d'une section est positive si sa concavité est du côté z négatif (figure 11).

Considérons une courbe Γ section de la surface S par un plan contenant l'axe z et faisant un angle ϕ avec l'axe x . La courbure de Γ à l'origine est $C_\phi = C_1 \cos^2 \phi + C_2 \sin^2 \phi$; elle est maxi-

³D. Hilbert, S. Cohn-Vossen, « *Geometry and the Imagination* » Chelsea Publ. Co. (1952).

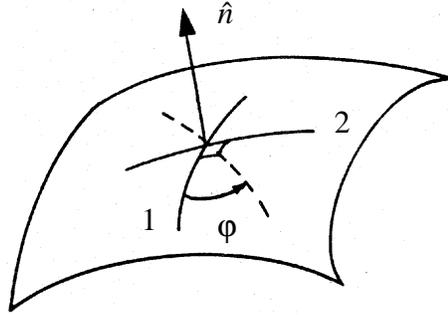


FIG. 11 – Courbure en un point d'une surface.

male ou minimale en $\phi = 0$ ou $\pi/2$. Les courbures C_1 et C_2 sont donc les courbures extrémales des sections de la surfaces par des plans normaux.

Considérons le vecteur unitaire $\mathbf{n}(x,y)$ normal à la surface au voisinage de l'origine. Les coordonnées de \mathbf{n} dans le repère choisi sont, à des termes du troisième ordre près, $n_x = x/R_1$, $n_y = y/R_2$ et $n_z = 1$. Localement, la divergence du champ de vecteur \mathbf{n} est donc donnée par l'expression

$$\operatorname{div} \mathbf{n} = \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) = (C_1 + C_2) = C_m. \quad (13)$$

La quantité $C_m = C_1 + C_2$ est appelée courbure moyenne de la surface. Nous notons qu'avec notre convention, si C_m est positive, les normales et l'axe z sont orientées vers l'extérieur de la surface.

Plus généralement, nous pouvons considérer aussi l'expression du gradient du vecteur \mathbf{n} au voisinage de l'origine. Ses composantes $\partial_i n_j$ (avec $i = x, y$) définissent une matrice diagonale dans le repère choisi, matrice qui possède deux invariants : sa trace $(C_1 + C_2) = C_m$, déjà introduite, et son déterminant $C_g = C_1 C_2$, appelé courbure de Gauss.

La courbure de Gauss permet de classer les points réguliers d'une surface en trois catégories : elliptique, parabolique et hyperbolique (figure 12). On peut montrer que C_g est une caractéristique intrinsèque de la surface, indépendante de l'espace dans lequel elle est plongée, et qui reste constante dans toute déformation de la surface sans extension ni déchirure, comme par exemple celle qui transforme un plan en cylindre.

La courbure de Gauss est directement reliée à la topologie d'une surface S fermée, orientable et sans bords par le théorème de Gauss-Bonnet :

$$\int_S dS C_1 C_2 = 4\pi(1 - p), \quad (14)$$

où p est le nombre de trous de la surface ($p = 0$ pour une sphère, 1 pour un tore à un trou, 2 pour un tore à deux trous etc...).

Considérons une surface courbée infinitésimale d'aire $dS = dx dy$, les éléments de longueur dx et dy étant parallèles aux directions principales, et déplaçons la surface parallèlement à elle-

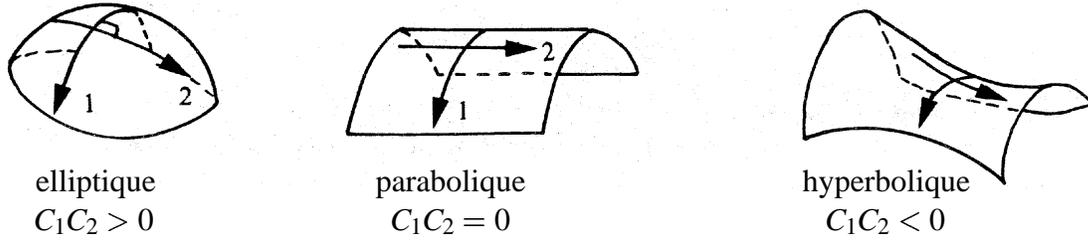


FIG. 12 – Les trois types de topologie locale.

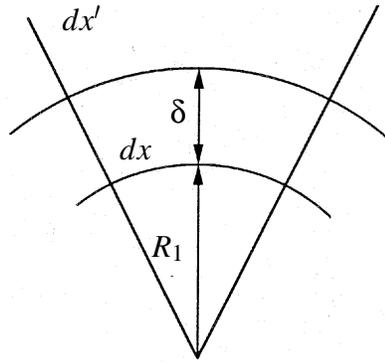


FIG. 13 – Courbure d'une plaque d'épaisseur δ .

même d'une quantité $\delta > 0$ en suivant ses normales (figure 13). L'aire de la surface a changé dans le déplacement et vaut $dS' = dx'dy'$. Les éléments de longueurs dx' et dx sont dans le même rapport que les longueurs $R_1 + \delta$ et R_1 , donc $dx' = dx(1 + \delta/R_1)$ et $dy' = dy(1 + \delta/R_2)$. On en déduit :

$$dS' = dS \left(1 + \delta \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) + \delta^2 \frac{1}{R_1 R_2} \right). \quad (15)$$

Si la courbure moyenne est nulle, l'aire de la surface est stationnaire au premier ordre dans le déplacement.

Un cas pratique intéressant est celui d'une surface s'écartant peu d'un plan et décrite localement par l'équation $z = u(x, y)$. Au premier ordre dans la déformation, le vecteur normal a pour composantes :

$$n_x = -\frac{\partial u}{\partial x}, \quad n_y = -\frac{\partial u}{\partial y}, \quad n_z = 1.$$

La courbure moyenne de la surface est donc donnée par le Laplacien de u :

$$C_m = -\left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right). \quad (16)$$

En calculant le gradient de \mathbf{n} , nous obtenons aussi la courbure de Gauss :

$$C_g = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} - \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x \partial y} \right)^2. \quad (17)$$

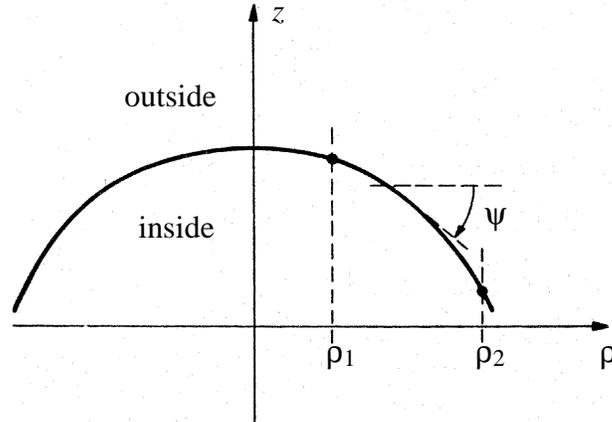


FIG. 14 – Cas d'une surface de révolution.

Un autre cas d'intérêt est celui des surfaces de révolution réalisées par les vésicules ou les globules rouges. Les courbures se calculent simplement en coordonnées polaire (ρ, z) , où ρ est la distance à l'axe de révolution (figure 14). L'équation d'une section méridienne de la surface est $z(\rho)$. Soit ψ l'angle entre la tangente à la section en un point et l'axe ρ . On a :

$$\frac{dz}{d\rho} = -\text{tg } \psi .$$

Les courbures principales sont données par les expressions suivantes :

$$\text{– le long de la méridienne} \quad C_l = \cos \psi \frac{d\psi}{d\rho} \quad (18)$$

$$\text{– perpendiculairement à la méridienne} \quad C_p = \frac{\sin \psi}{\rho} \quad (19)$$

4.2.2 Énergie élastique de courbure

Comme c'est toujours le cas en élasticité, l'énergie de courbure d'une membrane, définie par unité d'aire, est une fonction quadratique de la déformation. Elle s'exprime en fonction des courbures principales sous la forme introduite dans la physique des membranes par W. Helfrich au début des années 70 :

$$f_c = \frac{1}{2}K(C_1 + C_2)^2 - KC_0(C_1 + C_2) + \kappa C_1 C_2 . \quad (20)$$

Cette énergie est nulle pour une surface plane.

Le coefficient K est positif. C'est le module élastique de courbure encore appelé rigidité ; il a la dimension d'une énergie (comme κ).

C_0 est la courbure spontanée de la membrane. Elle est nulle pour une bicouche symétrique, et non nulle en général pour une bicouche asymétrique, ou pour une monocouche à l'interface eau-huile. Elle décrit dans quel sens la membrane préfère se courber.

κ est appelé coefficient de courbure gaussienne. Nous verrons qu'il peut être aussi bien positif que négatif. κ négatif favorise des formes à courbure gaussienne positive comme la sphère, κ positif favorise des formes en selle de cheval. À cause du théorème de Gauss-Bonnet, le terme en κ n'intervient pas dans l'énergie de courbure d'une membrane fermée, si celle-ci ne modifie pas sa topologie. Il intervient par contre dans les phénomènes de fusion ou de fission de membranes, d'exocytose et d'endocytose.

Courber une monocouche ou une bicouche de lipides impose de changer les distances entre têtes polaires, de détendre ou comprimer les chaînes paraffiniques. Comme dans le calcul de la tension interfaciale effectué dans la première partie de ce chapitre, la connaissance des contraintes parallèles locales doit permettre de calculer l'énergie de courbure de la membrane et d'en déduire la valeur des coefficients d'élasticité. La théorie que nous présentons est due à W. Helfrich⁴ et P.-G. de Gennes⁵.

4.2.3 Évaluation des coefficients élastiques de courbure

Nous revenons d'abord sur l'étirement d'une membrane déjà étudié au § 4.1 en utilisant la description en termes de contraintes locales utilisée à plusieurs reprises en 2.2 et 3.2. Considérons un élément de volume $dx dy dz$ de la membrane compris entre les abscisses x et $x + dx$, y et $y + dy$, z et $z + dz$, l'axe z étant normal à la membrane. Avant étirement, la contrainte exercée le long de l'axe des x sur le côté $x > 0$ de l'élément de surface perpendiculaire $dy dz$ situé en x, y, z est simplement :

$$\sigma_{xx}(z) = \sigma_t^0(z),$$

où $\sigma_t^0(z)$ est la contrainte à l'équilibre discutée en 3.2 et représentée sur la figure 3d.

