

Didier Lairez
Laboratoire Léon Brillouin
CEA-Saclay

De la physique des polymères vers des problèmes d'intérêt biologique

Manuscrit en vue de l'obtention de l'habilitation à diriger les recherches.

5 avril 2005

Université Paris-sud XI

Sommaire

Présentation générale	3
1 Transition sol-gel	5
1.1 Introduction	5
1.2 Propriétés statiques	6
1.2.1 Polymères en solution, loi d'échelle et diffusion de rayonnement	6
1.2.2 Polymères branchés près du seuil de gélification	7
1.2.3 Relation d'hyperéchelle	8
1.2.4 Aspect expérimental	9
1.3 Propriétés dynamiques	11
1.3.1 Lois d'échelle pour les propriétés rhéologiques	11
1.3.2 Résultats expérimentaux	12
1.4 Perspectives	14
2 Dynamique des polymères linéaires	17
2.1 Introduction	17
2.2 Lois d'échelle pour les propriétés statiques	18
2.3 Propriétés dynamiques et enchevêtrements	19
2.3.1 Modèle de Zimm	19
2.3.2 Modèle de Rouse	20
2.3.3 Modèle de reptation	20
2.3.4 Résultats expérimentaux en solution semi-diluée	21
2.4 Effet de la température et point θ	24
2.4.1 Diffusion quasi-élastique à θ : comportement théorique	26
2.4.2 Diffusion quasi-élastique à θ : résultats expérimentaux	27
2.5 Perspectives	28
3 Polymères associatifs	31
3.1 Introduction	31
3.2 Propriétés statiques de bi et tri-séquencés en solution diluée	32
3.2.1 Formation de micelles sphériques	32
3.2.2 Agrégation de copolymères triséquencés téléchéliques	33
3.2.3 Résultats expérimentaux	34
3.3 Des propriétés dynamiques exotiques	35
3.3.1 Biséquencés en solvant peu sélectif : une analogie avec les polymères vivants	35

3.3.2	Triséquencés en semi-diluée : une structure cristalline mais une dynamique de liquide	37
3.4	Perspectives	39
4	Bio-physique statistique et mésoscopique	41
4.1	Physique mésoscopique de l'invasion cellulaire	42
4.1.1	Quelques résultats	43
4.1.2	Perspectives	45
4.2	Repliement séquentiel des protéines assisté par translocation	47
4.2.1	Un exemple de mauvais repliement : la fibronectine.	48
4.2.2	Repliement et translocation	49
	Liste de publications	51
	Thèse	53
	Articles publiés dans des revues à parution régulière et comité de lecture . .	53
	Articles de revue ou de vulgarisation	55
	Encadrement	57
	Etudiants stagiaires	57
	Etudiants doctorants	58

Préambule

Ce manuscrit fait le bilan de quinze ans de recherches sur différents sujets de physique des polymères qui se sont dès 1994 peu à peu orientés vers des problèmes d'intérêt biologique. Lorsque l'on tente de faire avancer parallèlement plusieurs sujets, qui par ailleurs ont été choisis parce qu'ils étaient suffisamment différents les uns des autres et donc plus stimulants, il se pose le problème de trouver un fil conducteur qui permette une présentation unifiée. Un premier fil très pragmatique pourrait être celui des techniques expérimentales utilisées. Ces techniques seraient ici, d'une part la diffusion de rayonnement et d'autre part la rhéologie, qui permettent d'accéder de façon complémentaire aux propriétés statiques et dynamiques des macromolécules. La maîtrise d'une technique expérimentale demande beaucoup de temps et on conçoit, qu'une fois acquise, elle guide légitimement l'expérimentateur vers des études qui lui sont adaptées. Même si cet aspect joue un rôle indéniable, il est peu satisfaisant et je préfère essayer de dégager un autre lien entre les différentes parties du travail présenté ici. Ce fil conducteur pourrait être celui de la dynamique des réseaux de polymères.

Le manuscrit contient quatre chapitres. Le premier concerne la transition sol-gel, que l'on observe lorsque de petites molécules se lient entre-elles pour former un agrégat macroscopique : le gel. Près du seuil de gélification, le gel est un réseau dont la structure irrégulière est fractale en dessous d'une certaine longueur qui diminue lorsque l'on s'écarte du seuil. Le second chapitre concerne les solutions semi-diluées de polymères linéaires qui forment un réseau transitoire dû aux enchevêtrements des chaînes. Le troisième chapitre concerne les polymères associatifs. En solution semi-diluée, ce type de polymère s'organise en réseau macro-cristallin dont les noeuds sont des micelles constituées d'un grand nombre de chaînes. Pour chacune de ces études, la complémentarité des techniques utilisées a permis une approche partant des propriétés statiques (structurales, thermodynamiques) appréhendées par diffusion de la lumière ou diffusion de neutrons aux petits angles, pour aller vers les propriétés dynamiques liées aux fluctuations thermiques (diffusion quasi-élastique de la lumière ou des neutrons) ou gouvernant la réponse du système à une sollicitation mécanique (rhéologie). Dans le cas de la gélification ou des solutions semi-diluées, les propriétés d'autosimilarité des systèmes étudiés permettent une analogie avec les phénomènes critiques. Mon approche a consisté à vérifier expérimentalement certains des comportements universels prévus par les théories d'échelles qui découlent de cette analogie. Par contre en ce qui concerne les polymères associatifs, cette approche est plus délicate tant la variété des systèmes de cette catégorie est grande. Même dans les cas les plus simples, les comportements observés résultent finalement d'une balance subtile entre des effets contraires du même ordre de grandeur. Les particularités du système étudié sont alors importantes et la confrontation avec les théories d'échelle plus difficile.

Le quatrième chapitre du manuscrit concerne l'apport de cette culture acquise en physique des polymères, physique statistique, physique de l'état condensé à l'étude de

problèmes biologiques. En effet, de nombreux processus biologiques impliquent des phénomènes ou des objets physiques faisant intervenir des échelles macro- ou supra-moléculaires. Ce sont par exemple : la dynamique de l'ADN, le repliement des protéines ou la dégradation enzymatique d'un gel impliquée dans l'invasion cellulaire. Souvent, des propriétés d'invariance d'échelle sont à soupçonner. Face à ces problèmes et à la grande complexité et diversité des systèmes biologiques, l'intérêt d'une approche de physicien est de tenter de dégager d'éventuelles lois de comportements génériques. Le dernier chapitre du manuscrit concerne cette activité actuelle que je qualifie de "Biophysique statistique et mésoscopique". On y verra que les acquis des parties précédentes sont largement utilisés. Des premiers résultats concernant l'invasion cellulaire et le repliement des protéines de haute masse moléculaire sont exposés ainsi que les projets de développement de ces deux thématiques.

D'un point de vue pratique pour le lecteur, les trois premiers chapitres du manuscrit sont organisés de la façon suivante. Une introduction présente de façon générale le sujet et en quelques lignes la contribution que j'ai pu y apporter. Puis une partie théorique est brièvement exposée pour permettre d'évaluer plus facilement la pertinence des résultats expérimentaux obtenus, dont seulement les grandes lignes sont ensuite exposées. Finalement certaines perspectives du sujet sont envisagées, elles ne sont en rien exhaustives mais représentent plutôt un point de vue personnel sur l'orientation qu'aurait pu prendre mes travaux si je les avais poursuivis sur ce sujet. En annexe du manuscrit sont regroupées une sélection des publications correspondants à chacune des parties.

Chapitre 1

Transition sol-gel

1.1 Introduction

Les gels sont des réseaux macromoléculaires. La compréhension de leur structure et de leurs propriétés nécessite celle de leur processus de formation. Ces processus dépendent de la connexion aléatoire de molécules (monomères) susceptibles de se lier à au moins trois de leurs voisines. La population des molécules résultantes est soluble (d'où le terme de sol) jusqu'à l'apparition d'une molécule de taille infinie : le gel. Les applications multiples du matériau final, expliquent que l'étude de la transition sol-gel soit un sujet ancien. Toutefois d'un point de vue fondamental, l'étude de la gélification en tant que phénomène critique est toujours d'actualité.

La gélification n'est pas une transition thermodynamique, mais une transition critique de connectivité. Pour beaucoup de processus physiques, chimiques ou biologiques, l'association de molécules élémentaires séparées initialement les unes des autres conduit à la formation d'amas de grandes tailles, puis à celle de phases macroscopiques. La gélification en est un exemple. Le terme s'applique à des systèmes différents du point de vue de la chimie ou des liaisons qui unissent les molécules élémentaires les unes aux autres, d'où l'intérêt de dégager des classes d'universalité regroupant chacune tous les phénomènes de croissance et d'agrégation qui relèvent d'un même modèle fondamental, indépendamment des règles locales qui régissent la connectivité.

Près du seuil de gélification, beaucoup de grandeurs mesurables ont un comportement en loi de puissance lorsqu'elles sont exprimées en fonction de l'écart au seuil ou l'une en fonction de l'autre. C'est le cas des grandeurs qui permettent de décrire la population des amas présents (propriétés statiques) mais aussi de celles qui décrivent leurs mouvements (propriétés dynamiques). Chacune de ces lois de comportement introduit donc un exposant différent. La réussite de la physique des phénomènes critiques est d'avoir montré l'existence d'un certain nombre de lois, reliant les exposants entre eux et réduisant le nombre d'exposants indépendants à trois. Ces lois sont dites lois d'échelle et permettent, lorsque trois exposants ont pu être mesurés, d'établir la classe d'universalité à laquelle appartient le système étudié. Ces lois d'échelle reflètent l'auto-similarité de chaque amas pris individuellement mais aussi celle de la population dans son ensemble. Du point de vue de l'expérimentateur, elles sont très importantes car elles se manifestent concrètement par l'existence de variables réduites qui conduisent pour une grandeur mesurable donnée à une loi de comportement universelle, indépendante de l'écart au seuil ou du système considéré. Ces deux aspects, relation entre les

exposants et comportement universel, sont liés et donc souvent employés de façon synonyme.

En 1976, l'idée que la gélification relève du modèle de percolation¹ a beaucoup motivé les expérimentateurs. Ce modèle prévoit un comportement universel du type loi d'échelle pour certaines grandeurs, mais également les valeurs des exposants gouvernant leur comportement. Expérimentalement, l'étude de la gélification en tant que phénomène critique est délicate. Cela est dû à la difficulté d'effectuer des mesures très près du seuil. Il en résulte des valeurs expérimentales pour les exposants beaucoup moins précises que pour d'autres phénomènes critiques. Toutefois, les résultats obtenus indépendamment par différentes équipes ont permis dès la fin des années 80 d'établir que les propriétés statiques des polymères branchés près du seuil de gélification ont un comportement universel obéissant au concept de loi d'échelle. De plus, les valeurs mesurées des exposants critiques montraient sans ambiguïtés, que ces propriétés statiques relèvent du modèle de percolation. En 1991, j'ai eu la chance de participer à une expérience de diffusion de neutrons aux petits angles montrant clairement le lien entre l'autosimilarité des polymères branchés et celle de leur population. Ce lien est souvent admis d'un point de vue théorique, il s'agit de la relation d'hyperéchelle. Mais pour la première fois à cette occasion, il a pu être démontré expérimentalement dans le cas de la gélification.

Le cas des propriétés dynamiques est beaucoup moins clair et reste toujours d'actualité. Les valeurs d'exposants obtenues par les différentes équipes sont éparpillées. Mais de plus, les systèmes étudiés obéissent rarement aux lois d'échelle qui sont pourtant la condition première des descriptions théoriques. Indépendamment d'un apport aux nombreuses données expérimentales concernant ce problème, ma contribution principale dans ce domaine est d'avoir montré que très souvent les propriétés dynamiques locales sont fonction du taux de connectivité. Cette observation explique aisément une apparente non-universalité des propriétés dynamiques par le fait que les "bonnes" variables réduites ne sont pas utilisées.

Les paragraphes suivants détaillent ces deux derniers points.

1.2 Propriétés statiques

1.2.1 Polymères en solution, loi d'échelle et diffusion de rayonnement

Une expérience de diffusion de rayonnement consiste à mesurer l'intensité diffusée par un échantillon en fonction du vecteur de diffusion q . Pour une solution de polymères, l'intensité diffusée résulte des interférences entre les ondes diffusées par les différents monomères. A vecteur de diffusion nul, un polymère est vu comme un point. L'ensemble de ses monomères diffusent de façon cohérente, les ondes diffusées sont en phase et leurs amplitudes s'ajoutent (cf. [35, 36]). L'intensité diffusée est le carré de cette amplitude. Soit I l'intensité diffusée par unité de contraste : $I_{q \rightarrow 0} = N^2$. En présence de n polymères identiques sans interaction, l'intensité diffusée est la somme des contributions des n macromolécules : $I_{q \rightarrow 0} = nN^2$. L'intensité diffusée par monomère est donc : $I_{q \rightarrow 0}/C = N$ où $C = nN$ est le nombre total de monomères en solution.

Pour des échelles d'observation q^{-1} finies, les objets en solution ne peuvent plus être considérés comme ponctuels. L'intensité mesurée est diminuée d'un facteur lié à

¹conjecture émise par P.-G. de Gennes et D. Stauffer.

leur forme. Pour des échelles néanmoins plus grande que leur taille, Guinier a montré que :

$$I(q)/C = N \times (1 - q^2 R_g^2/3 + \dots) \quad (1.1)$$

où R_g est le rayon de giration des objets.

S'agissant d'objets autosimilaires comme des polymères, dont le nombre N d'éléments varie, il est possible d'utiliser le principe de loi d'échelle basé sur le double postulat :

1. L'objet est caractérisé par une seule longueur caractéristique dépendante de N .
2. A petite échelle, l'observation est insensible à la dimension de l'objet, donc indépendante de N .

Pour l'intensité diffusée, R_g étant déjà défini la première clause s'exprime par :

$$I(q)/C = N \times f(qR_g) \quad \text{avec} \quad \begin{cases} f(0) = 1 \\ f(x > 1) = x^{-\alpha} \end{cases} \quad (1.2)$$

Pour des objets fractals de dimension d_f tel que

$$N = (R_g/a)^{d_f} \quad (1.3)$$

où a est la longueur élémentaire (longueur de persistance d'un polymère par exemple), la deuxième clause impose que l'on ait $f(qR_g) = (qR_g)^{-d_f}$, soit

$$I(qR_g > 1)/C = (qa)^{-d_f} \quad (1.4)$$

Les relations 1.3 et 1.4 expriment le lien entre d'une part, l'autosimilarité d'une petite chaîne par rapport à une grande et d'autre part, l'autosimilarité de segments de différentes tailles d'une même chaîne.

