

Élasticité de l'ADN

Tutoring de thermodynamique statistique

La vie dépend de la capacité des cellules à stocker, réparer et traduire les instructions génétiques nécessaires pour fabriquer et maintenir les organismes vivants. Cette information héréditaire est transmise d'une cellule à ses cellules filles au moment de la division cellulaire. Ces instructions sont stockées dans chaque cellule vivante sous forme de gènes – éléments contenant l'information qui détermine les caractéristiques d'une espèce dans son ensemble et des individus qui la composent. Dès les années 1940, le rôle de l'*acide désoxyribonucléique* (ADN) comme porteur de cette information a été mis en évidence. Dans sa forme la plus courante (ADN B), l'ADN est constituée de deux longues chaînes polynucléotidiques faites de quatre types nucléotides. Les chaînes sont constituées d'un squelette de sucre-phosphate d'où partent les bases (A pour *adénine*, T pour *thymine*, G pour *guanine*, C pour *cytosine*). Chacune de ces chaînes est appelée chaîne d'ADN ou brin d'ADN. Les deux chaînes sont maintenues entre elles par des liaisons hydrogènes qui appariant les bases deux à deux. C'est l'ordre de succession des bases qui code la patrimoine génétique. Les paires de base étant associées deux à deux, l'ouverture de l'hélice d'ADN permet sa réplication, la reconnaissance... La possibilité pour l'ADN de se plier, de se recroqueviller ou de servir de moule durant la transcription ou la réplication dépend en particulier des propriétés mécaniques de l'ADN.

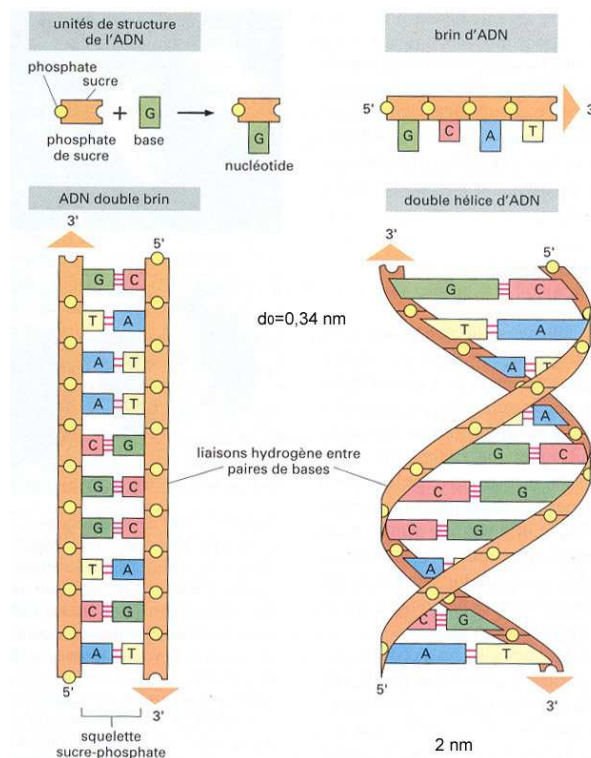


Figure 1 : Molécule d'ADN. La distance entre deux paires de bases est $d_0 = 0,34 \text{ nm}$ et la périodicité de la double hélice de $3,4 \text{ nm}$. Le diamètre de la molécule est de 2 nm .

Les êtres humains pratiquent des expériences avec l'ADN, sans pour autant le remarquer, depuis des milliers d'années. Les variétés contemporaines de roses de jardin, par exemple, sont le produit de siècles de croisements sélectifs entre espèces sauvages de roses. Néanmoins, ce n'est que très récemment que les techniques

expérimentales ont permis aux physiciens de manipuler des molécules d'ADN uniques. Plus précisément, une des caractéristiques que les physiciens se sont attachés à mesurer est la courbe de force vs déformation d'une molécule d'ADN. En effet, de tels mesures pourraient permettre ; (i) de caractériser les mécanismes moléculaires responsables de la réponse élastique de molécules, (ii) de tester plus précisément les théories de l'élasticité des polymères avec des molécules de composition chimique de taille et de composition fortement variables et (iii) d'améliorer en conséquence les modèles théoriques liés à ces problèmes comme l'électrophorèse sur gel, le dichroïsme linéaire et de répartition des charges sur ces polymères.