Après un étirement augmentant l'aire de la membrane d'un facteur $1 + \theta$, l'aire par chaîne a est changée du même facteur, les contraintes locales sont modifiées parallèlement à la membrane et des contraintes élastiques viennent s'ajouter aux contraintes d'équilibre. Si la déformation est petite, ces contraintes élastiques sont proportionnelles à la dilatation θ et nous écrivons

$$\sigma_{xx}(z) = \sigma_{yy}(z) = \sigma_t(z) = \sigma_t^0(z) + E(z)\theta + o(\theta^2). \quad (21)$$

$E(z)$ est un module de compression tridimensionnel dépendant de la cote z du point considéré dans la membrane. En effet, la compressibilité locale d'une couche de lipides n'est pas uniforme, elle est différente en particulier dans la partie polaire et dans la partie paraffinique. $E(z)$ a la dimension d'une pression (cf. chapitre 6, § 2.2).

⁴W. Helfrich, « *Elasticity and thermal undulations of fluid films of amphiphiles* » Les Houches, session XLVIII, 1988, « *Liquides aux interfaces* », J. Charvolin, J.F. Joanny, J. Zinn-Justin eds, Elsevier Science Publishers (1990).

⁵P.-G. de Gennes, « *Interactions between Polymers and Surfactants* », J. Phys. Chem. **94**, 8407 (1990).

L'énergie libre élastique f_{el}^v stockée par unité de volume en un point donné s'obtient en calculant le travail fourni au système pour l'amener de l'état de repos à l'état déformé final et s'écrit (cf. éq. (2) et (11)) :

$$f_{\text{el}}^v = \sigma_t^0(z)\theta + \frac{1}{2}E(z)\theta^2 + o(\theta^3) . \quad (22)$$

L'énergie libre élastique totale stockée par unité d'aire de membrane est donc

$$f_{\text{el}} = \int dz(\sigma_t^0(z)\theta + \frac{1}{2}E(z)\theta^2) . \quad (23)$$

Le premier terme $\int dz \sigma_t^0(z)\theta$ représente le travail d'étirement par unité d'aire effectué contre la tension de surface de la membrane. Il est nul pour une dilatation θ uniforme car la tension de surface de la membrane $\gamma \approx \int dz \sigma_t^0(z)$ est nulle.

Remarque : Nous avons négligé d'introduire dans le raisonnement le travail des forces de pression perpendiculaires à la membrane, qui garantissent que l'étirement se fait à volume constant. C'est l'anisotropie de tension ou de pression qui doit intervenir dans les expressions (22) et (23) comme au § 2.2. Nous avons vu à plusieurs reprises que la pression normale (≈ 1 bar) est en général très petite par rapport à la pression tangentielle (≈ 300 bars).

Le second terme $\int dz \left(\frac{1}{2}E(z)\theta^2 \right)$ est le terme d'élasticité d'étirement déjà rencontré au § 4.1. En identifiant les expressions de l'énergie libre, nous obtenons une expression microscopique du module d'étirement de la membrane :

$$E_s = \int dz E(z) . \quad (24)$$

Les équations (22) et (23) sont locales, et restent valables quel que soit le type de déformation considérée. Nous pouvons donc les utiliser pour calculer l'énergie d'une membrane faiblement courbée.

La géométrie de la déformation est définie sur la figure 15. L'axe z est comme d'habitude normal à la membrane. Si la concavité de la membrane est du côté des z négatifs, la courbure moyenne est positive, l'extérieur de la membrane du côté $z > z_n$ est étiré ($\theta(z) > 0$), tandis que l'intérieur du côté $z < z_n$ est comprimé ($\theta(z) < 0$). La déformation s'annule à une certaine hauteur z_n le long d'une surface appelée surface neutre.

Comme le montre la figure, la dilatation de la membrane à une distance $z - z_n$ de la surface neutre est donnée en première approximation par la relation suivante, analogue à l'équation (15) :

$$\theta(z) = (z - z_n)C_m + (z - z_n)^2 C_g + o((z - z_n)^3) , \quad (25)$$

où C_m est la courbure moyenne de la surface et C_g la courbure de Gauss.

En remplaçant θ par son expression dans l'énergie libre élastique donnée par l'équation (23), et en ne gardant que les termes du premier et du second ordre en courbure, nous obtenons

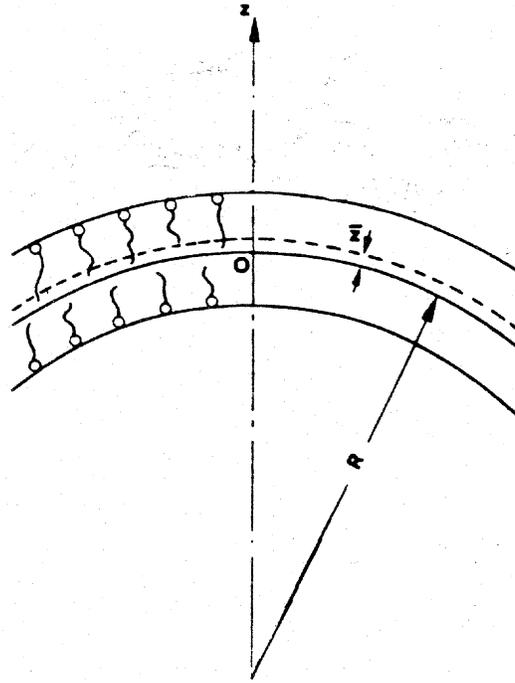


FIG. 15 – Géométrie d'une déformation de courbure d'une membrane.

l'expression suivante de l'énergie de courbure :

$$f_c = \int dz \left(\sigma_t^0(z) \left((z - z_n) C_m + (z - z_n)^2 C_g \right) + \frac{1}{2} E(z) (z - z_n)^2 C_m^2 \right). \quad (26)$$

Cette expression peut s'identifier à celle de proposée par Helfrich (20) :

$$f_c = \frac{1}{2} K (C_1 + C_2)^2 - K C_0 (C_1 + C_2) + \kappa C_1 C_2.$$

avec :

$$K = \int dz E(z) (z - z_n)^2 \quad (27)$$

$$\kappa = \int dz \sigma_t^0(z) (z - z_n)^2 \quad (28)$$

$$-K C_0 = \int dz \sigma_t^0(z) (z - z_n) = \int dz \sigma_t^0(z) z, \quad (29)$$

car $\gamma = \int dz \sigma_t^0(z) = 0$.

La membrane est libre d'ajuster la dilatation locale et d'ajuster z_n à une valeur optimale pour minimiser son énergie libre à courbure imposée. En écrivant que $\frac{\partial f_c}{\partial z_n} = 0$ et en prenant la limite de courbure nulle, nous obtenons l'équation suivante déterminant z_n :

$$\int dz E(z) (z - z_n) = 0. \quad (30)$$

Cette condition exprime simplement que la résultante des contraintes de dilatation locales imposées pour courber la membrane est nulle au premier ordre en courbure :

$$\int dz E(z) \theta(z) \approx \int dz E(z) (z - z_n) C_m = 0 .$$

Il n'y a ni étirement ni tension globale (force par unité de longueur) dans la membrane au premier ordre en courbure. Étirements, compressions et tensions globales n'apparaissent que si l'on réalise une courbure gaussienne non nulle. Pour courber une membrane à courbure gaussienne nulle, seuls des couples suffisent.

Les formules (27), (29) et (28), dues en partie à Helfrich (voir réf. 4 mais aussi réf. 5), éclairent la signification des coefficients élastiques. Nous voyons ainsi que la courbure spontanée est proportionnelle au couple total exercé par les contraintes internes de résultante nulle sur l'unité de longueur d'une coupe perpendiculaire d'une membrane plane. Elles permettent aussi de calculer des ordres de grandeur et de prévoir grossièrement l'effet de l'insertion d'autres lipides ou de protéines dans les membranes.

Prenons le cas simple d'une bicouche de lipides symétrique d'épaisseur $2l$, où l est approximativement la longueur d'une chaîne. Dans une bicouche symétrique, la surface neutre est évidemment située au milieu de la bicouche et la courbure spontanée est nulle. Nous savons déjà que le module d'élasticité d'une bicouche est relativement indépendant de l'épaisseur de la bicouche considérée et est donné par $E_s = 4\gamma_0$, où γ_0 est la valeur de la tension interfaciale eau-chaînes carbonées. Sachant que :

$$E_s = \int_{-1}^{+1} dz E(z) ,$$

si nous faisons l'hypothèse que $E(z)$ est uniformément distribué dans la bicouche, nous obtenons $E(z) = 2\gamma_0/l$ pour $-l < z < l$. On en déduit que la rigidité K d'une bicouche est proportionnelle au carré de la longueur des chaînes de lipides :

$$K = \int dz E(z) z^2 = \frac{4}{3} \gamma_0 l^2 . \quad (31)$$

Pour $\gamma_0 = 50$ mN/m, $l = 15 \text{ \AA}$, $K = 10^{-19}$ J, $K/k_B T = 25$. Pour $l = 10 \text{ \AA}$, $K = 5 \cdot 10^{-20}$ J, $K/k_B T = 12$. Ces valeurs sont en bon accord avec celles mesurées. Les membranes de lipides purs sont relativement rigides. Nous verrons qu'il y a des moyens de réduire cette rigidité.

Il est plus difficile d'estimer la rigidité gaussienne κ , qui dépend assez sensiblement du détail de la distribution des tensions dans la membrane. Un modèle simple et plausible est décrit sur la figure 3d. Remarquons que l'intégrale exprimant κ donne un poids important aux régions externes de la bicouche, celles où z^2 est grand. Ces régions externes sont celles des têtes polaires où les tensions sont en général négatives, à cause de la répulsion entre têtes. On s'attend donc plutôt à des valeurs de κ négatives qui favorisent les déformations à courbure gaussienne positive, donc les objets fermés, mais ce n'est pas une règle absolue. On peut ainsi imaginer différents moyens de modifier la répartition des contraintes et la valeur de κ , K et C_0 en insérant différentes molécules hôtes, en greffant des tronçons rigides ou des groupes latéraux à différents endroits des chaînes lipidiques.