1.2.2 Polymères branchés près du seuil de gélification

La population des amas obtenus près de la transition sol-gel est polydisperse. La fonction de distribution est une loi de puissance du type

$$n_i \propto N_i^{-\tau} \times f(N/N^*) \quad \text{avec} \quad \begin{cases} f(0) = 1 \\ f(x > 1) = 0 \end{cases} \quad (1.5)$$

où f est une fonction de coupure qui exprime qu'aucun amas n'a de masse supérieure à N^* . La taille ξ de cet amas le plus grand diverge à l'approche du seuil de gélification comme :

$$\xi \propto \epsilon^{-\nu} \quad (1.6)$$

où ϵ est l'écart au seuil. La distribution est d'autant plus large que l'on s'approche du seuil. Sa variance diverge comme :

$$\langle N^2 \rangle \propto \epsilon^{-\gamma} \quad (1.7)$$

Une expérience de diffusion de rayonnement effectuée sur ces amas mis en solution donne accès à des grandeurs moyennes de leur masse et de leur rayon de giration. Soit une classe de taille de n_i objets de rayon R_{gi} et de N_i éléments chacun, sa contribution

à l'intensité diffusée est proportionnelle à $n_i N_i^2 \times (1 - q^2 R_{gi}^2/3 + \dots)$. L'équation 1.1 devient

$$I_{q \rightarrow 0}/C = N_w(1 - q^2 R_z^2/3 + \dots) \quad \text{avec} \quad \begin{cases} N_w = \frac{\int_0^{N^*} n_i N_i^2 dN_i}{\int_0^{N^*} n_i N_i dN_i} \propto \langle N^2 \rangle \\ R_z^2 = \frac{\int_0^{N^*} n_i N_i^2 R_{gi}^2 dN_i}{\int_0^{N^*} n_i N_i^2 dN_i} \propto \xi^2 \end{cases} \quad (1.8)$$

La loi de distribution des amas et leur autosimilarité $N_i \propto R_{gi}^{d_f}$ conduit à

$$N_w \propto R_z^{d_f(3-\tau)} \quad (1.9)$$

qui est à comparer à la relation 1.3 du cas monodisperse. Le même argument que précédemment, qui veut qu'à petite échelle d'observation l'autosimilarité des polymères et de leur population rende la mesure insensible à la masse des plus grands, permet d'écrire :

$$I(qR_z > 1)/C = (qa)^{-d_f(3-\tau)} \quad (1.10)$$

Les relations 1.9 et 1.10 montrent le lien entre d'une part l'autosimilarité du système observé à différentes distance du seuil et d'autre part, l'autosimilarité du système à une distance donnée du seuil mais observé à différentes échelles. Pour l'expérimentateur, ces relations, expriment un comportement universel pour les propriétés statiques. Elles sont équivalentes à une relation connue entre les exposants critiques. Les équations 1.7, 4.6 et 1.9 conduisent en effet à :

$$\gamma = \nu d_f(3 - \tau) \quad (1.11)$$

1.2.3 Relation d'hyperéchelle

Les deux principaux modèles de gélification sont la percolation en trois dimensions et le modèle champ moyen de Flory et Stockmayer. Ils prévoient respectivement un exposant τ pour la loi de distribution égale à 2.2 et 2.5 et des dimensions fractales d_f égales à 2.5 et 4. La conformation des amas est donc très différente dans les deux cas. Le modèle champ moyen postule une croissance en arbre des amas, en interdisant les cycles de taille finie. Ce type de croissance est par exemple celui des dendrimères, il stoppe rapidement du fait de la densité croissante à la périphérie de la molécule. En effet, une dimension fractale supérieure à celle de l'espace physique implique une densité qui augmente avec la taille. Les interactions de volume exclu entre monomères devraient empêcher ce type de croissance. On peut donc se demander dans quel cas ces interactions seront négligeables. Classiquement, l'énergie libre d'un polymère et la conformation correspondante résultent d'une compétition entre un terme entropique (ou élastique) et les interactions répulsives entre monomères (terme de volume exclu). Le premier terme équivaut à une constante de rappel qui tend à ramener le polymère à sa conformation Gaussienne. Il diverge à l'approche du seuil. Les interactions de volume exclu sont quant à elles proportionnelles au nombre de paires de monomères par unité de volume mais elles sont partiellement écrantées par la présence des molécules voisines. Cet écrantage diminue les interactions effectives entre monomères d'un facteur proportionnel à N_w . L'énergie correspondante pour l'amas le plus grand est :

$$F_{ve} = \frac{N^{*2}}{\xi^d N_w} \quad (1.12)$$

Comparé au terme entropique, ce terme est négligeable s'il est indépendant de l'écart au seuil, c'est à dire pour une dimension d'espace d telle que $N^{*2} \propto \xi^d N_w$. Les expressions 4.6 et 1.7 qui gouvernent le comportement critique de ces grandeurs conduisent à $d = 2d_f - \gamma/\nu$ et la loi d'échelle 1.11 à

$$\frac{d}{d_f} = \tau - 1 \quad (1.13)$$

Cette relation est connue sous le nom de loi d'hyperéchelle. Les valeurs des exposants τ et d_f montrent que la relation d'hyperéchelle ne sera satisfaite qu'à partir de $d = 6$ en théorie champ moyen. Tandis que le modèle de percolation y obéit quelle que soit la dimension de l'espace.

Les deux aspects autosimilaires des polymères branchés près du seuil de gélification, à savoir l'autosimilarité de chaque amas pris individuellement et celle de la population tout entière, sont ainsi reliés à travers la loi d'hyperéchelle. Cette relation réduit le nombre d'exposants indépendants à deux en reliant la dimension d de l'espace physique aux exposants critiques. Dans le cas de la gélification, elle a une incidence directe sur la conformation des polymères et sur leur arrangement les uns par rapport aux autres. Soit w_i la probabilité de tirer au hasard un monomère appartenant à une molécule de masse N_i et de rayon R_i . Cette probabilité proportionnelle $n_i N_i$ varie comme $R_i^{d_f(1-\tau)}$. En utilisant 1.13 on montre que w_i est inversement proportionnelle au volume de la sphère contenant le polymère : $w_i \propto R_i^{-d}$. Ce qui implique que les polymères de même taille remplissent l'espace sans s'interpénétrer. Dans leur état natif, quelle que soit leur taille ils sont à la concentration limite de recouvrement C^* . Si d_f est inférieure à la dimension de l'espace physique, la densité N_i/R_i^d des polymères diminue avec leur taille. La sphère de rayon R_i contient donc des pores dont la taille croît avec R_i . Le fait que les polymères d'une taille donnée soit à C^* , implique que le seul espace disponible pour les plus petits soit dans ces pores. Les polymères branchés près du seuil occupent ainsi l'espace à la façon de poupées gigognes.

Dans les paragraphes suivants seront décrites les expériences de diffusion de neutrons aux petits angles qui ont permis de vérifier cette relation d'hyperéchelle.

1.2.4 Aspect expérimental

L'étude expérimentale des polymères branchés au voisinage de la transition sol-gel, se heurte au problème de stopper leur croissance aussi près que possible du seuil. Parmi les astuces qui permettent de contourner cette difficulté, une des plus intéressantes est d'utiliser un système chimique constitué de deux types différents de monomère, chacun ne pouvant se lier qu'à des monomères de l'autre espèce. En utilisant des proportions non stoechiométriques il est ainsi possible d'amener la réaction chimique à son terme (les échantillons sont donc chimiquement stables) tout en évitant la gélification. Les expériences qui sont décrites dans cette partie ont été réalisées sur des polyuréthanes préparés de cette façon.

Dans la description précédente de la gélification, la connexion des monomères entre-eux se fait uniquement dans un bain réactionnel ne contenant que les monomères. Toutefois les expériences de diffusion de rayonnement nécessitent un contraste entre les polymères et leur milieu et impliquent souvent leur mise en solution. Dans le bain de réaction, les interactions entre monomères d'un même amas sont écartées par la présence des monomères des amas voisins. En solution diluée la situation est différente, cet écartage disparaît et les polymères sont gonflés par le solvant. Le gonflement augmente le rayon de giration des polymères et diminue la dimension fractale mesurée.

Ainsi, si les amas de percolation en trois dimensions ou ceux obtenus par la théorie champ moyen ont des dimensions fractales différentes dans leur état natif, une fois en solution il est prévu une dimension fractale égale à 2 dans les deux cas. A cet effet de gonflement, s'ajoute celui de la polydispersité décrit dans la partie 1.2.2.

Deux expériences complémentaires de diffusion de neutrons aux petits angles ont été réalisées sur des échantillons de polyuréthanes. La première expérience ² a été réalisée en solution diluée (expérience à laquelle je n'ai pas participé mais complémentaire de la seconde), le contraste étant obtenu entre le polymère et le solvant. Deux types d'échantillon ont été examinés l'un polydisperse obtenu par simple dissolution du bain réactionnel, l'autre monodisperse obtenu en sélectionnant par chromatographie une classe d'amas de taille donnée.

La seconde expérience [2] a été effectuée en l'absence de solvant en utilisant l'avantage de la diffusion des neutrons dont l'interaction avec la matière est nucléaire. Le contraste a été obtenu en mélangeant deux échantillons de polyuréthane, préparés pour avoir le même écart au seuil mais l'un des deux étant marqué par substitution isotopique de l'hydrogène. Dans ce cas, on peut montrer que dans la fonction de diffusion, le terme d'interférences des ondes diffusées par des monomères d'amas différents s'exprime en fonction du terme de diffusion d'un seul amas [36]. On accède ainsi directement à la fonction de diffusion d'un objet unique, mais sans avoir dilué le système, ni supprimé physiquement les interactions qui sont responsables de la forme des objets et de la façon dont ils occupent l'espace.

Si d_f et d_s sont respectivement les dimensions fractales des polymères dans leur état natif et en solution, ces expériences toutes réalisées à $qR_z > 1$, permettent de déterminer trois exposants (ou produits d'exposants) par la dépendance en q de l'intensité diffusée. Les résultats se résument ainsi :

Solutions polydisperses	$I(q) \propto q^{-w}$	avec	$w = 1.59 \pm 0.05$
Solutions monodisperses	$I(q) \propto q^{-x}$	avec	$x = 1.98 \pm 0.03$
Fondu	$I(q) \propto q^{-y}$	avec	$y = 2.00 \pm 0.05$

L'exposant mesuré en solution dans le cas monodisperse correspond à la dimension fractale d_s . Il est en bon accord avec ce que l'on attendait des polymères branchés gonflés mais ne permet pas de départager les modèles théoriques en présence. En cela, le résultat obtenu sur les solutions polydisperses est plus significatif. L'exposant x correspond au produit $d_s(3 - \tau)$, que le modèle de percolation prédit égal à 1.6 tandis que la théorie champ moyen égal à 1. Le rapport w/x permet de déterminer l'exposant de la loi de distribution en masse : $\tau = 2.20 \pm 0.04$, en accord avec le modèle de percolation. Quant à l'expérience menée dans le fondu elle est également en accord avec les théories mais seule elle ne permet pas de les départager. L'exposant y correspond au produit $d_f(3 - \tau)$ que les deux théories prédisent égal à 2. La conjonction des résultats obtenus par ces deux expériences indépendantes permet par contre de vérifier sans ambiguïté la loi d'hyperéchelle. Cette dernière exprimée en utilisant l'exposant y accessible expérimentalement devient :

$$\frac{d}{y} = \frac{\tau - 1}{3 - \tau} \quad (1.14)$$

Le membre de droite de cette égalité est accessible par les mesures effectuées en solution qui conduisent à $(\tau - 1)/(3 - \tau) = 1.50 \pm 0.12$. L'expérience réalisée dans

²Bouchaud, E ; Delsanti, M. ; Adam, M. ; Daoud, M. ; Durand, D. *J. Physique* (1986), **47**, 1273

le fondu conduit à $d/y = 1.50 \pm 0.04$. Ce qui vérifie bien la loi d'hyperéchelle. En utilisant cette dernière, la dimension fractale d_f des polymères branchés dans leur état natif est égale à $d_f = (y + d)/2$. On obtient $d_f = 2.50 \pm 0.06$, en accord avec le modèle de percolation.

1.3 Propriétés dynamiques

A l'approche du seuil de gélification, le changement des propriétés dynamiques du système est l'aspect le plus perceptible. Avant le seuil, la viscosité augmente au fur et à mesure de la croissance des amas, pour devenir infinie au seuil, c'est-à-dire lors de l'apparition d'une molécule qui connecte entre-elles les limites de l'échantillon lui conférant ainsi une élasticité permanente. La gélification est donc une transition liquide-solide. La description théorique de son comportement critique est plus difficile que celle des propriétés statiques, car elle requiert un double postulat. Le premier concerne les lois d'échelle et le deuxième le type d'interactions hydrodynamiques qui s'exercent entre amas. Le premier aspect est la base des différents modèles qui sont proposés. Il part du principe d'une relation directe entre la masse des polymères et leur temps de relaxation, comme c'est effectivement le cas pour d'autres systèmes de polymères. Le deuxième aspect est moins immédiat car s'il est usuellement admis que les interactions hydrodynamiques sont écrantées dans le cas des fondus de polymères, la polydispersité complique le problème dans le cas de polymères branchés au seuil de gélification, les petits amas pouvant gonfler les plus gros. Il s'ensuit que pour une théorie donnée, telle que la percolation, des valeurs d'exposants différentes sont obtenues selon les *a priori* sur le type d'interactions hydrodynamiques.

Expérimentalement, les exposants critiques rapportés dans la littérature ne permettent pas de dégager un consensus. Mais plus important encore, le principe même des lois d'échelle n'a pas été confirmé de façon aussi probante que pour les propriétés statiques. C'est ce dernier aspect qui est détaillé dans les paragraphes suivants.

1.3.1 Lois d'échelle pour les propriétés rhéologiques

Les propriétés rhéologiques d'un matériau définissent la déformation d'un solide ou l'écoulement d'un liquide lorsqu'une contrainte leur est appliquée. Les polymères sont dits viscoélastiques, signifiant que la déformation du matériau n'est ni en phase, ni en quadrature avec la contrainte qui lui est appliquée. Il existe un certain retard entre ces deux grandeurs appelé temps de relaxation τ . Ce temps exprime le fait qu'à temps court (ou haute fréquence ω telle que $\omega\tau > 1$) la réponse du système sera plutôt de type solide tandis qu'à temps long ($\omega\tau < 1$) elle sera de type liquide. Une transition liquide-solide s'observe donc en régime stationnaire (fréquence nulle). Comme pour les propriétés statiques, en régime stationnaire la divergence de la viscosité η_s en dessous du seuil critique ainsi que l'émergence du module élastique G_s au-delà sont décrits par des lois de puissance en fonction de l'écart au seuil :

$$\eta_s = \eta_0 \epsilon^{-s} \quad (1.15)$$

$$G_s = G_0 \epsilon^t \quad (1.16)$$

η_0 est une viscosité locale liée à la friction rencontrée par les monomères, et G_0 est le rapport de cette viscosité au temps de relaxation τ_0 des monomères : $G_0 = \eta_0/\tau_0$.