1. Expliquer brièvement les techniques de mesures d'élongation de l'ADN données dans les articles cités en référence.

Smith et al. (Smith 1992) ont mesuré la force F qu'il faut appliquer à une molécule d'ADN du bactériophage λ (un virus) qui possède $M_0 = 97\,000$ paires de bases pour l'étirer d'une quantité $\langle x \rangle$. La courbe obtenue expérimentalement est reproduite ci-dessous. Cette courbe est obtenue à température ambiante $T = 300\text{ K}$, en solution aqueuse tamponnée (5 mM $\text{Na}_2\text{H}_3\text{PO}_4$, pH 8,3).

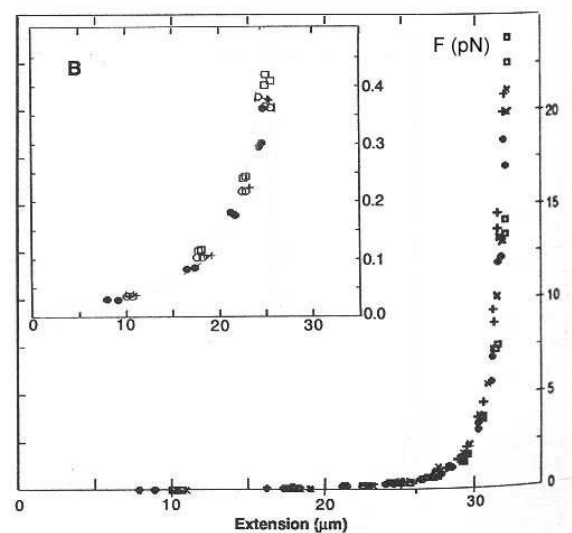


Figure 2 : force en fonction de l'extension. L'insert est un zoom des petites forces.

2. Commenter cette courbe.

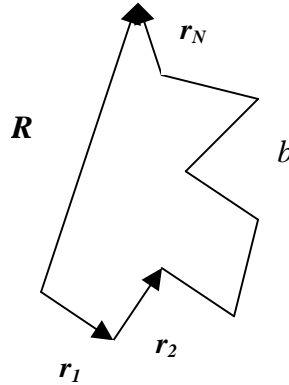
1. Modèle de la chaîne jointive libre

1. Déterminer la longueur au repos l_0 de cette molécule d'ADN à partir de la figure ci-dessous et à partir du nombre de paires de base de la molécule utilisée. Commentez.

Un premier moyen de modéliser l'ADN est celui utilisé pour les polymères. On représente l'ADN comme une molécule flexible. La molécule est représentée par une suite de N bâtonnets rigides de longueur b et d'orientation aléatoire. Le $i^{\text{ème}}$ segment est repéré par le vecteur \vec{r}_i :

$$\vec{r}_i = \vec{R}_i - \vec{R}_{i-1}$$

où les vecteurs \vec{R}_{i-1} et \vec{R}_i repèrent les extrémités du segment i . On note $\vec{R} = \vec{R}_N - \vec{R}_0$ le vecteur joignant les deux extrémités de ma chaîne.



2. Au repos, on suppose que l'orientation des segments de la chaîne est aléatoire. En déduire $\langle \vec{R} \rangle$ et $\langle \vec{R}^2 \rangle$.
3. Pour N très grand, exprimer la distribution de probabilité d'orientation et d'élongation $\Phi(\mathbf{R}, N)$ du vecteur bout à bout.
4. On soumet maintenant les deux extrémités de l'ADN à une force de traction F (plus précisément, on exerce une force de constante $\vec{F} = F\vec{k}$ sur l'extrémité \vec{R}_N et une force $-\vec{F}$ sur l'extrémité \vec{R}_0).
 - a. Montrer que chaque segment est soumis de la part de ses voisins à deux forces \vec{F} et $-\vec{F}$ qui tendent à aligner chaque segment colinéairement à \vec{F} .
 - b. En déduire, dans ce champ de force, l'énergie potentielle de chaque segment de la chaîne.
 - c. Définir et calculer une fonction de partition $Z(\vec{F}, N, T)$ pour la chaîne soumise à cette contrainte.
 - d. Calculer l'équation d'état à partir de la relation :

$$L = -\frac{\partial G}{\partial F}$$

où L est l'allongement et $G = -k_B T \ln Z$. On exprimera en particulier le résultat en fonction de la fonction de Langevin $\mathcal{L}(x)$ et de la longueur l_0 .