4.3 Formes d'équilibre des vésicules

Même en l'absence de cytoplasme structuré, les cellules biologiques possèdent souvent des formes bien définies et non triviales qui sont longtemps restées des énigmes. Ces formes dépendent des conditions physiologiques et peuvent varier considérablement.

L'exemple le plus simple et le plus connu est celui du globule rouge humain. Dans les conditions physiologiques normales, les globules rouges sont des disques biconcaves de géométrie remarquablement constante (fig. 16-a). En vieillissant, ils gonflent et deviennent sphériques (fig. 16-b) et rigides avant d'être éliminés par les cellules macrophages. Il est possible de reproduire *in vitro* les changements de forme du globule rouge et même d'en produire de nouvelles, particulièrement impressionnantes (fig. 16-c), en changeant le pH, la force ionique du milieu ou du cytoplasme, en inhibant le fonctionnement de certaines pompes à calcium ou encore en incorporant des lipides étrangers dans la membrane plasmique par fusion de vésicules. L'un des premiers succès de la physique des membranes a été de montrer qu'on pouvait imiter la plupart de ces formes avec des objets aussi simples que des vésicules et qu'on pouvait les interpréter à partir des propriétés d'élasticité de courbure des membranes.

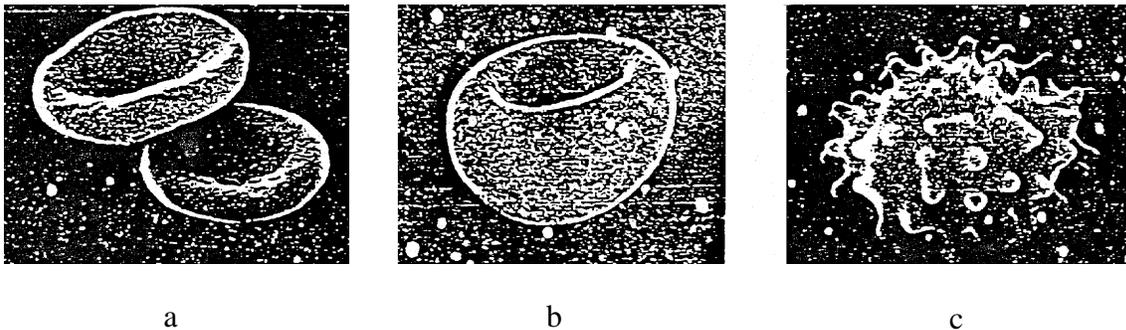


FIG. 16 – (a) à gauche, discocyte ; (b) au centre, sphérocyte ; (c) à droite, échinocyte (F. Brochard et J.F. Lennon, *La Recherche*, **8**, 175, 1977).

Le principe de la théorie est simple. En général, les globules rouges ou les vésicules que l'on considère sont dégonflés, c'est-à-dire que le volume intérieur d'un globule V est inférieur au volume V_c de la sphère ayant la même aire A que le globule ($V_c = \frac{1}{3(4\pi)^{1/2}} A^{3/2}$). La membrane n'est donc pas sous tension et adopte une forme qui minimise son énergie de courbure (20) à volume constant (car les membranes de lipides sont imperméables) et à surface constante (car la membrane n'est ni étirée, ni comprimée). Le problème n'est pas résolu dans toute sa généralité.

Dans le cas de formes de révolution, il est possible de se ramener à une équation différentielle relativement simple en utilisant les formules données au § 4.2.1. et de la résoudre numériquement. La théorie dépend de deux paramètres indépendants et sans dimension : le rapport $V/V_c \approx V/A^{3/2}$ et le produit $C_0 A^{1/2}$ de la courbure spontanée par la taille caractéristique du globule. Le paramètre de courbure spontanée est particulièrement crucial. Une courbure spontanée positive ne conduit qu'à des formes convexes, plus ou moins allongées en forme de

ballon de rugby. Une courbure spontanée négative stabilise par contre les concavités observées, par exemple dans la forme discoïdale du globule rouge. Cette forme est reproduite en prenant $C_0 = -0.74\mu\text{m}^{-1}$.

Des courbures spontanées non nulles sont observées dans les globules rouges sains, dans les vésicules mixtes contenant plusieurs sortes de lipides et aussi dans des vésicules de lipides purs. Les deux premières observations ne sont pas surprenantes car on sait que la membrane des globules rouges est dissymétrique, et que les lipides d'une vésicule mixte ne sont pas répartis identiquement à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane ; la dernière observation l'est davantage. On est obligé d'admettre qu'une dissymétrie peut naître de la méthode de préparation des vésicules, souvent assez violente, ou d'effets subtils comme une dissociation et une distribution différente des ions à l'intérieur et à l'extérieur de la vésicule ou encore, - dans le cas où les changements de forme sont induits par des variations de température -, que les coefficients de dilatation thermique des couches de lipides intérieure et extérieure sont différents. La figure (17) montre les changements de forme de deux vésicules de DMPC préparées avec des volumes initiaux différents et des dissymétries différentes lorsqu'on varie la température ; l'accord entre formes expérimentales et calculées est parfait.

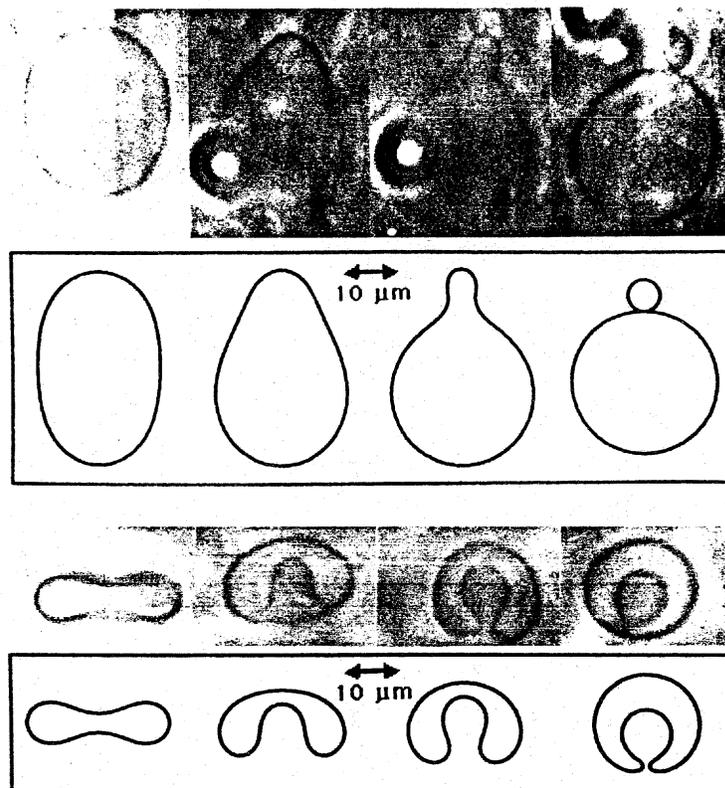


FIG. 17 – Variation thermique des formes observées et calculées de deux vésicules de DMPC de volumes et de dissymétries différents.

La première série d'expériences montre un phénomène intéressant d'excroissance, de bour-

geonnement et finalement de vésiculation analogue à ceux se produisant dans les membranes biologiques, en particulier dans le reticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi. La seconde série montre un processus ressemblant beaucoup à une endocytose.

Ces processus de fusion et de fission de membranes dans les systèmes biologiques sont illustrés sur la figure 18. Ils sont plus complexes que ceux observés sur les vésicules artificielles car ils font intervenir des protéines, éventuellement polymérisables comme les clathrines (cf. § 5), et aussi des signaux hormonaux. L'analogie mentionnée précédemment laisse cependant l'espoir de les comprendre, de les contrôler, voire de les imiter. Nous en verrons quelques exemples plus loin.

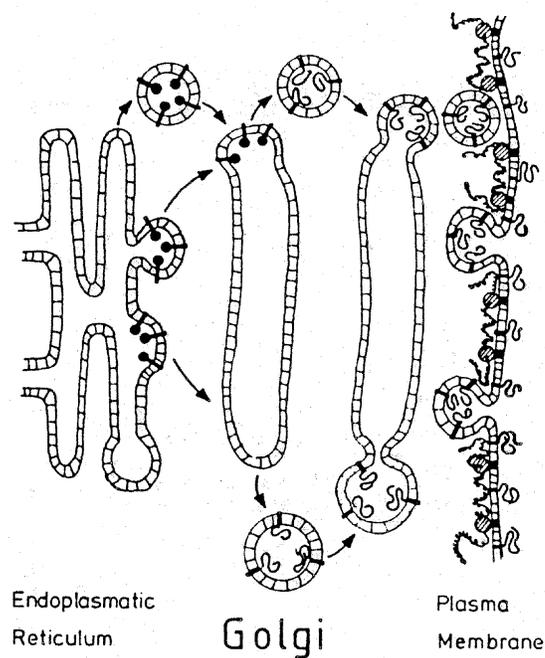


FIG. 18 – Processus de fusion et de fission de membranes biologiques (E. Sackman, *Can. J. Phys.*, **68**, 999, 1990).

4.4 Ondulations thermiques des membranes

Bien que les membranes de lipides soient en général relativement rigides ($K \approx 10k_B T$), elles peuvent onduler et se déformer spontanément sous l'effet de l'agitation thermique. Ces fluctuations de forme sont directement observables au microscope optique sur des vésicules géantes ou des cellules biologiques. Des traitements d'images rapides analysent les déformations en modes élémentaires, ondes sinusoïdales pour les membranes planes, harmoniques sphériques pour les vésicules. L'accumulation des données au cours du temps permet de déterminer l'amplitude quadratique moyenne de chaque mode. Comme cette amplitude est proportionnelle à la température et inversement proportionnelle à la rigidité de la membrane K (voir ci-dessous),

on obtient des valeurs très précises des coefficients d'élasticité qui sont celles que nous avons citées.

Ces ondulations donnent naissance à un phénomène resté longtemps mystérieux : le scintillement du globule rouge, qui disparaît quand le globule s'est transformé en sphérocyte gonflé et sous tension. L'analyse de ce scintillement donne aussi accès à la valeur de K .