Dans le cas des polymères linéaires, les lois d'échelle, observées aussi bien en solution que dans le fondu, relie la fréquence de la contrainte imposée à la taille des polymères ou des segments de polymères se déplaçant en phase. Pour transposer cela au cas des polymères branchés, la fréquence de relaxation de l'amas le plus grand s'écrit $1/\tau^* \propto \omega^* \propto \xi^{-z}$, ou en utilisant la relation 4.6 :

$$\omega^* = \omega_0 \epsilon^z \quad (1.17)$$

avec $z = \nu \bar{z}$ et $\omega_0 = 1/\tau_0$. Cette fréquence ω^* limite le régime stationnaire pour lequel avant le seuil la viscosité complexe η est "quasi newtonienne" (la partie imaginaire étant négligeable) et au-delà du seuil le module élastique complexe G est "quasi hookéen" (partie imaginaire également négligeable).

$$p < p_c \quad \eta_{\omega < \omega^*} \simeq \eta_s \quad (1.18)$$

$$p > p_c \quad G_{\omega < \omega^*} \simeq G_s \quad (1.19)$$

De même que pour les mesures d'intensité diffusée effectuées à petite échelle d'observation ($q\xi > 1$), le concept de loi d'échelle implique que les propriétés rhéologiques sondées à haute fréquence ($\omega\tau^* > 1$) soient insensibles à la taille des amas les plus grands (et donc à la distance au seuil de gélification). Les relations 1.16-1.17 et ce principe d'universalité conduisent à haute fréquence à un comportement en loi de puissance des grandeurs rhéologiques :

$$G_{\omega^* < \omega} \propto G_s (i\omega/\omega^*)^{t/z} \quad (1.20)$$

$$\eta_{\omega^* < \omega} \propto \eta_s (i\omega/\omega^*)^{-s/z} \quad (1.21)$$

La relation $\eta = G/(i\omega)$, qui tient à la définition même de ces deux grandeurs, conduit à la relation entre les exposants :

$$z = s + t \quad (1.22)$$

qui est l'équivalent pour les propriétés rhéologiques de la loi d'échelle 1.11 décrivant le comportement universel de l'intensité diffusée. Les variables réduites permettant d'obtenir une courbe universelle pour la viscosité avant le seuil sont donc $\eta(\omega)/\eta_s$ et ω/ω^* . L'autosimilarité, des amas et de leur population, implique une distribution des temps de relaxation en loi de puissance, identique à elle-même à la fréquence de coupure ω^* près.

1.3.2 Résultats expérimentaux

Expérimentalement, beaucoup d'équipes ont étudié les propriétés rhéologiques près du seuil de gélification (cf. revue [33]). Le premier constat est la grande diversité des résultats qui toutefois se classent en deux catégories. La première concerne les gels physiques, pour lesquels les liens formant les amas sont des liaisons faibles, non-covalentes. La deuxième concerne les gels chimiques, obtenus avec des liaisons covalentes. Pour les gels physiques les résultats sont cohérents. Tout d'abord dans un cas³ les lois d'échelles ont été pleinement vérifiées, ensuite un consensus se dégage pour les valeurs d'exposants critiques. Les résultats obtenus par les différentes équipes conduisent à $s = 0.8 \pm 0.1$ et $t = 1.9 \pm 0.1$, valeurs qui sont en très bon accord avec un

³Axelos, M.A.V. ; Kolb, M. ; *Phys. Rev. Lett.* (1990) **64**, 1457

modèle de percolation et une analogie électrique⁴. Toutefois aucun résultat concernant les propriétés statiques de ces systèmes n'a été obtenu. Cela tient à l'impossibilité de diluer les amas trop fragiles et donc faute de contraste de ne pouvoir les caractériser par des mesures de diffusion de rayonnement.

De ce dernier point de vue, les gels chimiques sont plus satisfaisants puisqu'ils obéissent au modèle de percolation. Mais une compilation des valeurs reportées dans la littérature sur ces systèmes donne $s = 1.3 \pm 0.5$ et $t = 3 \pm 1$. Une telle variabilité des valeurs d'exposants est supérieure aux incertitudes de mesures qui dans tous les cas sont du même ordre de grandeur que pour les gels physiques. Cela montre le manque d'universalité des propriétés dynamiques d'un système à l'autre. Dans tous les cas, il ressort du comportement à haute fréquence une distribution en loi de puissance des temps de relaxation. Le module élastique complexe varie avec la fréquence de sollicitation comme $G_{\omega^* < \omega} \propto (i\omega)^u$, avec une valeur d'exposant assez "universelle" : $u = 0.695 \pm 0.005$. Ce comportement en loi de puissance est le corollaire de la loi d'échelle 1.22 qui relie les exposants z , s et t . Mais, cette dernière n'a paradoxalement jamais pu être démontrée :

1. Une courbe unique indépendante de ϵ n'a jamais été obtenue.
2. La relation $z = s + t$ n'a jamais été vérifiée.
3. A haute fréquence le module élastique variant en loi de puissance de la fréquence n'en est pas moins une fonction croissante du degré de connectivité p , alors que l'on s'attend à ce qu'il soit indépendant de l'écart au seuil.

Ce dernier aspect est le plus probant. Deux systèmes très différents et assez représentatifs des systèmes étudiés par ailleurs ont été considérés. Le premier est constitué de monomères époxydes et amines étudiés pendant le déroulement de la réaction chimique [5]. Le second correspond aux polyuréthanes chimiquement stables, obtenus hors stoechiométrie et dont les propriétés statiques ont été largement étudiées et décrites dans la partie précédente [7]. Dans les deux cas, nous avons pu montrer que les propriétés locales, c'est-à-dire celles qui interviennent en préfacteur des lois de puissance 1.15, 1.16, 1.17, 1.20 et 1.21 ne sont pas constantes mais varient de façon importante avec la connectivité. Dans le cas des systèmes époxydes-amines, ces propriétés locales sont liées à la transition vitreuse du matériau dont la température de transition T_g augmente au fur et à mesure de l'avancement de la réaction chimique. Dans le domaine fréquentiel, la transition vitreuse correspond à une relaxation à très haute fréquence (relaxation- α) dont la fréquence ω_0 diminue (T_g augmente) pour des connectivités croissantes. Dans le cas des polyuréthanes le même effet est imputable aux liaisons hydrogènes entre les groupements alcool n'ayant pas réagi. Le degré de connectivité p étant régi par la stoechiométrie, la proportion de ces liaisons hydrogènes est une fonction de p . Du fait des difficultés propres à l'étude de ces systèmes leur comportement critique n'est jamais étudié très près du seuil mais plutôt pour des écarts de l'ordre de 10^{-1} à 10^{-2} . Le changement des propriétés locales a donc une incidence non négligeable et implique que seul des exposants apparents soient déterminés.

Une façon de montrer que les exposants mesurés ne sont pas de vrais exposants critiques, mais plutôt des exposants apparents affectés par une variation des propriétés locales, est de faire varier ces dernières par le biais de la température ou de l'ajout d'une petite fraction de solvant. Les exposants auxquels on accède dépendent fortement de ces conditions de température ou de concentration. Aussi, dans le cas général pour établir la validité des lois d'échelle pour les propriétés dynamiques, il faut déterminer de

⁴L'analogie de l'élasticité est la conductivité d'un réseau conducteur percolant dans un milieu isolant ; l'analogie de la viscosité est la conductivité d'un milieu conducteur contenant des amas supraconducteurs.

façon indépendante les propriétés locales et utiliser des variables réduites permettant de s'affranchir de leur variation. L'étude d'un système polydimethylsiloxane s'est avérée satisfaisante de ce point de vue [14], les mesures d'exposant étant insensibles aux variations de température ou de concentration. Les valeurs des exposants critiques sont pour ce système :

$$\begin{aligned}u &= 0.69 \pm 0.005 \\s &= 1.1 \pm 0.06 \\t &= 1.9 \pm 0.15\end{aligned}$$

en très bon accord avec les valeurs obtenues dans le cas des gels physiques.

1.4 Perspectives

Malgré les restrictions dont on a parlé, certains aspects de la gélification sont assez bien compris. Il est donc possible d'utiliser cet acquis pour l'étude de cas plus complexes où la gélification est couplée à d'autres phénomènes physico-chimiques ou biologiques. Les gels sont parfois réalisés dans un régime de concentration pour lequel les molécules isolées sont en solution diluée. La gélification passe par une étape d'agrégation et de croissance des agrégats, la gélification n'apparaissant qu'à un stade à partir duquel ces agrégats se recouvrent. Nécessairement ces agrégats sont fractals afin que leur concentration de recouvrement diminuant lors de la croissance, atteigne finalement la concentration de la solution. A cette gélification, deux phénomènes peuvent apparaître en fonction des conditions physico-chimiques : synérèse et séparation de phases. Si la réticulation se poursuit au-delà de seuil de gélification, la taille de la maille de réseau diminuant, la concentration du gel à l'équilibre de gonflement augmente. Le gel expulse du solvant, c'est la synérèse. Par ailleurs, au fur et à mesure de leur croissance, les agrégats peuvent traverser la courbe binodale du diagramme de phase. Un processus de séparation de phases entre alors en compétition avec la gélification. Si la gélification est moins rapide, les agrégats ne sont plus fractals mais denses. La solution ne gélifie pas mais démixe. Si par contre la gélification est plus rapide, la séparation de phase thermodynamique sera bloquée et son extension réduite à de micro domaines. On obtient un gel trouble. La gélification peut ralentir considérablement la séparation de phase thermodynamique dont l'aspect cinétique (décomposition spinodale) doit être pris en compte.

Un des problèmes qui reste ouvert est celui des propriétés dynamiques. Jusqu'à présent, la façon dont ces propriétés ont été traitées théoriquement ne tient pas compte de l'aspect "polymère" des gels. Les propriétés rhéologiques sont traitées comme des propriétés électriques de transport, ignorant notamment l'origine entropique de l'élasticité. Cette approche est satisfaisante dans certains cas et rend compte d'un certain nombre d'expériences. Mais elle est limitée lorsqu'il s'agit de décrire le comportement non-linéaire de la rhéologie de gels où celui de grandeurs particulières comme la contrainte normale observée lors d'un cisaillement. Très récemment plusieurs théoriciens ont abordé de façon nouvelle ces problèmes de façon indépendante et concomitante⁵. On peut supposer que ces travaux parus après plusieurs années de silence sur la question, susciteront des expériences nouvelles concernant le comportement critique de la gélification.

⁵M. Daoud, *Macromolecules* (2000), **33**, 3019 ; K. Broderix, P. Müller, A. Zippelius, *Phys. Rev. E* (2002), **65**, 041505 ; O. Farago, Y. Kantor, *Europhys. Lett.* (2002), **57**, 458 ; E. del Gado, A. Fierro, L. de Arcangelis, A. Coniglio, *Europhys. Lett.* (2003), **63**, 1

Bien que le comportement d'échelle des propriétés dynamiques n'ai pas toujours été étudié, beaucoup d'expériences sont rapportées dans la littérature et des valeurs annoncées pour les exposants s et t . On peut voir dans cet ensemble de données se dégager deux classes d'universalité l'une pour laquelle l'analogie électrique serait correcte et l'élasticité purement entropique ($t \simeq 2$), l'autre pour laquelle la torsion des liens formant les amas jouerait un rôle important dans l'élasticité ($t \simeq 3.8$). Certains systèmes faisant intervenir ces deux aspects, une variation continue des exposants est envisageable. Les gels et la gélification, notamment celle des protéines, se rencontre dans beaucoup de processus biologique. On peut citer par exemple la coagulation sanguine, les processus de cicatrisation ou l'invasion de cellules métastatiques (voir la partie 4.1 à ce sujet). Les protéines participant à ces gels comme le collagène, la laminine ou la fibronectine sont souvent localement très rigides et ont des longueurs de persistance très importantes qui peuvent réduire d'autant la zone critique dans laquelle l'entropie sera le terme dominant de l'élasticité. Il est clair que pour ces gels une analogie électrique est sans doute insuffisante. Pour un transfert efficace des acquis de la physique des polymères à des problèmes biologiques, cet aspect ne doit pas être négligé.

Enfin le dernier chapitre du manuscrit aborde le problème de la dégradation enzymatique de gels protéines qui est impliquée dans des phénomènes biologiques comme l'invasion cellulaire. Cette dégradation peut être décrite comme une transition d'un état gélifié vers un état liquide, des résultats très récents ont montré qu'elle relève d'une nouvelle classe d'universalité [18, 25, 27] dont l'étude détaillée n'en est qu'à ses débuts. Ce point sera détaillé dans la partie 4.1.

Chapitre 2

Dynamique des polymères linéaires

2.1 Introduction

La physique des polymères linéaires a franchi une étape décisive au début des années 70 lorsque P.-G. de Gennes¹ a remarqué qu'une chaîne était un objet critique². Rapidement on s'est rendu compte que l'analogie s'étendait aux solutions à concentration finie³. De façon concomitante il a été observé que le comportement en température d'une solution de polymères relevait également des phénomènes critiques. La variable réduite étant l'écart à la température θ pour laquelle les répulsions stériques entre deux monomères sont compensées par les attractions de van der Waals. Ces avancées ont permis de décrire les lois de comportement en taille, en concentration et en température des propriétés statiques des solutions de polymère et de dégager leur caractère universel. Il est possible d'obtenir une loi de comportement unique pour les grandeurs mesurées pour différents polymères en fonction de la concentration et de la température. Les variables réduites dépendent des caractéristiques d'une chaîne seule et sont déterminées par des mesures extrapolées à concentration nulle.

Concernant la dynamique, il est nécessaire d'introduire une notion nouvelle, les enchevêtrements, liée à la topologie des chaînes et au fait que pour se mouvoir, elles ne peuvent physiquement se traverser. Mon apport dans ce domaine [4, 9] est d'avoir participé à démontrer qu'en solution semi-diluée la notion d'enchevêtrement fait intervenir une grandeur supplémentaire, caractéristique des polymères appartenant à une espèce chimique donnée, non déductible de mesures effectuées à concentration nulle mais plutôt de celles effectuées en fondu (à l'état liquide sans solvant). Cette nouvelle grandeur, qui s'ajoute à celles introduites par la thermodynamique, ruine en partie la pertinence des lois d'échelle pour les propriétés dynamiques bien qu'il soit toujours possible d'obtenir une loi de comportement unique en utilisant les bonnes variables réduites. Dans une première partie de ce chapitre, les lois d'échelle pour les propriétés statiques sont brièvement présentées et les variables réduites pertinentes introduites. Ensuite les propriétés rhéologiques seront exposées et on montrera en quoi elles ne sont plus universelles et quelles doivent être les nouvelles variables à utiliser.