- e. Montrer que si la force est suffisamment faible, elle devient proportionnelle à la l'élongation de la molécule (loi de Hooke). Exprimer la raideur de la molécule k en fonction de k_B , T , b et l_0 . Déduire de la courbe expérimentale la valeur de b par linéarisation des mesures aux petites forces. Comparer cette valeur à d_0 . Qu'en pensez-vous ?
- f. Que prévoit se modèle pour les grandes forces ? Qu'en pensez-vous au regard de la courbe expérimentale.

- g. La molécule d'ADN a en commun avec les polymères d'avoir une raideur d'origine purement entropique. En particulier, la raideur de la chaîne de polymère croît avec la température. Comment mettre ceci en évidence avec un trousseau de clés, un sèche-cheveux et un caoutchouc ?

2. ADN soumis à des grandes tractions

P. Cluzel *et al.* (Cluzel 1996) ont étudié des molécules d'ADN soumises à des forces de traction plus importantes. La figure suivante représente l'évolution d'une molécule d'ADN placée dans une solution tamponnée en phosphate (100 mM ; 80 nM Na^+ ; 0,01 % Tween). On reporte la force appliquée en fonction de l'élongation de la molécule divisée par la longueur de la molécule étendue : l/l_0 .

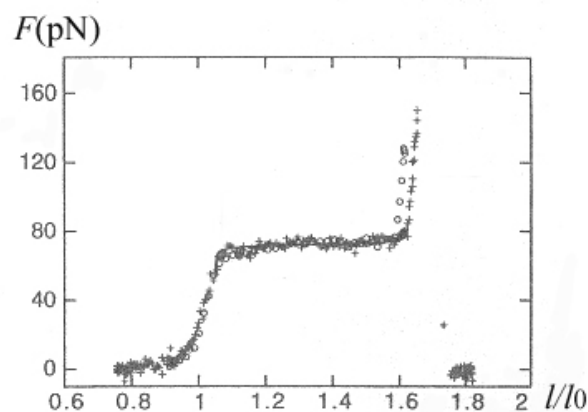


Figure 3 : force (pN) en fonction de la longueur relative de la molécule d'ADN soumise à des forces importantes.

1. Pour $F \sim 70$ pN, on observe un palier sur la courbe. En utilisant une analogie avec d'autres phénomènes physiques proposer une origine possible pour ce phénomène.
2. On considère généralement que cette transition de comportement correspond à une transition entre une forme B de l'ADN, standard et la forme S de l'ADN, c'est-à-dire la forme étirée. On peut rendre compte de cette transition grâce au modèle suivant : la chaîne d'ADN peut être représentée par une suite de segments qui peuvent être soit dans un état B de longueur l_1 , soit dans un état S de longueur l_2 . On note ΔE la différence d'énergie entre ces deux états. On note ω l'énergie d'interaction entre deux proches voisins s'ils ne sont pas dans le même état.

Calculer $F(\Delta l, \Delta E, \omega, N, l_1, l_2, T)$.

Tracer l'allure de cette fonction pour $\omega = -17$ kJ/mol, $l_2 - l_1 = 2$ Å et $\Delta E = 8,5$ kJ/mol/paire de base.

3. Pour $l/l_0 > 1,8$, on observe expérimentalement, $F \sim 0$ et les molécules d'ADN étirées jusqu'à cette valeur extrême ne peuvent plus subir d'élongation. Justifier l'ordre de grandeur de cette valeur d'élongation.

Références

- S. B. Smith, L. Finzi, C. Bustamante, *Science* **258**, 1122 (1992).
- C. Bustamante, J. F. Marko, E. D. Siggia, S. Smith, *Science* **265**, 1599 (1994).
- S. B. Smith, Y. Cui, C. Bustamante, *Science* **271**, 795 (1996).
- P. Cluzel, A. Lebrun, C. Heller, R. Lavery, J.-L. Viovy, D. Chatenay, F. Caron, *Science* **271**, 792 (1996).
- T. Strick, J.-F. Allemand, D. Bensimon, V. Croquette, *Science* **271**, 1835 (1996).
- J.-F. Allemand, A. Bensimon, D. Bensimon, F. Caron, D. Chatenay, P. Cluzel, V. Croquette, C. Heller, R. Lavery, A. Lebrun, T. Strick, J.-L. Viovy, *Pour la Science* **224**, 76 (1996).
- A. Sarkar, J.-F. Léger, D. Chatenay, J.-F. Marko, *Phys. Rev. E*, **63**, 051903 (2001).