On comprend intuitivement que les ondulations d'une membrane, même localement petites, entraînent à courbure équivalente des déplacements et des changements d'orientation d'autant plus grand que l'aire des membranes est plus grande. Il est donc intéressant d'examiner quelle est l'amplitude de ces ondulations et à quelle échelle elles deviennent importantes.

4.4.1 Amplitude quadratique moyenne des ondulations

Nous considérons une membrane initialement plane, sans courbure spontanée de longueur L et d'aire $S = L^2$ dans le plan x, y . Les déplacements de la membrane parallèlement à l'axe Oz sont notés $u(x, y)$.

Comme nous l'avons vu au § 4.2.1, la normale \mathbf{n} en un point de la membrane s'écarte peu de l'axe z si les déformations sont petites. Soit $\delta\mathbf{n}$ cet écart. $\delta\mathbf{n}$ est en première approximation dans le plan x, y avec :

$$\delta n_x = -\frac{\partial u}{\partial x} \quad \text{et} \quad \delta n_y = -\frac{\partial u}{\partial y} .$$

La courbure moyenne de la surface est alors :

$$C_m = \text{div } \delta\mathbf{n} \approx -\left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2}\right) .$$

L'énergie de courbure totale de la membrane E_c s'exprime donc en fonction de u sous la forme :

$$E_c = \frac{1}{2}K \int dx dy \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2}\right)^2 . \quad (32)$$

Il est pratique d'analyser la déformation en modes de Fourier définis par :

$$u(x, y) = \sum_{\mathbf{q}} u(\mathbf{q}) e^{i(q_x x + q_y y)} \quad \text{avec} \quad u(-\mathbf{q}) = u^*(\mathbf{q}) ,$$

les vecteurs d'onde \mathbf{q} prenant des valeurs discrètes imposées par les conditions aux limites sur les bords de la membrane. À cause de l'orthogonalité des modes de Fourier, on peut montrer que l'expression de l'énergie se transforme en somme de termes quadratiques indépendants :

$$E_c = \frac{1}{2}KS \sum_{\mathbf{q}} q^4 |u(\mathbf{q})|^2 . \quad (33)$$

D'après le théorème d'équipartition de l'énergie, l'énergie mécanique de chaque mode vaut $1/2k_B T$, si bien que la valeur moyenne du carré de l'amplitude d'un mode est égale à :

$$\langle |u(\mathbf{q})|^2 \rangle = \frac{k_B T}{SKq^4} , \quad (34)$$

tandis que des modes différents ne sont pas corrélés : $\langle u(q)u(q') \rangle = 0$ si $q \neq -q'$.

Nous en déduisons d'abord l'amplitude quadratique moyenne des déplacements de la membrane :

$$\langle |u(x,y)|^2 \rangle = \sum_{\mathbf{q}} \langle |u(\mathbf{q})|^2 \rangle = \frac{k_B T}{K} \int_{q_{\min}}^{q_{\max}} \frac{d^2 \mathbf{q}}{(2\pi)^2} \frac{1}{q^4},$$

avec $q_{\min} = \pi/L$ et $q_{\max} = \pi/a$ ou a est une longueur moléculaire. Soit :

$$\langle |u(x,y)|^2 \rangle = \frac{L^2}{4\pi^3} \frac{k_B T}{K}. \quad (35)$$

Il est instructif de retrouver ce résultat directement, au moins en ordre de grandeur. Les modes de grande amplitude déterminant la valeur de $\langle |u(x,y)|^2 \rangle$ sont les modes de grande longueur d'onde impliquant une énergie de courbure faible. La membrane adopte des formes en coupole ou en arche dans lesquelles on a par exemple $u(x) \approx x^2/2R$ pour $-L/2 < x < L/2$, R étant le rayon de courbure de la déformation. L'amplitude maximale de la déformation, la flèche de la coupole ou de l'arche, est $u \approx L^2/R$. L'énergie associée à la déformation est $E_c \approx KL^2/R^2$ qui en moyenne doit être de l'ordre de $k_B T$, on en déduit :

$$\left\langle \frac{1}{R^2} \right\rangle \approx \frac{k_B T}{KL^2}.$$

Comme $\langle u^2 \rangle \approx L^4 \left\langle \frac{1}{R^2} \right\rangle$, on obtient immédiatement le résultat précédent $\langle u^2 \rangle \approx \frac{k_B T}{K} L^2$.

Ces fluctuations ne sont en fait jamais négligeables puisque $\langle u^2 \rangle^{1/2}$ représente toujours une fraction finie de l'extension L de la membrane. Si $k_B T/K = 10^{-1}$, $\langle u^2 \rangle^{1/2} \approx 0,03L$, soit pour $L = 3\mu\text{m}$, $\langle u^2 \rangle^{1/2} \approx 0,1\mu\text{m}$.

4.4.2 Longueur de persistance

Le changement d'orientation de la membrane entre deux points, l'un à l'origine, l'autre en \mathbf{r} , est mesuré par la différence $\mathbf{n}(0) - \mathbf{n}(\mathbf{r}) = \delta\mathbf{n}(0) - \delta\mathbf{n}(\mathbf{r})$, dont la valeur quadratique moyenne s'écrit :

$$\langle (\delta\mathbf{n}(0) - \delta\mathbf{n}(\mathbf{r}))^2 \rangle = 2\langle (1 - \mathbf{n}(0) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r})) \rangle = 2\langle 1 - \cos\theta(r) \rangle \simeq \langle \theta^2(r) \rangle,$$

$\theta(r)$ étant l'angle entre la direction des deux normales en 0 et en r .

L'analyse des fluctuations du vecteur normal en modes de Fourier $\delta\mathbf{n}(\mathbf{r}) = \sum_{\mathbf{q}} \delta\mathbf{n}(\mathbf{q}) e^{i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}}$ montre que $\delta\mathbf{n}(\mathbf{q}) = i\mathbf{q}u(\mathbf{q})$ et que :

$$\langle |\delta\mathbf{n}(\mathbf{q})|^2 \rangle = \frac{k_B T}{SKq^2}.$$

Comme $\delta\mathbf{n}(0) - \delta\mathbf{n}(\mathbf{r}) = \sum \delta\mathbf{n}(\mathbf{q})(1 - e^{i\mathbf{q}\cdot\mathbf{r}})$, on a :

$$2\langle 1 - \cos\theta(r) \rangle \approx \langle \theta^2(r) \rangle = \sum_{\mathbf{q}} 2(1 - \cos\mathbf{q}\cdot\mathbf{r}) \langle |\delta\mathbf{n}(\mathbf{q})|^2 \rangle = \int \frac{d^2\mathbf{q}}{(2\pi)^2} \frac{2k_B T}{Kq^2} (1 - \cos\mathbf{q}\cdot\mathbf{r}) .$$

L'intégration sur l'angle entre \mathbf{q} et \mathbf{r} fait intervenir l'intégrale :

$$\int_0^{2\pi} d\phi \cos(qr \cos\phi) = 2\pi J_0(qr) ,$$

où $J_0(qr)$ est la fonction de Bessel d'ordre 0. Nous obtenons finalement :

$$2\langle 1 - \cos\theta(r) \rangle \simeq \langle \theta^2(r) \rangle = \frac{k_B T}{\pi K} \int_{q_{\min} r}^{q_{\max} r} \frac{du}{u} (1 - J_0(u)) .$$

$J_0(u) = 1 - u^2/4$ pour $u \ll 1$ et tend vers 0 pour $u \gg 1$, si bien que l'intégrale est dominée par le comportement de la fonction $(1 - J_0(u))/u \simeq 1/u$ aux grandes valeurs de u . On en déduit d'après les valeurs de $q_{\min} \approx 1/L$ et $q_{\max} \approx 1/a$

$$2\langle 1 - \cos\theta(r) \rangle \simeq \langle \theta^2(r) \rangle \simeq \frac{k_B T}{\pi K} \ln \frac{r}{a} . \quad (36)$$

Ce calcul suppose θ petit, mais en extrapolant les résultats obtenus nous pouvons définir une certaine longueur l_p au-delà de laquelle $\langle \cos\theta(r) \rangle \approx 0$, ce qui signifie que les orientations de deux parties de la membrane séparées par une distance supérieure à l_p ne sont plus corrélées. l_p est appelée longueur de persistance de la membrane. En première approximation, une membrane est rigide et plane aux échelles inférieures à l_p , froissée et flexible aux échelles supérieures à l_p .

En prenant relativement arbitrairement comme critère que $\langle \cos\theta(r) \rangle \approx 0$ si $\langle \theta^2(r) \rangle \approx 2$, soit $1 - \langle \theta^2(r) \rangle / 2 \approx 0$, nous obtenons :

$$l_p \approx a \exp \frac{2\pi K}{k_B T} . \quad (37)$$

Le point important est que l_p dépend exponentiellement du rapport K/k_B . Une petite variation de K implique donc une grande variation de l_p .

Si $K = 10k_B T$, la longueur l_p est astronomique et la membrane est lisse à toute échelle pratiquement accessible. Si $K = k_B T$, $l_p \approx 0,5\mu\text{m}$ avec $a = 10\text{\AA}$, les fluctuations de courbure sont fortes à l'échelle d'une vésicule géante ou d'un globule rouge. Si $K = 0$, $1k_B T$, $l_p = 230\text{\AA}$. Cette valeur est exceptionnelle pour une bicouche de lipides, mais n'est pas interdite ; c'est l'ordre de grandeur observé pour les films interfaciaux des microémulsions. Dans les microémulsions, la longueur l_p fixe l'échelle de taille de la dispersion de l'eau et de l'huile (cf. § 2).

Au delà des calculs relativement simples que nous avons effectués ici, se développe actuellement toute une théorie des surfaces flexibles aléatoires dont l'un des intérêts est d'être une version simplifiée des modèles de « supercordes » tentant d'unifier la description des particules élémentaires et des interactions fondamentales dont la gravitation.