¹P.-G. de Gennes, *Phys. Lett.* (1972) **38A**, 339.

²L'analogie de la distance au seuil est $1/N$ où N est le degré de polymérisation de la chaîne.

³J. des Cloizeaux, *J. Physique*, (1975) 36, 265

Près de la température θ les interactions thermodynamiques à deux corps s'anulent. Toutefois les interactions topologiques subsistent, deux chaînes ne peuvent toujours pas se traverser, et la dynamique en semi-dilué reste très similaire à celle du cas bon solvant. A petite échelle, n'ayant plus de volume exclu les contacts entre monomères d'une même chaîne existent et selon la capacité de la chaîne à s'auto enchevêtrer la dynamique peut être différente. Nous avons montré par des expériences d'écho de spin neutron [13, 16] que là aussi intervient une grandeur non déductible de la thermodynamique. Les mesures ont également montré, de façon inattendue, que la viscosité locale dépend de la concentration. Cette dépendance permet de rendre compte du comportement en température de la viscosité macroscopique et éclaire de façon nouvelle l'anomalie de viscosité des solutions semi-diluées près de θ (la viscosité relative passe par un minimum lorsque l'on passe de θ à bon solvant). Tous ces aspects sont discutés dans la troisième partie de ce chapitre.

2.2 Lois d'échelle pour les propriétés statiques

Dans le cas d'une solution polymères, une expérience de diffusion de rayonnement est uniquement sensible aux fluctuations de concentration du polymère (cf. [35]). L'intensité diffusée extrapolée à vecteur de diffusion nul est proportionnelle à l'inverse du module élastique qui tend à relaxer ces fluctuations. Dans le cas d'un liquide, ce module se résume à celui de la compressibilité osmotique $K = C(\partial\pi/\partial C)$, où π est la pression osmotique de la solution.

$$\left(\frac{I}{C}\right)_{q \rightarrow 0} = kT \frac{C}{K} \quad (2.1)$$

A concentration tendant vers zéro, la pression osmotique est égale au nombre de molécules par unité de volume, d'où :

$$(K/C)_{C \rightarrow 0} = kT \frac{1}{N} \quad (2.2)$$

A concentration finie, un développement du viriel de la pression osmotique tient compte des interactions entre molécules. En bon solvant, le second coefficient du viriel est proportionnel au volume R^3 occupé par la pelote statistique que forme une chaîne, ce qui introduit sa concentration interne⁴ $C^* = N/R^3$:

$$C^* \propto N^{1-3\nu} \quad \text{avec} \quad 1 - 3\nu = -0.764 \quad (2.3)$$

où l'exposant $\nu = 1/d_f = 0.588$ en bon solvant. Le module osmotique s'écrit :

$$(K/C)_{C < C^*} = (K/C)_{C \rightarrow 0} \times \left(1 + 2\frac{C}{C^*} + \dots\right) \quad (2.4)$$

Au-delà de C^* la solution est semi-diluée et les pelotes s'interpénètrent. La distance moyenne ξ entre chaînes est alors inférieure à leur rayon. Si l'on fixe une origine quelconque sur une chaîne donnée, au-delà de ξ les interactions thermodynamiques avec un monomère de cette même chaîne sont compensées par celles qui s'exercent entre

⁴Expérimentalement la détermination la plus précise de C^* est obtenue en prenant l'inverse du second coefficient du viriel : $C^* = 1/NA_2$. Théoriquement, le produit $NA_2 \times (N/R^3)$ est une constante universelle, qui expérimentalement est égale à 6.6 ± 0.3 .

ce monomère et ceux des chaînes voisines. La longueur ξ est la longueur d'écrantage des interactions thermodynamiques. La portion de chaîne de masse g comprise dans un espace de taille ξ est un "blob". Ainsi par définition la solution est un gaz parfait de blobs. Le module de compressibilité est proportionnel à leur nombre par unité de volume : $K = kT(C/g)$. L'équation 2.2 conduit à :

$$(K/C)_{C>C^*} = (K/C)_{C\rightarrow 0} \times \left(\frac{N}{g}\right) \quad (2.5)$$

N/g représente le nombre de blobs par chaîne. Lorsque la concentration augmente les chaînes se rapprochent, la taille des blobs diminue et leur nombre augmente. On conçoit que N/g soit fonction du taux de recouvrement des chaînes C/C^* . Le principe même de loi d'échelle impose que dans ce régime de concentration le module osmotique (et donc l'intensité diffusée) soit insensible au degré de polymérisation N . L'équation 2.5 et l'expression de C^* fournissent l'exposant recherché :

$$\frac{N}{g} = \left(\frac{C}{C^*}\right)^{\frac{1}{3\nu-1}} \quad \text{avec} \quad \frac{1}{3\nu-1} = 1.31 \quad (2.6)$$

La variable réduite $(K/C)/(K/C)_{C\rightarrow 0}$ exprimée en fonction de C/C^* permet ainsi d'obtenir une loi de comportement unique indépendante de la concentration, de la masse et de la nature chimique des chaînes.

2.3 Propriétés dynamiques et enchevêtrements

Pour modéliser la dynamique des polymères, il faut supposer un type d'interaction hydrodynamique entre monomères d'une même chaîne. On envisage deux limites : celle de Zimm pour laquelle ces interactions hydrodynamiques sont prises en compte et celle de Rouse pour laquelle elles sont ignorées. La première est pertinente en solution diluée où les pelotes gonflées se déplacent en bloc en entraînant le solvant qu'elles contiennent. Tandis que le modèle de Rouse est *a priori* valable dans le fondu dans lequel les interactions hydrodynamiques sont écrantées par la présence des chaînes voisines. Une complication intervient qui est liée aux obstacles topologiques. Les chaînes ne pouvant se traverser, leur mouvement est ralenti. Il relève en première approximation du modèle de reptation qui considère pour une chaîne donnée un mouvement de Rouse à l'intérieur d'un tube virtuel formé par la présence des chaînes voisines. En solutions semi-diluées, les lois d'échelle pour les propriétés dynamiques supposent que les longueurs d'écrantage des interactions hydrodynamiques et thermodynamiques sont proportionnelles, permettant ainsi d'utiliser respectivement les modèles de Zimm et de Rouse pour des échelles de longueur inférieures ou supérieures à ξ .

2.3.1 Modèle de Zimm

La pelote que forme une chaîne se déplace avec le solvant qu'elle contient et se comporte comme une sphère de rayon R . La friction subie par la chaîne est $f = \eta_0 R$, où η_0 est la viscosité du solvant. Le coefficient de diffusion $D = kT/f$ est :

$$D = D_0 \times N^{-\nu} \quad (2.7)$$

avec D_0 le coefficient de diffusion d'un monomère de taille a . Le temps de relaxation le plus long de la chaîne est le temps au bout duquel sa conformation initiale est oubliée,

il correspond à un déplacement carré moyen $R^2 = D\tau_{Zimm}$, d'où :

$$\tau_{Zimm} = \tau_0 \times N^{3\nu} \quad (2.8)$$

où $\tau_0 = \eta_0 a^3 / kT$ est un temps de relaxation local à l'échelle du monomère.

Dans ce régime où les chaînes sont assimilées à des sphères impénétrables, la viscosité est $\eta = \eta_0(1 + \frac{5}{2}\Phi + \dots)$, où la fraction volumique Φ de sphères s'exprime en utilisant la concentration interne $C^* = N/R^3$. On obtient :

$$\eta = \eta_0 \times \left(1 + \frac{C}{C^*} + \dots\right) \quad (2.9)$$

2.3.2 Modèle de Rouse

Soit une pelote perméable à l'écoulement du solvant. La friction subie par la chaîne est alors la somme des frictions locales $f_0 = \eta_0 a$ rencontrées par les monomères : $f = f_0 N$. D'où le coefficient de diffusion :

$$D = D_0 \times N^{-1} \quad (2.10)$$

Si écrantage des interactions hydrodynamiques et thermodynamiques vont de paire, le modèle de Rouse concerne donc des chaînes ayant une conformation gaussienne ($\nu = 1/2$). Le temps de relaxation le plus long de la chaîne, $\tau_{Rouse} = R^2/D$ s'écrit

$$\tau_{Rouse} = \tau_0 N^2 \quad (2.11)$$

Ce modèle s'applique au fondu de chaînes suffisamment petites pour que les complications liées à la topologie soient ignorées. Le matériau est alors un liquide viscoélastique. Lorsqu'une déformation lui est imposée, il a un comportement élastique aux temps courts comparés au temps de relaxation τ_{Rouse} . Cette élasticité provient de la diminution de l'entropie d'une chaîne lors de son étirement. Le module élastique est proportionnel au nombre de chaînes par unité de volume subissant cette déformation :

$$G_{Rouse} = \frac{kT}{a^3} \times N^{-1} \quad (2.12)$$

Aux temps longs, lorsque l'écoulement se poursuit, dans la limite des gradients de cisaillement nuls les chaînes relaxent. L'ensemble se comporte comme un liquide de viscosité $\eta_{Rouse} = G_{Rouse} \times \tau_{Rouse}$, soit :

$$\eta_{Rouse} = \eta_0 \times N \quad (2.13)$$

où η_0 est la viscosité locale.

2.3.3 Modèle de reptation

Dans le fondu, pour des chaînes au-delà d'une certaine longueur, l'idée d'une pelote perméable à l'écoulement des molécules environnantes n'est plus valable car les chaînes ne peuvent matériellement se traverser. Le modèle de reptation traite ces empêchements topologiques en considérant qu'une chaîne donnée est contrainte à se déplacer dans un tube virtuel formé par la présence des chaînes voisines qui constituent des obstacles immobiles à l'échelle du temps de relaxation de la chaîne. Le temps de

relaxation le plus long de la chaîne est celui d'une diffusion sur toute la longueur curviligne L du tube. A l'intérieur du tube, la dynamique n'a pas lieu d'être modifiée par rapport au régime de Rouse, le coefficient de diffusion D est inchangée. Le temps le plus long, $\tau_{rep} = L^2/D$, devient

$$\tau_{rep} = \tau_{Rouse} \times \left(\frac{L}{R}\right)^2 \quad (2.14)$$

Dans la pratique, il est nécessaire que les chaînes aient une longueur minimale pour que les obstacles topologiques se ressentent. Soit n_e cette longueur exprimée en nombre de monomères. Bien que le terme soit flou, il est courant d'appeler "enchevêtrements" les obstacles topologiques qui contribuent à la formation du tube. On dira que n_e monomères sont nécessaires pour réaliser un enchevêtrement. Le diamètre du tube A est la distance entre deux enchevêtrements consécutifs le long d'une chaîne. La longueur du tube est $L = A \times (N/n_e)$ avec $A = an_e^{1/2}$. Le temps de reptation s'écrit donc :

$$\tau_{rep} = \tau_{Rouse} \times \frac{N}{n_e} \quad (2.15)$$

qui exprime que par rapport au régime de Rouse, le temps de relaxation est augmenté d'un facteur égal au nombre d'enchevêtrements par chaîne.

Une déformation instantanée ne permet pas aux chaînes de se désengager. Le fondu est un réseau temporaire dont la longueur de maille est A . Dans ce cas, la perte d'entropie due à l'étirement ne concerne pas toute la chaîne mais uniquement la portion comprise dans le diamètre du tube. Le module élastique est $G_{rep} = kT/(n_e a^3)$, d'où :

$$G_{rep} = G_{Rouse} \times \frac{N}{n_e} \quad (2.16)$$

La viscosité est égale au produit $G_{rep}\tau_{rep}$:

$$\eta_{rep} = \eta_{Rouse} \times \left(\frac{N}{n_e}\right)^2 \quad (2.17)$$

La reptation prédit ainsi un comportement en N^3 pour la viscosité de longues chaînes. Expérimentalement, il est plutôt observé une variation en $N^{3.4}$. Des aménagements du modèle permettent de rendre compte des expériences. Par exemple la double reptation, proposée par des Cloizeaux⁵, envisage des obstacles mus eux même par reptation. Cette réserve mise à part, le modèle de reptation décrit en première approximation le comportement dynamique des polymères linéaires dans le fondu tout en donnant une image physique simple des processus mis en oeuvre.

2.3.4 Résultats expérimentaux en solution semi-diluée

Comme pour les propriétés statiques, les lois d'échelle pour la dynamique considèrent une chaîne renormalisée dont le blob est unité. Tous les effets qui dans le fondu sont liés à la longueur des chaînes sont en semi-dilué liés à des effets de concentration. On transpose les expressions obtenues pour le fondu en remplaçant N par N/g , à ceci près que les propriétés locales sont maintenant celles du blob de taille ξ , elle-même fonction de C . En supposant que ξ soit aussi la longueur d'écrantage des interactions

⁵des Cloizeaux J., *Europhys. Lett.* (1988), **5**, 437

hydrodynamiques (ou du moins que ces deux longueurs soient proportionnelles), le temps local τ_0 de l'équation 2.11 devient le temps de Zimm du blob : $\tau_{blob} = \tau_0 \times g^{3\nu}$. Pour le régime de Rouse on obtient :

$$\tau_{Rouse} = \tau_{blob} \times \left(\frac{N}{g}\right)^2 = \tau_0 \times N^2 \times C^{\frac{2-3\nu}{3\nu-1}} \quad (2.18)$$

$$G_{Rouse} = \frac{kT}{\xi^3} \times \frac{N}{g} = \frac{kT}{a^3} \times N^{-1} \times C \quad (2.19)$$

$$\eta_{Rouse} = \eta_0 \times \frac{N}{g} = \eta_0 \times N \times C^{\frac{1}{3\nu-1}} \quad (2.20)$$

Les variables pour décrire la dynamique du modèle de Rouse sont déduites de mesures extrapolées à concentration nulle. Ainsi comme pour le module osmotique, un comportement universel du rapport η_{Rouse}/η_0 en fonction de C/C^* est prévu.

Transposer aux solutions semi-diluées ce que l'on sait de la reptation dans le fondu est plus délicat. La notion liée au nombre de monomères par enchevêtrement peut *a priori* conduire à deux résultats différents :

1. Dans le fondu, n_e est indépendant de la longueur mais pas de la nature chimique des chaînes. En semi-diluée, comme pour les propriétés statiques on peut s'attendre à un comportement universel de η_{rep}/η_0 en fonction de C/C^* indépendant de cette nature chimique. Le passage du fondu au semi-diluées passerait par un régime concentré où le nombre n_e de blobs par enchevêtrement diminuerait pour atteindre en semi-dilué une valeur universelle.
2. Il est par contre possible que le nombre n_e de blobs par enchevêtrement soit constant dans tout l'intervalle de concentration du fondu à C^* . Dans ce cas les lois d'échelle pour le comportement dynamique ne seraient plus valables, les variables réduites faisant intervenir un paramètre supplémentaire n_e dépendant de la nature chimique des chaînes.