4.5 Forces d'ondulation. Interactions stériques entre membranes

Nous avons vu au chapitre 6 que les interactions entre membranes de lipides sont de nature très variée : interactions de van der Waals dans tous les cas, interaction électrostatique si les lipides sont chargés, interactions plus spécifiques attractives ou répulsives dues aux effets de solvation ou à la présence de molécules particulières dans la membrane, protéines, polysaccharides, anticorps. Nous considérons ici un autre type de force, imaginé par W. Helfrich. Cette force est créée par les collisions de deux membranes ondulante sous l'effet de l'agitation thermique. Pour évaluer l'ordre de grandeur de cette force répulsive, nous calculons la pression qu'une membrane ondulante de surface S exerce sur une paroi de surface équivalente quand elle est confinée entre deux plaques parallèles rigides séparées par une distance D très inférieure à la longueur L de la membrane qui limitent l'amplitude de ses ondulations (figure 19).

En première approximation, les ondulations de petites longueurs d'onde et donc de petites amplitudes, ne sont pas perturbées par les plaques, tandis que les ondulations de très grandes longueurs d'onde et donc de grandes amplitudes sont pratiquement interdites. Seuls sont donc importants les modes de longueur λ pour lesquels l'amplitude des fluctuations thermiques est du même ordre de grandeur que D . On peut alors considérer la membrane comme un ensemble de domaines indépendants d'aire λ^2 venant frapper les parois. Le nombre de domaines est S/λ^2 , le volume occupé est SD . Si chacun de ces domaines est considéré comme une particule d'un gaz parfait, la pression exercée s'écrit :

$$P = \frac{k_B T}{\lambda^2 D}.$$

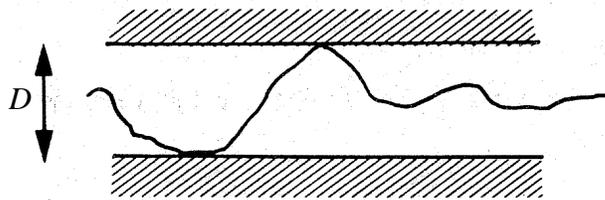


FIG. 19 – Confinement d'une membrane fluctuante entre deux plaques.

Sur une distance λ , l'amplitude maximale du mode est D et le rayon de courbure local R est tel qu'on ait en ordre de grandeur $D \approx \lambda^2/R$ (cf. § 4.4.1). L'énergie de courbure associée à un domaine d'aire λ^2 est d'ordre $K\lambda^2/R^2$ et R est déterminé par la condition qu'en moyenne à l'équilibre thermique cette énergie soit de l'ordre de $k_B T$. On a donc $1/R^2 \approx k_B T/K\lambda^2$ et $D^2 \approx \lambda^4/R^2 \approx \lambda^2 k_B T/K$. Ceci est bien sûr l'expression de la valeur quadratique moyenne de l'amplitude des ondulations d'une membrane *libre* de longueur λ et d'aire λ^2 . On en déduit :

$$\lambda^2 \approx \frac{K}{k_B T} D^2 \quad \text{et} \quad P \approx \frac{(k_B T)^2}{K D^3}. \quad (38)$$

Cette force par unité de surface entre la membrane et une paroi correspond à une énergie d'interaction par unité de surface :

$$E \approx \frac{(k_B T)^2}{K D^2}. \quad (39)$$

L'interaction est répulsive et d'origine entropique, puisqu'elle provient d'une restriction des degrés de liberté d'une membrane. Si K est du même ordre de grandeur que $k_B T$, cette interaction stérique répulsive entre deux membranes fluctuantes est du même ordre que l'interaction attractive de van der Waals, qui varie aussi en D^{-3} si les membranes sont très proches (cf. chapitre 6). Elle peut donc entrer en compétition avec elle et suffire à interdire l'adhésion des membranes.

Cette force stérique joue un rôle prépondérant dans la stabilisation de certaines phases lamellaires gonflées récemment découvertes. Ces phases sont des empilements ordonnés et périodiques de membranes de lipides séparées par des couches d'eau d'épaisseur très grandes, allant jusqu'au micron, phases ordonnées qu'on peut d'ailleurs faire « fondre » en diminuant la rigidité des membranes. On obtient alors des « phases éponges » de surfaces aléatoires connectées ou des phases de vésicules.

5 Membranes mixtes et membranes biologiques

5.1 Hétérogénéité des membranes biologiques

Toutes les membranes biologiques (figure 20) sont mixtes, c'est-à-dire composées de lipides de nature différente (phospholipides, glycolipides, cholestérol) et d'autres constituants non lipidiques : protéines, polysaccharides, sans parler des réseaux polymériques éventuellement liés à la membrane fluide. Nous rappelons d'abord quelques faits élémentaires.

Les compositions de membranes différentes sont bien sûr différentes. Les constituants lipidiques majeurs des cellules animales sont deux phospholipides, phosphatidylcholine (PC) et phosphatidylethanolamine, ceux des cellules végétales sont des glycolipides, digalactosyldiglycéride (DGDG) et monogalactosyldiglycéride (MGDG). Dans les cellules animales, les membranes plasmiques contiennent davantage de cholestérol ($\approx 30\%$ en poids) que les membranes des mitochondries ou du reticulum endoplasmique (3 à 6%). Les membranes myéliniques des cellules nerveuses sont plus riches en glycolipides que les autres, elles contiennent également moins de protéines, 25% en poids au lieu de 50% dans une membrane plasmique⁶.

Les constituants ne sont généralement pas distribués uniformément dans une membrane. L'intérieur et l'extérieur d'une membrane biologique sont dissymétriques. Dans le globule rouge humain par exemple, presque toutes les molécules de phospholipides portant un groupe choline dans leur tête polaire, ainsi que les glycolipides, se trouvent à l'extérieur de la membrane plasmique tandis que les phospholipides portant une amine primaire (éthanolamine et serine) se

⁶B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, « *Biologie moléculaire de la cellule* », Flammarion Médecine Sciences (1986).

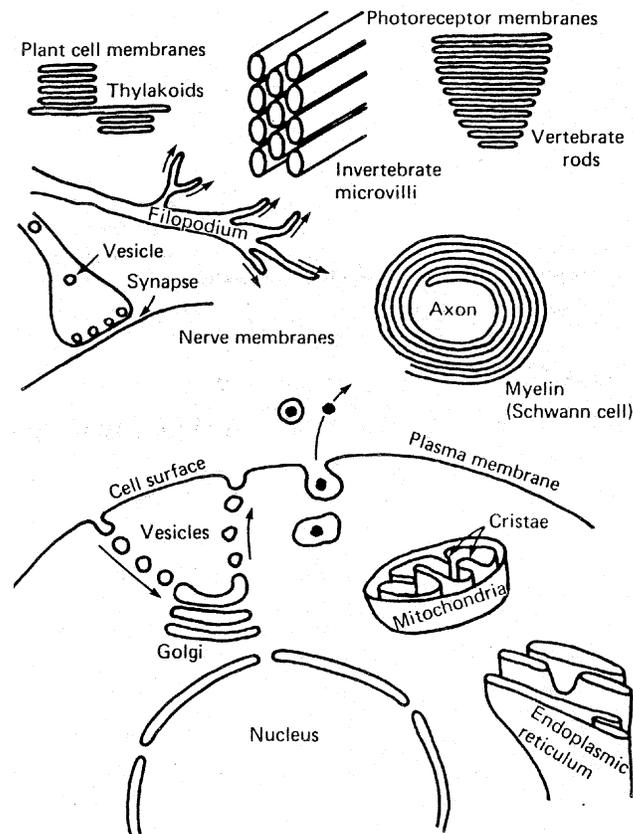


FIG. 20 – Différentes membranes biologiques (J. Israelachvili, op. cit., p. 386).

trouvent à l'intérieur. Cette dissymétrie de composition est associée à une dissymétrie de fluidité, -les chaînes paraffiniques de la couche externe sont plus saturées et moins fluides que celle de la couche interne- et à une dissymétrie de charges électriques, les phosphatidylcholines et les glycolipides sont électriquement neutres, au moins globalement, tandis que les phosphatidylserines sont chargées négativement (figure 21). Cette dissymétrie de répartition en lipides s'accompagne également d'une dissymétrie dans le sens d'orientation des protéines, qui est toujours bien défini et déterminé en partie par des chaînes d'oligosaccharides que portent presque toujours les protéines membranaires et qui sont fixées sur elles sur la face interne du reticulum endoplasmique lors de leur synthèse. Ce sens d'orientation est préservé lors de leur transport du reticulum endoplasmique aux autres membranes.

La distribution des constituants n'est pas homogène non plus le long des membranes. D'un côté, des interactions préférentielles lipide-protéine changent localement la composition en lipides. De l'autre, les protéines forment aussi des amas immobiles et localisés, soit par autoassociation (la bactériorhodopsine s'ordonne ainsi en cristaux bidimensionnels dans la membrane pourpre des halobactéries), soit par ancrage chimique à des molécules extérieures à la membrane : anticorps, polysaccharides, filaments du cytosquelette, réseaux polymériques divers. La composition locale des membranes peut aussi s'adapter à leur courbure.

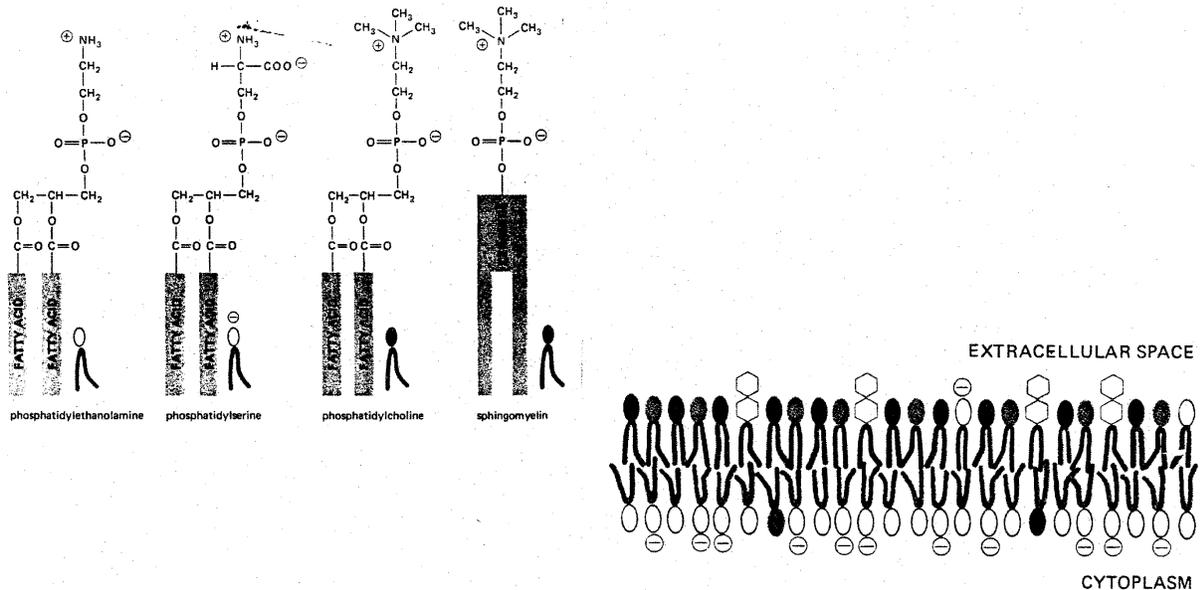


FIG. 21 – Dissymétrie de répartition des lipides dans la membrane du globule rouge humain. Les symboles sont introduits en correspondance avec la formule chimique des quatres principaux phospholipides. Les glycolipides ont des têtes polaires hexagonales (B. Alberts et al., op. cit.).

Du point de vue des lipides, les effets principaux sont relativement simples (figure 22). Il est clair que le mélange de lipides plus ou moins saturés, plus ou moins rigides (comme le cholestérol), avec une tête polaire plus ou moins large comme les cholines, les lysolécithines (lécithines à une queue) (avec dans les deux cas, $v/a_0l_c < 1$), les éthanolamines (avec $v/a_0l_c > 1$) permet de réguler la fluidité des membranes, de favoriser l'insertion des protéines et de contrôler les déformations de courbure. La plupart des effets s'interprètent directement en termes de contraintes locales (§ 4.1 et 4.2.3), d'empilement des molécules (§ 3), de courbure spontanée et de rigidité. D'autres sont plus subtils car ils dépendent du couplage entre différentes variables. On peut montrer que la rigidité d'une membrane est diminuée lorsque celle-ci a la possibilité d'ajuster sa composition en fonction des courbures qui lui sont imposées. Les effets concernant les protéines sont un peu plus complexes et c'est sur eux que nous allons nous concentrer. Toutes les questions évoquées ici ouvrent un vaste champ d'expériences tant sur les systèmes naturels que sur des systèmes modèles convenablement choisis⁷.

5.2 Interactions entre lipides et protéines

Les discussions de cette section sont inspirées des références (2), (5) et (7). La présence de protéines dans les membranes posent deux séries de problèmes physiques reliés, mais que nous discutons séparément : les problèmes posés par l'insertion d'une protéine dans une membrane, ceux relatifs aux interactions entre protéines.

⁷E. Sackmann, « *Molecular and global structure and dynamics of membranes and lipid bilayers* » Can. J. Phys. **68**, 999 (1990).

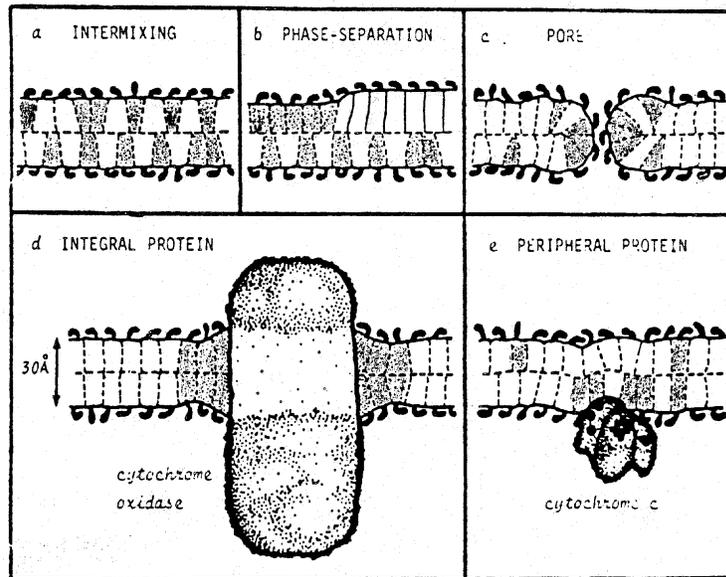


FIG. 22 – Mélanges de lipides : principaux effets (J. Israelachvili, op. cit., p. 391).

5.1.1 L'insertion d'une protéine crée des contraintes élastiques dans une membrane

Une protéine membranaire possède une ou plusieurs régions hydrophiles au contact de l'eau et une zone hydrophobe immergée dans la bicouche de lipides. Pour s'adapter à la forme de la protéine et réduire au minimum les déformations imposées par la présence de celles-ci, les molécules de lipides s'étirent ou se compriment localement (figures 22-23), la membrane se déforme ou modifie sa composition (figure 24). Il n'en reste pas moins que les contraintes mécaniques exercées par la protéine sur les lipides et par les lipides sur la protéine peuvent être importantes. C'est un bon exercice d'estimer leur ordre de grandeur et leur portée en utilisant les notions d'élasticité développées dans les paragraphes précédents.

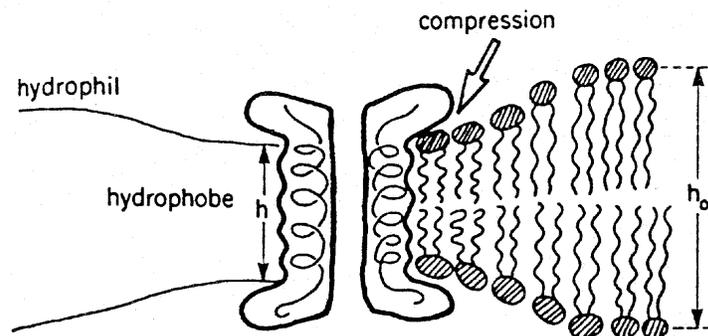


FIG. 23 – Contraintes exercées par une protéine dans une membrane de lipides (E. Sachman, op. cit., p. 1003).

Nous considérons l'exemple de la figure 23. La déformation est complexe et nécessiterait une description locale comme celle du § 4.2.3. Au voisinage de la protéine, la membrane est comprimée perpendiculairement, dilatée transversalement, l'aire de l'interface lipide-eau augmente car la compression des chaînes n'est pas uniforme ; de plus chacune des monocouches constituant la bicouche est partiellement courbée. L'énergie élastique de déformation par unité de surface d'une *monocouche* est la somme de trois termes comparables en ordre de grandeur : un terme de compression $1/2E_s\theta^2$, un terme d'énergie de surface $\gamma_0\delta S/S$ et un terme de courbure $1/2K(C_m)^2$ (cf. éq. (11) et (20)).

$\delta S/S$ est la variation relative d'aire de l'interface lipide-eau, C_m est la courbure moyenne de la monocouche, γ_0 la tension interfaciale associée à l'interface lipide-eau (cf. § 3.2 éq.(8)), E_s le module de compression de la monocouche (en mN/m) et K le coefficient de rigidité (en J) (nous négligeons les effets de courbure spontanée qui peuvent aussi intervenir).

Si $\delta h/h_0$ est la variation relative d'épaisseur de la monocouche considérée en \mathbf{r} et $\delta a/a_0$ celle de l'aire par chaîne, on a la relation $\theta(\mathbf{r}) = \delta a/a_0 = -\delta h/h_0$, par laquelle nous exprimons que la membrane est globalement incompressible, c'est-à-dire que les variations relatives d'aire compensent les variations relatives de hauteur de manière à maintenir le volume de la membrane constant.

Pour une déformation d'amplitude δh s'étendant sur une distance ξ et une aire ξ^2 , on peut montrer que la variation relative d'aire de l'interface lipide-eau est $\delta S/S \approx (\delta h/\xi)^2$ et que $C_m \approx \delta h/\xi^2$; l'ordre de grandeur de l'énergie libre totale est donc :

$$F \approx E_s \left(\frac{\delta h}{h_0} \right)^2 \xi^2 + \gamma_0 \left(\frac{\delta h}{\xi} \right)^2 \xi^2 + K \left(\frac{\delta h}{\xi^2} \right)^2 \xi^2 .$$

Il est facile de voir que comme $E_s \approx \gamma_0$ et $K \approx \gamma_0 h_0^2$ (cf. § 4.2.3), ces trois termes sont du même ordre de grandeur si ξ est de l'ordre de l'épaisseur de la membrane à l'équilibre h_0 . Les perturbations induites par une protéine dans une membrane constituée d'un seul type de lipide sont donc à courte portée, typiquement 20Å. Ce n'est plus forcément le cas lorsque la membrane est formée de deux lipides de nature différente se mélangeant relativement mal (figures 24 et 25).

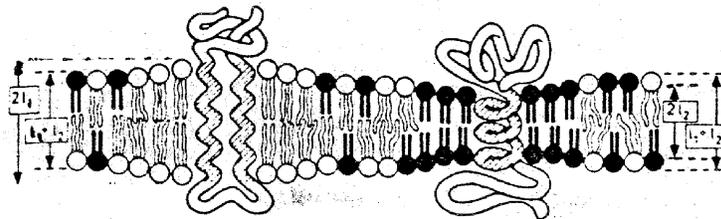


FIG. 24 – Une membrane contenant plusieurs sortes de lipides s'adapte plus facilement à l'insertion de différentes protéines.

Si l'écart relatif $\frac{\delta h}{h_0}$ entre la hauteur de la partie hydrophobe de la protéine et l'épaisseur

de la membrane est de l'ordre de 10%, la pression ou les tensions tridimensionnelles σ à la surface de la protéine sont données en ordre de grandeur par la relation $\sigma \approx \frac{\gamma_0}{h_0} \frac{\delta h}{h_0}$, où γ_0/h_0 est l'ordre de grandeur du module de compression locale de la membrane (cf. § 4.2.3), comme $\gamma_0/h_0 \approx 300$ bars, $\sigma \approx 30$ bars. Ces contraintes sont donc importantes et susceptibles d'affecter le fonctionnement d'une protéine. On a ainsi observé que le temps de vie des canaux ioniques formés par les dimères de Gramidicine (figure 10) décroissait fortement dans une membrane artificielle si la longueur des chaînes excédait 24 carbones.