De façon générale et sans préjuger ni de la valeur ni du comportement du nombre n_e , les équations 2.15 à 2.17 conduisent en semi-dilué à :

$$\tau_{rep} = \tau_{Rouse} \times \frac{N/g}{n_e} = \tau_0 \times N^3 \times \frac{C^{\frac{3-3\nu}{3\nu-1}}}{n_e} \quad (2.21)$$

$$G_{rep} = G_{Rouse} \times \frac{N/g}{n_e} = \frac{kT}{a^3} \times \frac{C^{\frac{3\nu}{3\nu-1}}}{n_e} \quad (2.22)$$

$$\eta_{rep} = \eta_{Rouse} \times \left(\frac{N/g}{n_e}\right)^2 = \eta_0 \times N^3 \times \frac{C^{\frac{3}{3\nu-1}}}{n_e^2} \quad (2.23)$$

Nous avons réalisé des expériences de diffusion de lumière et de rhéologie sur des solutions de polybutadiène, polyisoprène et polystyrène de différentes masses [4, 9]. Le module osmotique obéit bien à une loi de comportement universelle comme cela est prévu. Dans le régime asymptotique, la valeur mesurée de l'exposant est également celle que l'on attend (cf eqs.2.5 et 2.6) :

$$\frac{(K/C)_{C>C^*}}{(K/C)_{C\rightarrow 0}} = (2.55 \pm 0.10) \times \left(\frac{C}{C^*}\right)^{1.30 \pm 0.02} \quad (2.24)$$

Le rapport η/η_0 exprimé en fonction de C/C^* est trouvé indépendant de la masse pour une espèce chimique donnée, mais par contre dépend fortement de la nature chimique. Pour chaque espèce on observe un régime asymptotique pour lequel la viscosité varie en $C^{4.4}$. La différence avec l'exposant prévu par la reptation (Eq.2.23) est le pendant de la variation en $N^{3.4}$ observée dans le fondu au lieu de celle en N^3 prévue. Toutefois ce régime asymptotique est atteint pour des rapports C/C^* différents pour chaque espèce chimique. Ainsi la concentration C_e , à partir de laquelle les chaînes sont enchevêtrées, diffère de C^* d'un rapport qui dépend de la nature chimique des chaînes. Dans chaque cas, le rapport C_e/C^* est supérieur à 1 signifiant qu'un nombre $n_e > 1$ de blobs sont nécessaires pour réaliser un enchevêtrement. Le rapport du module osmotique au module élastique de cisaillement permet d'accéder à ce nombre :

$$n_e = \left(\frac{K}{G} \right)_{C > C^*} \quad (2.25)$$

Dans le régime de concentration pour lequel la viscosité varie en loi de puissance, ce rapport est trouvé constant pour une espèce chimique donnée et proportionnel à la valeur de n_e dans le fondu. On trouve pour n_e , respectivement 38 ± 6 , 112 ± 8 et 185 ± 40 pour le polybutadiène, le polyisoprène et le polystyrène. Ce résultat invalide les lois d'échelle pour les propriétés dynamiques, car la variable réduite qui rend compte des effets de concentration n'est pas déductible de l'observation d'une chaîne seule, comme c'est le cas pour les propriétés statiques. Pour obtenir une loi universelle pour la viscosité, il faut exprimer le rapport η/η_{Rouse} en fonction de $(N/g)/n_e$. La concentration pour laquelle le nombre de blobs par chaîne est égal à n_e correspond à la concentration C_e à partir de laquelle les chaînes s'enchevêtrent : $C_e = n_e^{3\nu-1}C^*$. Dans le régime asymptotique observé pour les concentrations supérieures à C_e , la viscosité obéit à la relation :

$$\frac{\eta_{C > C_e}}{\eta_{Rouse}} = (60 \pm 10) \times \left(\frac{C}{C_e} \right)^{3.4 \pm 0.1} \quad (2.26)$$

Bien que les lois d'échelle au sens strict ne soient pas valables, le paramètre n_e étant introduit, cette dernière relation est générale puisque nous avons montré qu'elle s'appliquait aussi à des molécules très différentes des polymères neutres et flexibles, comme des chaînes d'ADN double brin [10].

Notre résultat éclaire d'une façon nouvelle la notion d'enchevêtrement. Dans le fondu, un point de départ pour interpréter un nombre de monomères par enchevêtrement, différents d'une espèce chimique à l'autre, consisterait à voir la chaîne comme une corde requérant une longueur plus ou moins grande pour faire un noeud. Exprimée en nombre de monomères, cette longueur conduirait à différentes valeurs de n_e . Cette vision est confortée par la longueur de persistance des chaînes variant expérimentalement dans le même sens que le nombre de monomères entre enchevêtrements. En adoptant ce point de vue, il est clair qu'en semi-dilué où toute notion de rigidité entre blob a disparue, on s'attend à un nombre de blobs par enchevêtrement indépendant du type de polymère. Nos résultats s'opposent à cette image des enchevêtrements. L'idée qui en émerge consiste plutôt à envisager la probabilité d'obtenir un obstacle topologique efficace parmi les contacts binaires existants entre chaînes. Cette probabilité inhérente à la nature de ces contacts dépend de l'espèce chimique mais n'a pas lieu de dépendre de la concentration. Sachant qu'il y a un contact binaire par monomère dans le fondu tandis qu'il y en a un par blob en semi-dilué, on obtient dans tous les cas une probabilité de contact binaire efficace égale à $1/n_e$.

2.4 Effet de la température et point θ

A la température θ , le paramètre d'interaction à deux corps s'annule. La chaîne est gaussienne plutôt que gonflée. Ce changement de conformation est progressif et dépend de l'écart relatif à θ : $\tau = (T - \theta)/\theta$. Envisageons une taille minimale $\chi = \tau^{-1}$ pour que les interactions de volume exclu s'expriment et que la conformation d'une chaîne s'écarte de la statistique gaussienne⁶. Ce "blob thermique" exprime qu'un changement de régime en température s'accompagne de son équivalent spatial : une chaîne gaussienne de rayon R , commence à être gonflée par le solvant à des températures supérieures à τ^* telle que $R = \chi$, soit

$$\tau^* = N^{-1/2} \quad (2.27)$$

Selon cette image, le polymère est gonflé à grande échelle (au-delà de χ) mais reste localement gaussien.

En semi-diluée, à cet effet de température s'ajoute un effet de concentration qui écrante les interactions thermodynamiques au-delà de ξ quelle que soit la qualité du solvant. L'équation 2.3 est applicable à une chaîne gaussienne ($\nu = 1/2$) : $C_\theta^* \propto N^{-1/2}$. De la même façon on pose $C \propto g_\theta^{-1/2}$ (une chaîne est seule à l'intérieur du blob) et $\xi_\theta \propto g_\theta^{1/2}$ (la chaîne est gaussienne). Le nombre de monomères par blob varie donc comme : $g_\theta \propto \xi_\theta^2 \propto C^{-2}$. Par rapport à une chaîne diluée, il est nécessaire cette fois que le blob thermique χ soit plus petit que le blob de concentration ξ_θ pour que l'on retrouve un domaine spatial où la chaîne est gonflée. La température réduite correspondante est donc :

$$\tau^{**} \propto g_\theta^{-1/2} \propto C \quad (2.28)$$

Les dépendances en concentration de ξ étant différentes de part et d'autre de τ^{**} , cela implique une dépendance en température. Pour des températures réduites supérieures à τ^{**} , le blob de concentration est un segment à volume exclu d'une chaîne de blobs thermiques : $\xi = \chi(g/g_\chi)^\nu$. Cela conduit à :

$$\left. \begin{array}{l} \xi = \xi_\theta \times (\tau/\tau^{**})^{-\alpha} \\ g = g_\theta \times (\tau/\tau^{**})^{-3\alpha} \end{array} \right\} \text{ avec } \alpha = \frac{2\nu - 1}{3\nu - 1} = 0.23 \quad (2.29)$$

Les comportements en température des grandeurs qui ne dépendent que de la longueur de chaîne renormalisée sont ainsi déduits directement. Par exemple, partant de l'équation 2.20 la viscosité dans le régime de Rouse est prévue constante de θ à τ^{**} puis croissante au-delà :

$$\eta_{Rouse} = \eta_0 \times \frac{N}{g} = \eta_{Rouse\theta} \times \left(\frac{\tau}{\tau^{**}}\right)^{3\alpha} \quad (2.30)$$

De même le coefficient de diffusion individuelle :

$$D_{Rouse} = D_{blob} \times \left(\frac{N}{g}\right)^{-1} = D_{Rouse\theta} \times \left(\frac{\tau}{\tau^{**}}\right)^{-2\alpha} \quad (2.31)$$

En bon solvant, pour des chaînes enchevêtrées n_e contacts binaires sont requis par enchevêtrement. En bon solvant, ces contacts existent à raison de un par blob. A θ , la chaîne étant gaussienne à toute échelle, un grand nombre de ces contacts

⁶M. Daoud, *Thèse de Doctorat*, Université de Paris VI (1977)

existent à l'intérieur du blob au sein d'une même chaîne. Ces contacts intra-chaînes, tout comme ceux inter-chaînes, constituent autant d'obstacles topologiques au mouvement des chaînes et doivent être pris en compte. L'ensemble de ces contacts binaires sans distinction⁷ ont une densité proportionnelle à C^2 , d'où une distance moyenne les séparant variant comme $C^{-2/3}$. Le nombre h_θ de monomères qui les séparent est finalement :

$$h_\theta \propto C^{-4/3} \quad (2.32)$$

ce qui est très proche du cas bon solvant : $h = g \propto C^{1/(1-3\nu)} \propto C^{-1.31}$. Le comportement en température de ce nombre de monomères par contact binaire, s'écrit également sous forme de loi de puissance en fonction de τ/τ^{**} :

$$h \propto h_\theta \times \left(\frac{\tau}{\tau^{**}}\right)^{-\beta} \quad \text{avec} \quad \beta = \frac{4}{3} - \frac{1}{3\nu - 1} = 0.02 \quad (2.33)$$

ce qui souligne la très faible dépendance en température de h .

En bon solvant, le nombre n_e de contacts binaires par enchevêtrement est trouvé indépendant de la concentration et proportionnel à sa valeur dans le fondu. Il est légitime d'envisager que ce nombre soit également indépendant de la température. En effet, expérimentalement, la température n'a pas d'effet sur la valeur du module élastique. Or ce module peut toujours s'écrire sous la forme $G = G_{Rouse} \times N/(hn_e)$, où kT qui intervient dans G_{Rouse} est la seule contribution de la température. En première approximation, le nombre $N/(hn_e)$ d'enchevêtrements par chaîne est donc constant. Le très faible exposant de la relation 2.33 conduit tout naturellement à considérer n_e comme une constante indépendante de T .

Le nombre $x_e = N/(hn_e) = x_{e\theta} \times (\tau/\tau^{**})^\beta$ d'enchevêtrements par chaîne est donc pratiquement indépendant de T . Cela résulte de deux effets qui se compensent. Lorsque la température décroît, la longueur de la chaîne exprimée en nombre de blobs diminue du fait de son dégonflement local, mais dans le même temps apparaissent des contacts intra chaînes absents en bon solvant. En d'autres termes, la contraction de la chaîne est compensée par sa tendance à s'auto enchevêtrer lorsque l'on s'approche de θ . Ce nombre d'enchevêtrements par chaîne indépendant de la température signifie qu'en ce qui concerne le comportement en température des propriétés dynamiques, il n'est prévu pratiquement aucune contribution supplémentaire de la reptation par rapport au régime de Rouse. En toute rigueur, on a :

$$\eta_{rep} = \eta_{Rouse} \times x_e^2 = \eta_0 \times \left(\frac{N}{g}\right)_\theta \times \left(\frac{\tau}{\tau^{**}}\right)^{3\alpha+2\beta} \quad (2.34)$$

$$D_{self} = D_{Rouse}/x_e^2 = \frac{kT}{\xi_\theta \eta_0} \times \left(\frac{N}{g}\right)_\theta \times \left(\frac{\tau}{\tau^{**}}\right)^{-(2\alpha+2\beta)} \quad (2.35)$$

Le produit $\eta_{rep} \times D_{self}$ est lui rigoureusement insensible aux enchevêtrements :

$$\eta_{rep} \times D_{self} = \eta_{Rouse} \times D_{Rouse} = \frac{kT}{\xi_\theta} \times \left(\frac{N}{g}\right)_\theta^2 \times \left(\frac{\tau}{\tau^{**}}\right)^\alpha \quad (2.36)$$

Ce produit n'est sensible qu'aux variations de la longueur de la chaîne exprimée en nombre de blobs.

La vérification expérimentale de ces lois pose des problèmes. La température augmentant à partir de θ , on observe que la viscosité passe par un minimum au lieu de

⁷R.H. Colby, M. Rubinstein, *Macromolecules* (1990), 23, 2753

croître continûment [16]. De même le coefficient de diffusion commence par croître⁸. Toutefois, le produit de ces grandeurs vérifie l'équation 2.36 et confirme les prévisions pour l'extension de la chaîne mais sans renseigner sur les propriétés d'enchevêtrement à θ . Il y avait donc un manque de preuve directe concernant la faculté d'une chaîne à s'auto enchevêtrer. Dès 1983 a été proposée l'idée⁹ d'une telle vérification expérimentale au moyen d'expériences d'écho de spin de neutrons. Ce n'est que plus récemment que l'expérience a été réalisée [13, 16].

2.4.1 Diffusion quasi-élastique à θ : comportement théorique

S'agissant d'une propriété locale, comparée à l'échelle sondée en rhéologie, la technique de choix pour tester l'existence éventuelle d'autoenchevêtrements est la diffusion quasi-élastique des neutrons. La mesure du facteur de structure dynamique permet d'accéder au temps $\tau(q)$, nécessaire pour qu'une fluctuation de concentration relaxe sur une échelle de longueur q^{-1} . Le coefficient de diffusion apparent à cette échelle est $D(q) = 1/(\tau(q)q^2)$. Une telle relaxation résulte d'un équilibre entre la force élastique de rappel qui tend à ramener l'entité diffusante à son équilibre et la force de frottement visqueux qui s'y oppose. L'expression de ces deux termes conduit à la relation générale :

$$D(q) = \frac{\mu(q)E_L(q)}{C} \quad (2.37)$$

où μ est la mobilité, c'est à dire la masse de l'objet "vue" à l'échelle q^{-1} divisée par la friction qu'il rencontre, $E_L(q)$ est le module élastique longitudinal et C la concentration. Pour une solution semi-diluée de polymère, la mobilité peut toujours s'écrire sous la forme d'échelle :

$$\mu(q) = \frac{g}{6\pi\eta_0\xi} \times f(q\xi) \quad \text{avec} \quad \begin{cases} f(1) = 1 \\ f(x > 1) = x^{1-1/\nu} \end{cases} \quad (2.38)$$

qui exprime que la mobilité sondée à $q\xi < 1$ est celle du blob, tandis qu'à $q\xi > 1$ c'est celle d'un segment de chaîne de masse $q^{-1/\nu}$ et de taille q^{-1} .

Le module $E(q)$ est la somme du module de compressibilité osmotique K et du module élastique de cisaillement G . Cette dernière contribution est nulle pour un liquide mais pas pour un corps viscoélastique. En effet, l'échelle de temps de l'expérience dépend de la valeur de q . Aussi, il existe une valeur minimale $q^- = \sqrt{1/(D_G\tau_r)}$ avec $D_G = \mu_{q \rightarrow 0}G/C$, au-delà de laquelle le temps de relaxation du facteur de structure est beaucoup plus court que le temps de relaxation τ_r d'une chaîne entière. Ce sera dans la pratique toujours le cas d'une expérience d'écho de spin. Les deux modules K et G font intervenir des longueurs différentes, respectivement la longueur ξ et le diamètre A du tube. Ils s'écrivent sous la forme d'échelle :

$$\begin{aligned} K(q) &= K \times f'(q\xi) \\ G(q) &= G \times f'(qA) \end{aligned} \quad \text{avec} \quad \begin{cases} f'(1) = 1 \\ f'(x > 1) = x^{1/\nu} \end{cases} \quad (2.39)$$

En bon solvant, ces deux longueurs ont la même dépendance en concentration. De plus, G est toujours plus petit que K (cf. Eq.2.25), d'où un coefficient de diffusion dominé par ce dernier. On obtient : $D(q) = D_{q \rightarrow 0} f(q\xi) f'(q\xi)$, soit :

$$D(q) = D_{q \rightarrow 0} \times f''(q\xi) \quad \text{avec} \quad D_{q \rightarrow 0} = \frac{kT}{6\pi\eta_0\xi} \quad \text{et} \quad \begin{cases} f''(1) = 1 \\ f''(x > 1) = x \end{cases} \quad (2.40)$$

⁸B. Manz, P. T. Callaghan, *Macromolecules* (1997), **30**, 3309

⁹F. Brochard, *J.Physique* (1983), **44**, 39

La dynamique sondée à $q\xi > 1$ correspond aux modes internes d'une chaîne. Dans ce régime, le coefficient de diffusion est théoriquement indépendant de la concentration et de la masse du polymère. Il varie linéairement en q , la pente de cette variation étant inversement proportionnelle à la viscosité locale subie par les monomères, c'est à dire celle du solvant. C'est effectivement ce qui est observé.

A θ , les longueurs ξ_θ et A varient différemment en fonction de C . Dans la mesure où chacun des contacts binaires constituerait autant d'obstacles topologiques ($n_e = 1$), les autoenchevêtrements impliqueraient un diamètre de tube A plus petit que ξ_θ , et un rapport K/G inférieur à 1. On obtient pour le coefficient de diffusion :

$$D(q) = D_G \times f(q\xi_\theta) \times \left(\frac{K}{G} f'(q\xi_\theta) + f'(qA) \right) \quad (2.41)$$

Dans ce cas, pour une échelle q^{-1} comprise entre A et ξ , F. Brochard prévoit que le module élastique soit constant (Eq.2.39) et la mobilité une fonction décroissante de q (Eq.2.38). A cette échelle ($\xi_\theta^{-1} < q < A^{-1}$), le coefficient de diffusion varierait en q^{-1} pour ensuite obéir au comportement d'échelle attendu pour les modes internes à $qA > 1$:

$$D_{\xi_\theta^{-1} < q < A^{-1}}(q) = D_{qA=1} \times qA \quad \text{avec} \quad D_{qA=1} = D_G \times \frac{A}{\xi_\theta} \quad (2.42)$$

Si le module élastique longitudinal $E_{Lq^{-1} < q}$ à temps court qui intervient dans le coefficient de diffusion D_G est dominé par le module de cisaillement $G \propto kTC/A^2$, il est prévu un coefficient de diffusion $D(q)$ indépendant de la concentration à $qA > 1$, comme en bon solvant :

$$D_{\xi_\theta^{-1} < q < A^{-1}}(q) = \frac{kT}{6\pi\eta_0} \times q \quad (2.43)$$

2.4.2 Diffusion quasi-élastique à θ : résultats expérimentaux

Des expériences d'écho de spin de neutrons ont été réalisées sur des échantillons de polystyrène et de polyisoprène de différentes masses molaires dans un domaine de concentration tel que $0.07 < C/C_e < 10$ et pour lesquels $1 < q\xi_\theta < 30$. Différents solvants ont été utilisés afin de varier la température θ et la viscosité du solvant. Les résultats se résume ainsi :

1. La décroissance de $D(q)$ prévue pour $\xi_\theta^{-1} < q < A^{-1}$ n'a pas été observée. Ceci est dû au fait que les contacts binaires ne sont pas tous efficaces pour le module élastique ($n_e > 1$) et qu'en conséquence à θ , K/G est de l'ordre de 1^{10} . Pour diminuer ce rapport il serait nécessaire de travailler à faible concentration sur de très longues chaînes, mais alors ξ_θ et A deviennent plus grands que l'échelle q^{-1} accessible.
2. La variable permettant de rendre compte de la dépendance en concentration de $D(q)$ est bien qA et non $q\xi_\theta$. On obtient en effet une courbe unique pour $D/D_{qA=1}$ en fonction de qA (Eq.[76]) avec $A \propto C^{-1/2}$ (tandis que $\xi_\theta \propto C^{-1}$). Ce résultat conduirait à penser que le comportement d'échelle attendu est bien observé. En fait, à $qA > 1$ une décroissance systématique du coefficient de diffusion est constatée pour des concentrations croissantes.

¹⁰M. Adam, M. Delsanti, *Macromolecules* (1985), **18**, 1760b

3. Contrairement à la situation bon solvant, à θ la dynamique locale est sensible à la concentration. Pour une concentration donnée, $D(q)$ varie bien linéairement et peut s'écrire sous la forme $D(q) = kTq/6\pi\eta_{locale}$. On trouve expérimentalement que la viscosité locale η_{locale} n'est pas celle η_0 du solvant mais varie comme :

$$\eta_{locale} = \eta_0(1 + B \times C) \quad (2.44)$$

Le rapport η_{locale}/η_0 est indépendant de la viscosité du solvant, de la valeur de la température θ et de la longueur des chaînes. Il ne dépend que de l'écart à la température θ et de la nature chimique du polymère. A θ , B vaut 25 cm³/g dans le cas du polystyrène et 15 dans le cas du polyisoprène. Dans les deux cas, il diminue lorsque l'écart à la température θ augmente et est nul en bon solvant ($\eta_{locale} = \eta_0$).

Cette viscosité locale près de θ est responsable des dépendances en température de la viscosité macroscopique et du coefficient de diffusion individuelle. La viscosité locale intervient en préfacteur des lois d'échelle pour ces grandeurs macroscopiques (Eqs 2.34 et 2.35). Une fois pris en compte la variation de la viscosité locale mesurée par écho de spin, on retrouve le comportement attendu : η_{rep}/η_{locale} constant dans toute la zone θ puis croissant comme $(\tau/\tau^{**})^{0.73}$. Le produit η_{rep}/D_{self} ne faisant pas intervenir la viscosité locale, ne présente ainsi aucune anomalie en fonction de la température (Eq.2.36).

Le comportement de la viscosité locale, que l'on constate comme n'étant pas celle du solvant, est difficile à comprendre. L'idée d'un artefact dû à la proximité de la transition vitreuse est à rejeter car l'effet observé pour le polystyrène est identique dans le décalin ($\theta=22^\circ\text{C}$) et le cyclopentane ($\theta=155^\circ\text{C}$). Cela pose alors un problème conceptuel sur l'image physique que l'on se fait d'une solution semi-diluée θ . Le concept de blob implique qu'une chaîne est seule dans le volume ξ^3 . Nos résultats montrent toutefois, que même à cette échelle, la dynamique locale dépend de la concentration macroscopique et est donc influencée par la présence des chaînes voisines. La concentration pertinente est bien celle de la solution et non la concentration interne dans le blob car les mêmes résultats sont obtenus en solutions diluées pour lesquelles ces deux concentrations sont différentes. Enfin une dernière remarque vaut peut-être la peine d'être faite : pour les deux polymères étudiés la grandeur B augmente dans le rapport de leur nombre n_e .

2.5 Perspectives

Dans ce qui précède, les propriétés dynamiques envisagées concernent un régime dans lequel les chaînes ne subissent que des déformations infinitésimales. Ces propriétés sont sondées par des mesures du coefficient de diffusion du centre de masse des chaînes, ou par des mesures rhéologiques pour lesquelles le gradient de vitesse de cisaillement de la solution est suffisamment faible. Toutefois en augmentant ce gradient, les différentes parties d'une chaîne peuvent avoir des différences de vitesse d'écoulement telles que la chaîne se déforme. Les propriétés viscoélastiques sont alors fortement non-linéaires. Cette non-linéarité se manifeste à la fois dans le régime transitoire (suivant par exemple l'établissement du cisaillement) et dans le régime stationnaire. Ces aspects non-linéaires sont très connus car largement répandus dans tous les systèmes viscoélastiques. Cependant, leurs descriptions sont souvent phénoménologiques puisque même dans le cas le plus simple des polymères linéaires ils sont mal com-

pris du point de vue théorique. Une des raisons provient de la polydispersité des systèmes étudiés, polydispersité dont l'effet attendu est très important dans le régime non-linéaire. Une autre raison proviendrait de la longueur des chaînes qui dans le meilleur des cas serait encore trop juste pour être dans un vrai régime asymptotique. Nous avons étudié les propriétés rhéologiques [17] de solutions semi-diluées d'ADN du bactériophage T2. La longueur exceptionnelle de ces chaînes (de l'ordre de $50 \mu\text{m}$) ainsi que leur rigoureuse monodispersité ont permis de conforter un résultat prévisible par un argument d'échelle, mais qui n'avait jamais été établi expérimentalement : à gradient de cisaillement $\dot{\gamma}$ élevé, la contrainte mesurée est constante entre $\tau_{rep}^{-1} < \dot{\gamma} < \tau_{Rouse}^{-1}$. La théorie initiale de Doi et Edwards prévoyait une décroissance en $\dot{\gamma}^{-1/2}$ conduisant à une instabilité mécanique qui se manifesterait dans le liquide par l'existence de deux zones subissant des gradients de déformation différents. Plus récemment différentes approches théoriques ont amélioré ce modèle initial et semblent prédire correctement le comportement rhéologique non linéaire en régime stationnaire. Du point de vue expérimental, ces différents modèles devraient pouvoir être départagés et affinés en étudiant les propriétés non-linéaires dans le régime transitoire ainsi que la contrainte normale à la déformation.

D'une façon générale, si l'on souhaite aborder certains problèmes biologiques en utilisant l'acquis de la physique des polymères, cet aspect non-linéaire interviendra inévitablement. En effet, *in vivo* les macromolécules sont la plupart du temps dans un régime de concentration élevée, telle que les temps de relaxation sont importants et les déformations des macromolécules non négligeables. Pour s'en convaincre, il suffit de penser aux tensions exercées sur les chaînes d'ADN par les fuseaux mitotiques (microtubules) lors de la division cellulaire ou aux déformations imposées par le cytosquelette d'une cellule migrante à son environnement.

Chapitre 3

Polymères associatifs

3.1 Introduction

Certains polymères sont constitués de l'enchaînement de monomères de natures différentes. Cet enchaînement est soit déterminé lors de la synthèse, soit aléatoire mais néanmoins corrélé en dessous d'une certaine distance. Dans les deux cas, la chaîne est constituée de séquences entières ayant des compositions chimiques différentes. Des interactions privilégiées entre séquences semblables, qui appartiennent ou non à la même chaîne, peuvent occasionner une conformation particulière des chaînes ou leur association. Un cas typique est celui de polymères globalement solubles mais comportant des zones placées en mauvais solvant. La minimisation de l'énergie interfaciale de ces zones favorise leur rapprochement et peut entraîner l'agrégation des chaînes en dilué et l'apparition de structures ordonnées en semi-dilué. Toutefois, de nombreuses contributions à l'énergie libre d'une chaîne s'opposent à ces associations. C'est par exemple l'entropie de conformation d'une chaîne, la pression osmotique locale dans l'agrégat ou la modification de la structure du solvant lorsqu'il s'agit de l'eau. Pour comprendre ces contributions, leur importance respective et leur rôle dans l'agrégation et les structures observées, il est nécessaire d'étudier tout d'abord les cas les plus simples pour lesquels ces différents termes énergétiques pourront être le mieux décrits.

Le cas *a priori* le plus simple de polymère associatif est celui des copolymères biséquencés en solvant organique sélectif, c'est à dire qui soit bon solvant pour l'une des séquences et mauvais pour l'autre. Lorsque ces séquences sont suffisamment longues, les lois d'échelle pour les polymères linéaires pourront être appliquées. Notamment, près de la température θ de la séquence en mauvais solvant, on peut espérer rendre compte de l'agrégation des chaînes à partir du diagramme de phase de cette séquence et exprimer les grandeurs mesurables caractérisant cette agrégation en fonction des variables réduites introduites au chapitre précédent. C'est cette idée qui a motivé l'étude d'un copolymère polystyrène-polyisoprène en solvant θ du polystyrène [12]. Un autre aspect qui pourra être abordé à l'aide des lois d'échelle est celui du rôle de la conformation de la séquence en bon solvant. On pourra par exemple étudier les effets de la topologie en comparant l'association de copolymères triséquencés aux extrémités cohésives (téléchéliques) avec celle des biséquencés. C'est ce fil conducteur qui a été suivi lors de l'étude de copolymères polystyrène-polyisoprène-polystyrène en mauvais solvant du polystyrène [8, 15].

Un des aspects les plus marquant des polymères associatifs réside dans leurs pro-

propriétés dynamiques. Tant en dilué qu'en semi-dilué, leurs singularités sont intimement liées aux structures observées ainsi qu'à l'aspect réversible de leur association. Cet aspect sera détaillé à travers deux exemples : les polymères biséquencés en solvant peu sélectif [30] et les polymères triséquencés en solution semi-diluée [11].