5.1.2 Interactions entre protéines dans une membrane

La description des interactions entre protéines membranaires est complexe et nous devons distinguer deux types d'interactions : les interactions directes, spécifiques et non spécifiques qui existeraient même en l'absence de membrane et les interactions indirectes liées à la présence de la membrane.

Les interactions directes sont très nombreuses, attractives ou répulsives selon les cas : interactions de volume exclu, interactions électrostatiques, forces de van der Waals, forces de solvatation ou interactions spécifiques entre sites particuliers des protéines. Les interactions indirectes, elles, sont toujours attractives entre protéines identiques et ont un même mécanisme en commun : celui par lequel une contrainte quelconque créée par une protéine est relaxée si une seconde protéine vient se mettre au voisinage de la première. Ces contraintes peuvent être associées à des compressions ou des dilatations locales, à des variations de composition en lipides ou à des déformations de courbure de la membrane. La figure 25 illustre le phénomène dans le cas de deux protéines (a) et (b) immergées dans une membrane constituée d'un mélange de deux lipides différents A et B. Nous supposons qu'une protéine (a) adsorbe préférentiellement le lipide A et que les protéines (b) préfèrent s'entourer de lipides B. Il en résulte une interaction attractive entre deux protéines (a)-(a) ainsi qu'entre deux protéines (b)-(b) et une interaction répulsive entre les protéines (a) et (b). Ces interactions sont d'autant plus fortes et à plus longue portée que le mélange de lipides A-B est près d'un point de séparation de phase, ce qui facilite les ségrégations locales des molécules A et B.

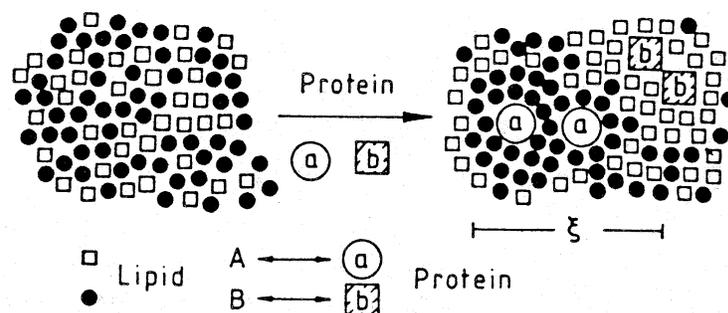


FIG. 25 – Interactions à longue portée entre protéines dans une membrane contenant deux sortes de lipides et deux sortes de protéines.

Il est possible de rendre compte quantitativement de ce type d'effet par un modèle relativement simple de membrane mixte lipide-protéine dans le cas où la solution bidimensionnelle de protéines est diluée (5). Le modèle est généralisable à des situations plus compliquées.

5.1.3 Un modèle d'interactions indirectes entre protéines membranaires

Nous appelons c_s la concentration de lipides dans la membrane et c_p celles des protéines. Par définition, $c_s = N_s/S$ et $c_p = N_p/S$, N_s et N_p étant respectivement les nombres totaux de molécules de lipides et de protéines dans la membrane d'aire S . La concentration en protéines étant petite, nous développons l'énergie libre f d'une unité de surface de membrane plane en puissance de c_p :

$$f = f_s(c_s) + E(c_s)c_p + k_B T B(c_s)c_p^2. \quad (40)$$

Le premier terme est simplement l'énergie libre par unité de surface de la membrane de lipides en l'absence de protéines, f_s . Le second terme, proportionnel au nombre total de protéines, décrit l'adsorption de protéines isolées, il dépend des interactions lipide-protéine et des effets d'insertion discutés précédemment. $E(c_s)$ est l'énergie d'insertion d'une protéine dans la bi-couche de lipides (négative si l'adsorption d'une protéine est thermodynamiquement favorable). Le dernier terme décrit les interactions *directes* entre protéines, $B(c_s)$ étant le second coefficient du viriel associé à ces interactions.

Nous négligeons de prendre en compte la description des degrés de libertés de translation des protéines qui introduirait un terme $k_B T c_p \ln c_p$. Cela ne change pas les effets et simplifie les calculs. Si le produit $B(c_s)c_p$ est grand devant 1 en valeur absolue, le terme d'entropie de translation est effectivement négligeable. Dans cette approximation, une séparation de phase protéine-lipide se produit dès que $B(c_s)$ est négatif.

Pour rendre compte de l'existence des interactions indirectes et évaluer leur effets, il faut nous rappeler qu'en l'absence de contraintes extérieures, une membrane ajuste sa concentration en lipides pour réaliser un état de tension interfaciale nulle, $\gamma(c_s, c_p) = 0$. Les variables c_s et c_p ne sont donc pas indépendantes. En exprimant c_s en fonction de c_p et en remplaçant dans l'expression de f , de nouvelles contributions vont apparaître dans l'expression du second coefficient du viriel *total* des protéines.

Il nous faut pour cela calculer l'expression de la tension interfaciale de la membrane. Cette tension est définie par la relation mainte fois rencontrée :

$$\gamma = \left(\frac{\partial F}{\partial S} \right)_{N_s},$$

où F est l'énergie libre *totale* de la membrane de lipides. $F = S f(c_s, c_p) = S f\left(\frac{N_s}{S}, \frac{N_p}{S}\right)$. On en déduit :

$$\gamma = f(c_s, c_p) + S \frac{\partial f}{\partial c_s} \left(\frac{\partial c_s}{\partial S} \right)_{N_s} + S \frac{\partial f}{\partial c_p} \left(\frac{\partial c_p}{\partial S} \right)_{N_p}.$$

Comme $S \left(\frac{\partial c_s}{\partial S} \right)_{N_s} = -\frac{N_s}{S} = -c_s$, il vient :

$$\gamma = f(c_s, c_p) - c_s \frac{\partial f}{\partial c_s} - c_p \frac{\partial f}{\partial c_p}. \quad (41)$$

La condition $\gamma = 0$ nous donne la relation cherchée entre c_s et c_p . On peut l'exprimer sous une forme relativement générale quand c_p est petit. Dans ce cas en effet, la concentration c_s et l'aire par chaîne $a = c_s^{-1}$ diffèrent peu de leurs valeurs c_s^0 et a_0 dans la membrane pure. Autrement dit, la différence $\Delta = c_s - c_s^0$ est petite. Nous pouvons donc développer l'énergie libre (40) et l'équation (41) en puissance de Δ , sachant que le paramètre c_s^0 est déterminé par l'équation :

$$\gamma(c_s, c_p = 0) = \left(\frac{\partial F(c_s^0, c_p = 0)}{\partial S} \right)_{N_s} = f_s(c_s^0) - c_s^0 \frac{df_s}{dc_s} = 0.$$

Posons $f = f_s(c_s) + f_p(c_s, c_p)$ et développons chaque terme au voisinage de $c_s = c_s^0$ et $c_p = 0$. Nous obtenons :

$$\begin{aligned} f_s(c_s) &= f_s(c_s^0) + \Delta f'_s(c_s^0) + \frac{\Delta^2}{2} f''_s(c_s^0) \\ f_p(c_s, c_p) &= E(c_s^0) c_p + k_B T B(c_s^0) c_p^2 + E'(c_s^0) \Delta c_p. \end{aligned}$$

Les « prime » dénotent une dérivation par rapport à la variable indiquée.

Finalement la tension interfaciale s'exprime de la façon suivante :

$$\gamma = f_s(c_s^0) - c_s^0 \frac{df_s}{dc_s} - f''_s(c_s^0) c_s^0 \Delta - E'(c_s^0) c_s^0 c_p.$$

Comme en l'absence de protéines on a aussi $\gamma = f_s(c_s^0) - c_s^0 \frac{df_s}{dc_s}(c_s^0) = 0$, nous trouvons que Δ et c_p sont, comme il se doit, proportionnels :

$$\Delta = c_s - c_s^0 = -\frac{E'(c_s^0)}{f''_s(c_s^0)} c_p. \quad (42)$$

En exprimant maintenant l'énergie libre en fonction de la seule variable c_p , nous obtenons le résultat suivant :

$$f = f_s(c_s^0) + E_1(c_s^0) c_p + k_B T B_1(c_s^0) c_p^2 \quad (43)$$

avec :

$$\begin{aligned} E_1(c_s^0) &= E(c_s^0) - \frac{E'(c_s^0) f'(c_s^0)}{f''_s(c_s^0)} \\ B_1(c_s^0) &= B(c_s^0) - \frac{(E'(c_s^0))^2}{k_B T f''_s(c_s^0)}. \end{aligned} \quad (44)$$

$B_1(c_s^0)$ est le second coefficient du viriel total des protéines, incluant les contributions des interactions indirectes. $f''_s(c_s^0)$ est positif pour des raisons de stabilité thermodynamique ($f''_s(c_s^0)$

est proportionnel à la compressibilité bidimensionnelle de la membrane de lipides, inverse du module de compression). $B_1(c_s^0)$ est donc toujours inférieur à $B(c_s^0)$. Nous démontrons le résultat annoncé que les interactions indirectes sont toujours *attractives* et peuvent éventuellement induire une agrégation des protéines. La portée de ces interactions indirectes est l'extension spatiale des fluctuations de concentration autour des protéines, elle est petite pour une membrane de lipides pure comme nous l'avons vu plus haut.

5.1.4 Interactions attractives de protéines dans une membrane courbée

Nous généralisons le modèle du paragraphe précédent au cas d'une membrane courbée dissymétrique. L'énergie libre de l'unité de surface d'une membrane courbée contient maintenant un terme élastique :

$$f = f_s(c_s^0) + E_1(c_s^0)c_p + k_B T B_1(c_s^0)c_p^2 + \frac{1}{2}K(c_p)C^2 - K(c_p)C_0(c_p)C. \quad (45)$$

C est la courbure moyenne de la membrane, $C_0(c_p)$ sa courbure spontanée dépendant en général de la concentration en protéines, de même que le coefficient de rigidité K . L'effet direct des protéines est plutôt d'augmenter la rigidité de la bicouche, car les protéines sont grosses et peu déformables. Mais il existe un effet indirect qui tend au contraire à diminuer K .

Supposons par exemple que $C_0(c_p)$ soit positive et croisse avec c_p . Dans ce cas les protéines se localisent préférentiellement dans les zones de courbure positive ce qui a tendance à accroître encore la courbure de la membrane. En minimisant l'énergie libre à déformation donnée et en laissant la concentration en protéines s'ajuster localement à la courbure, nous trouvons que la rigidité effective K_{eff} de la membrane est inférieure à sa rigidité nominale K , l'effet étant d'autant plus grand que B_1 est petit :

$$K_{\text{eff}} = K(c_p) \left(1 - \frac{C_0'(c_p)^2 K(c_p)}{2k_B T B_1(c_s^0)} \right). \quad (46)$$

Si B_1 est petit en restant positif, c'est-à-dire si les protéines s'attirent partiellement, l'effet peut être important. On peut même imaginer pour B_1 tendant vers zéro une instabilité de courbure associée à la séparation de phase des protéines.

Il est intéressant d'aborder le problème du couplage entre courbure et répartition des protéines d'un autre point de vue, en considérant que la membrane ajuste sa courbure à répartition donnée de protéines. La conclusion est alors que les déformations de courbure induisent une attraction indirecte supplémentaire entre les protéines.

En minimisant l'équation (45) par rapport à C , c_p étant fixé, nous trouvons que la courbure C s'ajuste en tout point à la valeur de la courbure spontanée $C_0(c_p)$, ce qui bien sûr n'est pas possible partout dans une membrane fermée à volume enclos et surface constants. Ce point mériterait de plus amples discussions et imposerait de décrire plus précisément la répartition spatiale des protéines.

Si c_p est petit et si la membrane est symétrique en l'absence de protéines, $C_0(c_p)$ est en première approximation proportionnel à c_p . Nous écrivons $C_0(c_p) = \lambda c_p$ et $K(c_p) = K$, λ étant un paramètre positif ou négatif qui a la dimension d'une longueur. En fixant la courbure à sa valeur spontanée $C_0(c_p)$ dans l'expression (45), nous exprimons l'énergie libre uniquement en fonction de la concentration en protéines :

$$f = f_s(c_s^0) + E(c_s^0)c_p + k_B T B_2(c_s^0)c_p^2 \quad (47)$$

avec :

$$B_2(c_s^0) = B_1(c_s^0) - \frac{\lambda^2 K}{2k_B T} \quad (48)$$

Nous notons là encore que B_2 est inférieur à B_1 . L'attraction des protéines dans les régions courbées de la membrane est d'autant plus grande que le paramètre de dissymétrie des protéines λ est grand. Si λ est suffisamment grand, on s'attend même à une séparation de phase et à une aggrégation des protéines dans les régions à courbure positive si λ est positif ou à courbure négative si λ est négatif.

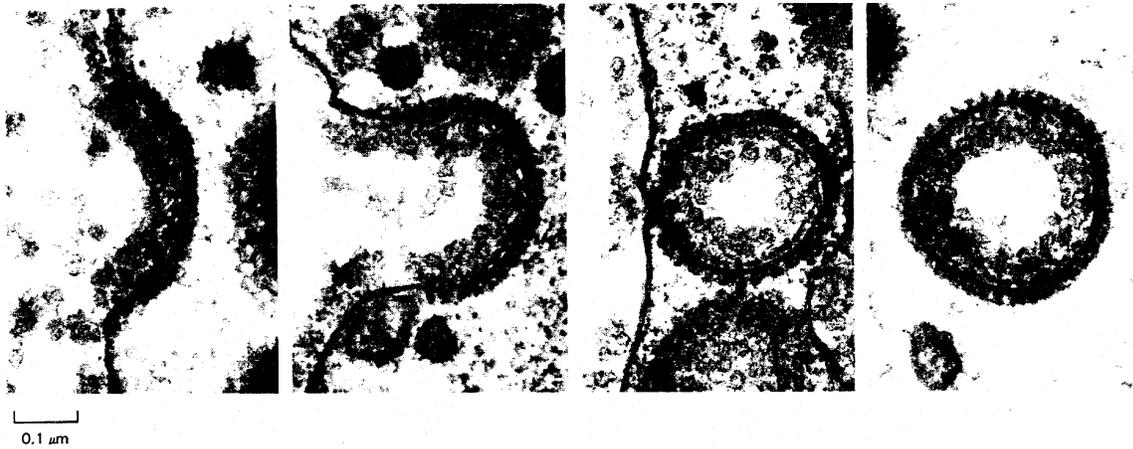


FIG. 26 – Les étapes successives de la formation d'une vésicule recouverte dans la membrane plasmique d'un ovocyte de poulet. La dépression de la membrane dans la photo à gauche est un puits recouvert. La zone sombre du côté convexe de l'invagination est la couche de clathrine (M. Bretscher, *Pour la Science*, décembre 1985, p. 66).

Ce phénomène d'aggrégation de protéines dans les régions courbées des membranes cellulaires est relativement fréquent et le mécanisme d'attraction induite par la courbure en donne peut-être une explication simple. L'exemple le mieux connu est la formation de « puits recouverts » et de « vésicules recouvertes » lors de certains processus d'endocytose (figure 26). La membrane des puits et vésicules recouvertes contient des molécules de clathrines (une protéine fibreuse de masse 180 000 Dalton) couplées à des polypeptides de plus petite taille, qui se sont assemblées spontanément sur la face cytoplasmique de la membrane et l'entourent d'une enveloppe polyédrique régulière représentée sur la figure 27.

Il est possible de reproduire la formation d'invaginations stables et permanentes avec des membranes artificielles ; la figure 28 en donne un exemple spectaculaire. La polymérisation de

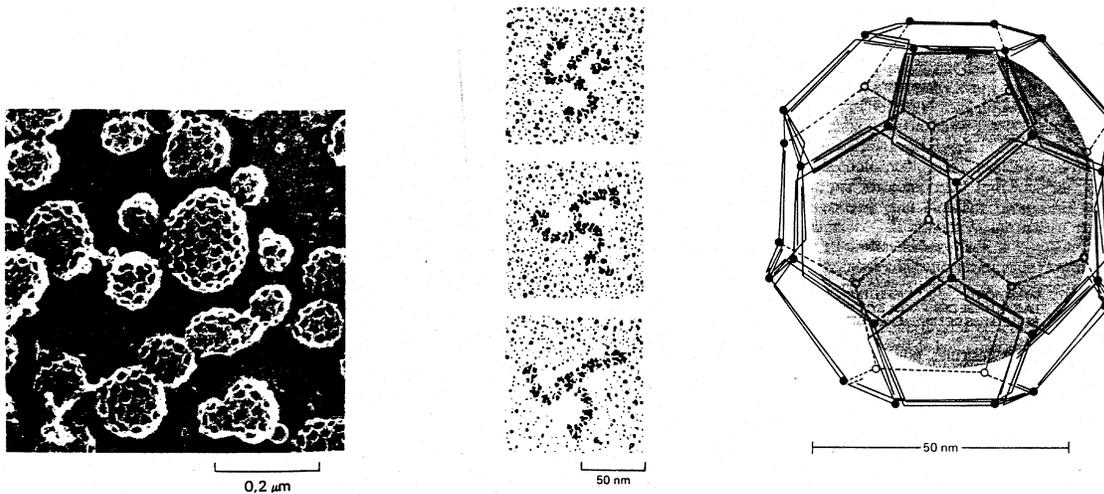


FIG. 27 – Structure de l’enveloppe de clathrine d’une vésicule recouverte. Cette structure régulière est due à la formation d’un complexe protéique à trois branches (le « triskélon » constitué de trois molécules de clathrine et de trois petites chaînes polypeptidiques) qui s’assemble en réseau à mailles hexagonales et pentagonales.

macrolipides incorporés dans la bicouche d’une vésicule géante de lécithine creuse irréversiblement une partie de la membrane et aboutit à la formation d’une poche ressemblant beaucoup à un puits recouvert. Pour interpréter cette observation, il faut admettre que des amas de lipides polymérisés se rassemblent dans les zones concaves de la membrane selon le mécanisme discuté précédemment.

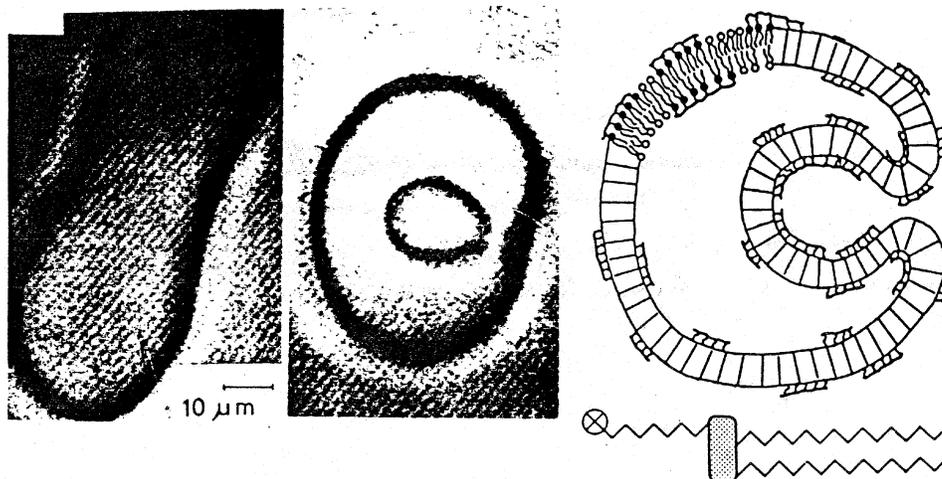
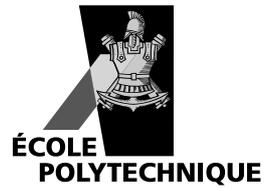


FIG. 28 – Stabilisation d’une invagination dans une vésicule contenant des lipides partiellement polymérisés. Photo de gauche, vésicule avant polymérisation, photo de droite, après polymérisation. Les amas de lipides polymérisés ont plutôt tendance à se regrouper dans les régions concaves de la membrane (E. Sackmann, ref. 7).



ÉDITION 2007

Achévé d'imprimer le 12 janvier 2007 sur les presses
du Centre Poly-Média de l'École Polytechnique.



Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2007
N° ISBN 978 – 2 – 7302 – 1395 – 0

IMPRIMÉ EN FRANCE