3.2 Propriétés statiques de bi et tri-séquencés en solution diluée

3.2.1 Formation de micelles sphériques

Le schéma classique de la formation de micelles part d'une analogie avec une séparation de phases macroscopiques. Pour un homopolymère A en mauvais solvant, en dessous de la binodale une fraction des chaînes sont agrégées en une phase dense de concentration C_{SD} . A cette concentration, les chaînes sont semi-diluées et la taille du blob $\chi = a\tau^{-1}$ ne dépend que de l'écart à la température θ . A cette phase, coexiste une phase diluée de concentration C_S , constituée de chaînes libres ayant une conformation globulaire de concentration interne C_{SD} et rayon $R_A = (N_A/g_\chi)^{1/3}$, où $g_\chi = \tau^{-2}$ est le nombre de monomères par blob thermique. L'égalité des potentiels chimiques des deux phases s'exprime par $\ln(C_{SD}/N_A) + E_{ag} = \ln(C_S/N_A) + E_{libre}$ où E_{ag} et E_{libre} sont les énergies libres par chaîne dans chacune des deux phases. Suffisamment loin de la température θ , C_{SD} est proche de 1 d'où $\ln(C_S) = E_{ag} - E_{libre}$ qui signifie que l'agrégation apparaît lorsque la perte entropique qui en résulte est compensée par le gain d'énergie. Dans le cas le plus simple, ce gain est interfacial. Dans chacune des deux phases, l'énergie interfaciale entre le polymère A et le solvant est égale à kT par unité de surface χ^2 . Soit pour un globule $E_{libre}/kT = E_\gamma = (R_A/\chi)^2 = \tau^{4/3}N_A^{2/3}$ et pour une chaîne dans un agrégat regroupant p chaînes $E_{ag}/kT = E_\gamma p^{-1/3}$. Pour un homopolymère A en mauvais solvant, une démixtion macroscopique sera favorisée ($p \rightarrow \infty$), d'où

$$C_s = e^{-E_\gamma} \quad (3.1)$$

Tandis que dans le cas d'un copolymère A-B en solvant sélectif, les séquences B en bon solvant peuvent restreindre l'étendue de cette séparation de phases à une taille optimale d'agrégat. Cet optimum correspond à un minimum pour l'énergie libre E_{ag} dont le calcul nécessite de connaître la forme des agrégats. La géométrie la plus simple pour des copolymères biséquencés est celle des micelles sphériques, constituées d'un coeur dense de séquences A en mauvais solvant et d'une couronne gonflée des séquences B en bon solvant. Lorsque le coeur est petit comparé aux micelles, cette couronne est décrite par le modèle de Daoud-Cotton des polymères en étoile : les p chaînes de la couronne sont semi-diluées et stockent une énergie osmotique égale à kT par blob, soit $E_{couronne} \propto kTp^{1/2}$ par chaîne. L'énergie par chaîne dans la micelle est donc $E_{ag}/kT = E_\gamma p^{-1/3} + Fp^{1/2}$. Le premier terme correspond au gain d'énergie interfaciale des séquences du coeur des micelles, tandis que le second correspond à la pression osmotique dans la couronne qui s'oppose à l'agrégation. Le facteur F ne dépend que du logarithme de la taille des micelles rapportée à celle du coeur et varie donc peu. La minimisation de E_{ag} conduit à un degré d'association p gouverné par l'énergie interfaciale (et donc par la température) :

$$p \propto E_\gamma^{6/5} \propto \tau^{8/5} \quad (3.2)$$

Pour des copolymères biséquences en solvant sélectif, ce schéma classique de micellisation prévoit :

1. à température donnée, il existe une concentration micellaire critique ($C_{m.c.} = C_s = e^{-(E_{libre} - E_{ag})}$) en dessous de laquelle les chaînes sont libres et au-delà de laquelle des micelles de degré d'association indépendant de C coexistent avec des chaînes libres en concentration égale à la $C_{m.c.}$.
2. à concentration donnée, au-delà de $C_{m.c.}$, les lois d'échelle près de la température θ de la séquence en mauvais solvant conduisent à un degré d'association des micelles variant comme $\tau^{8/5}$.

3.2.2 Agrégation de copolymères triséquences téléchéliques

Le cas des copolymères triséquences fut controversé. Lorsque les séquences des extrémités sont cohésives (copolymère téléchélique), l'agrégation en micelles sphériques implique le repliement en boucle de la séquence du milieu. L'évaluation de la perte d'entropie correspondante et de son rôle dans la thermodynamique de l'agrégation pose un problème. Initialement, ce rôle a été négligé¹ et l'agrégation des triséquences en micelles sphériques (fleurs) a été considérée comme essentiellement similaire à celle des biséquences. Du point de vue théorique, la seule particularité des triséquences résiderait dans leur capacité à former des ponts d'une micelle à l'autre, cette possibilité étant à l'origine d'interactions attractives entre micelles (second coefficient du viriel négatif)².

Un fait simple, unanimement reconnu dans la littérature, concerne la $C_{m.c.}$ des copolymères. Celle des triséquences est toujours beaucoup plus grande que celle des biséquences équivalents, signe que l'énergie d'une chaîne dans un agrégat est significativement plus élevée. Cela montre qu'il est nécessaire d'examiner plus attentivement les différents termes qui participent à cette énergie.

Dans le cas d'une chaîne linéaire dont on oblige les extrémités à se rejoindre en un point, l'énergie liée à la perte d'entropie est³ $E_{boucle} = (3\nu + \gamma - 1)\ln(N_B)$, où ν et γ sont les exposants critiques usuels ($\nu = 0.588$ et $\gamma = 1.161$ en bon solvant). Si on impose aux extrémités de se rejoindre en un même plan, la perte d'entropie est moindre et son calcul fait intervenir les exposants critiques de surface. Entre ces deux cas extrêmes, un argument d'échelle permet de décrire le cas d'un copolymère triséquence formant une boucle. Les extrémités de la séquence intermédiaire B se rejoignent à la surface du globule non ponctuel formé par les séquences A. Cette contribution diminue E_{boucle} qui s'écrit :

$$E_{boucle} = (3\nu + \gamma - 1)\ln(N_B) - \left(2 + \frac{\gamma - 1}{\nu}\right)\ln(R_A) \quad (3.3)$$

La structure des agrégats formés par des triséquences dépend entre autres de la conformation des chaînes s'associant. Deux cas sont envisageables : 1) une conformation en haltère pour laquelle les séquences A forment deux globules distincts séparés par la séquence B ; 2) une conformation en anneau pour laquelle les deux séquences A se réunissent en un seul globule (gain d'énergie interfaciale) mais forcent ainsi la séquence B à former une boucle (perte entropique). Les énergies correspondantes sont

¹A. Halperin, *Macromolecules* (1991), **24**, 1418

²A.N. Semenov, J.-F. Joanny, A.R. Khokhlov, *Macromolecules* (1995), **28**, 1066

³G. Jannink, J. des Cloizeaux, in "Les polymères en solutions", Les éditions de physique, Les Ulis 1987.

$E_{haltere} = 2E_\gamma$ et $E_{anneau} = 2^{2/3}E_\gamma + E_{boucle}$. Si on considère une chaîne participant à une micelle sphérique du type "fleur", le même terme d'énergie de boucle intervient mais ne concerne cette fois que la portion de chaîne de longueur g_B formant le dernier blob de la couronne (siège de la boucle) plutôt que la longueur totale N_B . Il est alors clair que lorsque l'énergie interfaciale est suffisamment grande pour imposer aux chaînes libres une structure d'anneau, elle l'est *a fortiori* pour imposer aux agrégats une structure de fleur : $(2 - 2^{2/3})E_\gamma > E_{boucle}(N_B) > E_{boucle}(g_B)$. Un cas intéressant est précisément celui pour lequel $(2 - 2^{2/3})E_\gamma < E_{boucle}$, et dont l'importance respective de ces deux termes peut être modifiée au moyen de la température. C'est précisément celui que nous avons étudié expérimentalement [15].

3.2.3 Résultats expérimentaux

Une étude a été menée sur des copolymères bi et triséquencés de styrène et d'isoprène en mauvais solvant du polystyrène (heptane). Les premiers furent choisis pour correspondre à la moitié des seconds afin d'observer les effets liés aux boucles sur la structure des agrégats.

La solubilité du polystyrène seul dans l'heptane à différentes températures a été mesurée sur différentes chaînes de faibles masses. L'énergie interfaciale, E_γ , suit bien le comportement d'échelle en $N^{2/3}$, signature de la structure globulaire du polystyrène dans ce solvant. Dans le cas des copolymères étudiés, cette énergie interfaciale est typiquement de l'ordre de $20 kT$ à 20°C .

L'association des biséquencés a été étudiée en solutions diluées par diffusion de rayonnements. Quelle que soit la température entre 10 et 60°C , les copolymères biséquencés forment des micelles sphériques denses du type polymère en étoile. Typiquement à 20°C , leur degré d'association p est de l'ordre de 50 et leur rayon de giration R_g de l'ordre de 20 nm. Plusieurs faits permettent d'affirmer que la structure obtenue est bien celle de micelles sphériques faites d'un coeur dense de polystyrène et d'une couronne gonflée de polyisoprène.

1. La concentration interne des agrégats est très élevée (de l'ordre de 10%).
2. Le rayon de giration varie très peu en fonction du degré d'association. Cette variation est compatible avec le comportement en $p^{0.2}$ prévu pour les polymères en étoile.
3. A $qR_g > 1$, la fonction de diffusion de neutrons aux petits angles signe une interface nette des objets. Des mesures de variations de contraste montrent la présence d'un coeur dense de polystyrène et d'une couronne gonflée de polyisoprène.

Si les biséquencés s'associent bien en micelles sphériques, les variations en concentration et en température du degré d'association diffèrent de ce qui est prévu. Ainsi à 20°C une agrégation se manifeste déjà à des concentrations de l'ordre de $3 \times 10^{-6} \text{g/cm}^3$, le degré d'association augmente alors lentement sur plus d'une décade en concentration pour finalement atteindre un plateau à la valeur mentionnée plus haut. Dans le domaine de concentration pour lequel le degré d'association n'est pas constant, sa variation en fonction de la température est beaucoup plus importante que prévue. Par contre, pour des températures suffisamment basses ou à concentration suffisamment élevée, la variation du degré d'association est compatible avec celle de l'énergie interfaciale mesurée sur le polystyrène et avec le modèle de croissance des micelles sphériques (Eq.3.2).

L'association des triséquencés se distingue de celle des biséquencés. A haute température ($T > 40^\circ\text{C}$), des agrégats sont observés au-delà d'une concentration $C_{a.c.} =$

$1.5 \times 10^{-3} \text{g/cm}^3$. Leur taille est plus importante que celle des micelles de biséquencés (pouvant atteindre $R_g = 100 \text{ nm}$ c'est à dire 4 fois le rayon des chaînes libres) mais leur degré d'association est plus faible et ne dépasse pas 10. Ce degré d'association dépend de la concentration jusqu'en semi-dilué où l'écrantage des fluctuations de concentration empêche de pouvoir le mesurer directement. A haute température, ces agrégats ont donc une structure très peu dense comparée à celle de micelles, plusieurs arguments renforcent cette idée :

1. La fonction de diffusion des agrégats a le même profil que celle des chaînes libres (qui elle-même ne présente pas d'anomalie par rapport à celle d'une chaîne en bon solvant), elle ne dépend que de qR_g .
2. Le coefficient de diffusion apparent montre à $qR_g > 1$ les modes internes de relaxation des fluctuations de concentration, au contraire des micelles sphériques pour lesquelles ces fluctuations sont négligeables.

Pour des températures décroissantes (entre 40 et 10°C) et aux concentrations supérieures à la $C_{a.c.}$ observée à haute température, on observe une densification des agrégats : le rayon diminue d'un facteur 2, tandis que le degré d'association augmente continûment. A ces mêmes températures et aux concentrations inférieures à $C_{a.c.}$, les chaînes restées libres à hautes températures finissent par s'associer. Dans les deux cas, rayon de giration, R_g , et degré d'association, p , dépendent de la température et de la concentration, mais une courbe unique est obtenue pour $R_g(p)$ qui varie comme $p^{0.5}$. Dans ce régime de température et de concentration, des expériences de diffusion de neutrons aux petits angles ont montré que le facteur de forme des agrégats à grand q est similaire à celui des micelles de biséquencés. Par contre pour des plus petites valeurs de q , le facteur de forme présente un pic de corrélation correspondant à une longueur caractéristique dans les agrégats de l'ordre de 520 Å, comparable au diamètre hydrodynamique des micelles de biséquencés.

La présence de ce pic de corrélation, ainsi que la variation en $p^{0.5}$ de la taille des agrégats, montrent que lorsque le solvant devient plus sélectif, s'il y a bien une densification des agrégats compatible avec une structure en "fleurs", celles-ci ne sont jamais isolées mais toujours associées dès que les conditions thermodynamiques sont favorables à leur formation.

3.3 Des propriétés dynamiques exotiques

3.3.1 Biséquencés en solvant peu sélectif : une analogie avec les polymères vivants

Les copolymères biséquencés en solvant suffisamment sélectif forment des micelles sphériques. Toutefois, il existe une région du diagramme de phase, proche de la binodale, pour laquelle les agrégats ne sont pas sphériques. C'est le cas des copolymères polystyrène-polyisoprène dans le méthylcyclohexane, à des températures proches de la température θ du polystyrène. Les agrégats sont très grands, peu denses et très polydispersés sans qu'il ait été possible d'élucider plus précisément leur structure. Quoiqu'il en soit, la dynamique de relaxation des fluctuations de concentration présente des aspects particulièrement originaux qui méritent d'être détaillés [30].

Des expériences de diffusion quasiélastique de la lumière montrent que dans le domaine de vecteur de diffusion exploré, la dynamique à temps long est nettement "sur-diffusive". Par ce terme, il faut comprendre que la "diffusion" (qui n'en est plus

une à proprement parler) est plus rapide si l'on considère des échelles d'espace ou de temps plus grandes. Usuellement, c'est plutôt la situation inverse qui est observée : la dynamique est plus rapide à petite échelle (c'est le cas, par exemple, de la dynamique des modes internes des polymères). A ma connaissance, un tel comportement sur-diffusif n'a été mentionné que récemment dans le cas du vieillissement physique de gels colloïdaux ou de systèmes vitreux⁴. Dans notre cas ce comportement sur-diffusif se manifeste expérimentalement de deux façons différentes :

1. Le coefficient de diffusion apparent est une fonction décroissante du vecteur de diffusion. Dans tout le domaine exploré, il varie en loi de puissance comme : $D_{app} \propto q^{-0.6}$.
2. Il existe un domaine assez étroit de vecteur de diffusion pour lequel le facteur de structure dynamique décroît plus rapidement qu'une simple exponentielle.

Pour rendre compte de ces différents aspects, nous avons développé l'idée que les cassures et recombinaisons des agrégats contribuent à la relaxation des fluctuations de concentration au même titre que le processus individuel de diffusion. Le modèle le plus simple qui intègre ces notions de cassures et recombinaisons est celui des "polymères vivants". Les polymères vivants sont le résultat d'un processus de polymérisation à l'équilibre thermodynamique, chaque objet d'une taille donnée pouvant se casser et se recombinaison en permanence. Ce type d'objet se rencontre par exemple dans le cas du polysulfure ou dans celui des micelles géantes de tensioactif. Les cassures et recombinaisons conduisent à une population d'objets à l'équilibre dont la distribution en taille est une exponentielle : $p(N) = e^{-N/\bar{N}}$, où \bar{N} est la taille caractéristique moyenne qui augmente avec la concentration comme $C^{1/2}$. Du point de vue de la dynamique, le paramètre important est le temps caractéristique de mise à l'équilibre de la concentration d'une espèce donnée de taille N après qu'elle ait subi une perturbation. Ce temps varie comme :

$$\tau_{CR} = \frac{\tau_0}{N} \quad (3.4)$$

où l'indice CR se réfère au processus de cassures et recombinaisons et où τ_0 est un temps élémentaire caractéristique de l'origine physico-chimique de ce processus. Ce temps τ_{CR} peut être vu comme le temps de "vie" de l'espèce de taille N dont la probabilité de coupure est d'autant plus grande que N est grand. A l'échelle q^{-1} , on peut définir le temps, $\tau_{dif}(N)$, caractéristique de la diffusion individuelle d'un objet de taille N : $\tau_{dif}(N) = 1/(D(N)q^2)$, où $D(N)$ est le coefficient de diffusion de cette espèce. En supposant une relation du type Stocke-Einstein entre le rayon hydrodynamique et le coefficient de diffusion ainsi qu'une relation entre masse et rayon du type loi de puissance, on obtient :

$$\tau_{dif} = \frac{N^\nu}{D_0 q^2} \quad (3.5)$$

où D_0 le coefficient de diffusion des éléments constituant les objets. Ce temps $\tau_{dif}(N)$ croît avec N . Il est donc possible de définir une taille $N^*(q)$ pour laquelle les deux temps caractéristiques sont égaux : $\tau_{CR}(N^*) = \tau_{dif}(N^*)$, soit :

$$N^*(q) = (D_0 \tau_0)^{\frac{1}{1+\nu}} q^{\frac{2}{1+\nu}} \quad (3.6)$$

La taille caractéristique N^* qui dépend du vecteur de diffusion, partage la population en deux sous ensembles :

⁴Cipelletti L., Manley S., Ball R.C., Weitz D.A. *Phys. Rev. Lett.* (2000) **84**, 2275 ; Knaebel A., Bellour M., Munch J.-P., Viasnoff V., Lequeux F., Harden J.L. *Europhys. Lett.*, 52 (2000), **1**, 73

1. Les objets d'une taille plus petite que N^* ont un temps de "vie" supérieur à leurs temps de diffusion. La dynamique de ce sous-ensemble est alors dominée par un processus de diffusion individuelle d'objets dont la distribution est figée. C'est la dynamique que l'on observerait pour une population polydisperse de polymères ordinaires (et non plus "vivants") dont les plus grands ont une taille N^* .
2. Les objets d'une taille supérieure à N^* ont un temps de "vie" inférieur à leur temps de diffusion. La dynamique de ce sous-ensemble dépend d'un mécanisme coopératif de mise à l'équilibre thermodynamique de la population.

Selon les valeurs relatives de $N^*(q)$ et \bar{N} , différents régimes sont prévisibles. Pour les petites valeurs du vecteur de diffusion, $N^*(q) < \bar{N}$, la population se trouve majoritairement dans le deuxième cas. La distribution des objets est globalement vue comme étant à l'équilibre thermodynamique durant tout le temps requis pour qu'une fluctuation de concentration relaxe sur une échelle q^{-1} . La dynamique est gouvernée par la taille moyenne \bar{N} des objets :

$$S(q, t)_{N^*(q) < \bar{N}} = e^{-D(\bar{N})tq^2} \quad (3.7)$$

A grand q , $N^*(q) > \bar{N}$, le premier sous-ensemble domine. Sa une distribution est globalement vue comme figée sur l'échelle de temps à laquelle elle est regardée. A temps long, la dynamique est dominée par la diffusion individuelle des objets les plus grands de ce sous-ensemble, qui par définition ont une taille N^* .

$$S(q, t)_{\bar{N} < N^*(q)} = e^{-D(N^*(q))tq^2} \quad (3.8)$$

Le coefficient de diffusion apparent varie comme $D_{app}(q) = D(N^*(q)) \propto N^{*-\nu}$. La dépendance en q de N^* (Eq. [84]) conduit à :

$$D_{app}(q) \propto q^{\frac{-2\nu}{1+\nu}} \quad (3.9)$$

C'est déjà qualitativement un résultat qui rend compte de nos expériences. Une structure lâche des agrégats que l'on observe correspond à un exposant ν compris entre 1/3 (structure dense) et 1 (bâton), ce qui conduit respectivement à $D_{app}(q) \propto q^{-1/2}$ et $D_{app}(q) \propto q^{-1}$. La valeur $\nu = 1/2$ conduit à $D_{app}(q) \propto q^{-2/3}$, ce qui est très comparable à notre résultat expérimental ($D_{app}(q) \propto q^{-0.6}$).

3.3.2 Triséquencés en semi-diluée : une structure cristalline mais une dynamique de liquide

Les copolymères triséquencés en solvant sélectif dont il a été question plus haut ont été étudiés [11] en solutions semi-diluées ($C/C^* < 6$ et $3\% < C < 20\%$). A ces concentrations, les chaînes s'interpénètrent mais sont assez courtes pour ne pas s'enchêtrer au sens dynamique du terme. La viscoélasticité de ces solutions est néanmoins remarquable. A 30°C, leur viscosité est proche de celle du solvant. Mais en refroidissant de 20°C, la viscosité augmente de trois ordres de grandeur pour que la solution soit finalement solide à 5°C. Cette divergence de la viscosité ne correspond pas à une loi de puissance comme lors d'une transition sol-gel. La seule façon d'en rendre compte est d'employer une loi de comportement du type Vogel-Fulcher utilisée pour les transitions vitreuses. Les solutions présentent un temps de relaxation τ_R remarquablement long eu égard à la longueur des chaînes. Viscosité et temps de relaxation rhéologique varient dans les mêmes proportions en fonction de la température. Le

module élastique au plateau $G = \eta/\tau_R$ est donc indépendant de la température. Ce module est par contre proportionnel à la concentration et de l'ordre de kTC/M , soit le module de chaînes étirées par leurs extrémités. De l'ensemble de ces propriétés rhéologiques, l'image qui se dégage quant à la structure de la solution est celle d'un réseau constitué de noeuds de polystyrène reliés entre eux par des chaînes de polyisoprène. La transition vitreuse du polystyrène à l'intérieur d'un noeud expliquant le comportement en température de la viscosité et du temps de relaxation, tandis que les séquences de polyisoprène seraient responsables du comportement élastique.

La fonction de diffusion de neutrons aux petits angles présente un maximum, dont la position q^* varie comme $C^{1/3}$ et signe une structure tridimensionnelle. Des expériences plus fines selon une technique permettant d'augmenter sensiblement la résolution [34] ont révélé des pics de Bragg jusqu'au 5^{eme} ordre, dont les positions relatives indiquent une structure cubique⁵. Une analyse fine de la largeur de ces pics en fonction de la résolution instrumentale montre que cette dernière est toujours limitante, révélant ainsi un ordre à très longue portée. En supposant une structure cubique centrée, le paramètre de maille d est compris entre 50 et 100 nm selon la concentration. Le volume d^3 implique un degré d'association par noeud du réseau du même ordre de grandeur que celui des micelles de biséquencés en diluée ($p \simeq 50$).

Ces solutions semi-diluées présentent ainsi deux aspects qui semblent contradictoires : une structure cristalline mais un écoulement de liquide. Ce comportement original est mieux compris si l'on analyse le facteur de structure dynamique, $S(q, t)$, mesuré par diffusion de la lumière. Il présente typiquement trois régimes :

1. Pour les petites valeurs de tq^2 on observe un mode diffusif (c'est à dire $S(q, t)$ indépendant de tq^2), indépendant de la température et de la concentration. Le coefficient de diffusion D_1 correspond à la diffusion individuelle d'objets de même rayon hydrodynamique que les micelles de biséquencés.
2. Pour les valeurs intermédiaires de tq^2 on observe un mode sous-diffusif, c'est à dire que la relaxation des fluctuations est d'autant plus lente que l'échelle à laquelle elles sont observées est plus grande (q petit).
3. Pour les grandes valeurs de tq^2 , on observe de nouveau un mode diffusif (coefficient de diffusion D_3), mais qui est cette fois coopératif (dépendant fortement de la concentration C) et dépendant de la température.

Dans la littérature, ce dernier comportement à temps long est souvent imputé à la diffusion individuelle de très gros objets, tels que des hétérogénéités dans la solution. L'ordre à longue portée révélé par les expériences de diffusion de neutrons permettent de proposer plutôt un mécanisme coopératif correspondant à la diffusion d'une lacune dans le réseau. Une telle lacune de dimension $d \propto C^{-1/3}$ subit une friction liée à la viscosité macroscopique : $f = \eta d = \tau_R G d$. Le module élastique G étant proportionnel à la concentration, on s'attend pour un tel mécanisme à ce que le coefficient de diffusion $D = kT/f$ soit proportionnel à d^2/τ_R quelles que soient la température et la concentration. C'est précisément ce qui est observé sur plus de deux ordres de grandeur de variation pour D_3 , le rapport $D_3/(d^2/\tau_R)$ est constant :

$$\left\langle \frac{D_3}{d^2/\tau_R} \right\rangle = (5.5 \pm 0.5) \times 10^{-3} \quad (3.10)$$

Notre démarche pour comprendre le facteur de structure dynamique dans son ensemble a consisté à déterminer la variable réduite pour l'ensemble des courbes obtenues.

⁵Le 7^{eme} ordre est néanmoins nécessaire pour discriminer une structure cubique simple d'une cubique centrée.

nues aux différentes valeurs du vecteur de diffusion. Pour une diffusion simple, cette variable est $q^2 \langle r^2 \rangle$, où le déplacement carré moyen $\langle r^2 \rangle = Dt$. Ici la forme retenue pour exprimer la variable $\langle r^2 \rangle$ est inspirée des modèles pour les colloïdes ou les liquides surfondus. Considérons la diffusion d'un noeud du réseau. A temps court, on observe une diffusion autour de leur position d'équilibre (région 1 du facteur de structure), cette diffusion sature par un effet de cage lié à la présence des voisins (début de la région 2). Les noeuds sont piégés pendant une durée moyenne qui dépend de la barrière d'énergie à franchir. Une distribution exponentielle de la hauteur de ces barrières (qui peut provenir par exemple d'une distribution du nombre de séquences de polystyrène participant au noeud) conduit à $\langle r^2 \rangle \propto t^\beta$, où β est le rapport de kT à l'énergie moyenne E_0 de la barrière. L'effet de cage ne se faisant sentir que pour $kT/E_0 < 1$, la dynamique dans ce régime est clairement sous-diffusive. La distribution des énergies ayant nécessairement une coupure vers les grandes valeurs (par exemple la concentration en polystyrène d'un noeud ne peut excéder 1 ce qui implique un degré d'association maximum), à temps long on retrouve nécessairement un mode diffusif (région 3). L'expression du déplacement carré moyen est de la forme :

$$\langle r^2 \rangle = (nd)^2 \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{t_1}\right) + \left(\frac{t}{t_2}\right)^\beta + \left(\frac{t}{t_3}\right) \right) \quad (3.11)$$

n est la taille de la cage exprimée en nombre de mailles. $D_1 = (nd)^2/t_1$ et $D_3 = (nd)^2/t_3$ sont déterminés indépendamment par ajustement de $S(q^2)$ respectivement dans la limites des temps courts et des temps longs. Finalement, seul trois paramètres, n , β et t_2 sont ajustables et permettent d'obtenir une courbe unique pour $S(q, t) = f(q^2 \langle r^2 \rangle)$ à température et concentration données. Les résultats montrent que cette courbe est indépendante de la température et uniquement fonction de la concentration, notamment via les valeurs de β et n . A une concentration de 10% en polymère $n = 0.7$ et $\beta = 0.4$; tandis qu'à 5%, $n = 3$ et $\beta = 1$. Ce qui montre que lorsque la concentration diminue, l'effet de cage et l'aspect sous-diffusif de la dynamique s'atténuent.

Insistons sur le fait que la dynamique lente et sous-diffusive qui caractérise la région 2 du facteur de structure dynamique est un mode coopératif. En exprimant le déplacement carré moyen d'un objet, on considère la diffusion individuelle d'une lacune ou d'un défaut dans le réseau plutôt que celle d'un "atome". Cette diffusion qui procède par saut (un noeud du réseau passe d'une cage à l'autre) permet de concilier les deux aspects qui paraissaient contradictoires : une structure cristalline et un écoulement de liquide.

3.4 Perspectives

L'étude des polymères associatifs constitue un champ d'activité très important principalement du fait de la très grande variété des applications envisagées. Cette variété est principalement due à celle quasi infinie des copolymères synthétisés par les chimistes. Variété des natures chimiques et des architectures qui leur confèrent des propriétés physiques sans cesse renouvelées. On conçoit qu'il est alors très difficile de parler en toute généralité. On peut noter cependant certaines orientations qui se dégagent nettement. En réponse à une pression de politique scientifique importante liée initialement à des problèmes environnementaux, les polymères associatifs étudiés aujourd'hui sont hydrosolubles à une très grande majorité. Leurs utilisations et les études qui en découlent concernent de plus en plus des couplages avec d'autres constituants : polymères de na-

ture différente, molécules tensioactives, nanoparticules solides . . . La physique qui en découle intègre donc celle des interfaces et des colloïdes. Les systèmes étudiés se rapprochent alors beaucoup de matériaux d'origine biologique [19] jusqu'à avoir même une ambition biomimétique [28].

L'hydrosolubilité des polymères est très souvent obtenue par l'ajout de séquences ou de monomères responsables de charges électriques le long de la chaîne, son squelette restant quant à lui hydrophobe. La physique de ces objets fait alors appel à celle des polyélectrolytes ou des polyampholytes et a de nombreux points communs avec celle de macromolécules biologiques telles que les protéines pour lesquelles on retrouve les notions de micellisation, d'agrégation [20, 24] et de collapse. En particulier, ce dernier aspect est à mettre en perspective avec les problèmes liés au repliement des protéines [26] qui sont évoqués dans le chapitre suivant.

Chapitre 4

Bio-physique statistique et mésoscopique

Les thèmes de recherche situés à l'interface entre la biologie et la physique intéressent de plus en plus de physiciens. Dans cette démarche, ils sont fortement encouragés par les diverses instances nationales ou européennes qui classent la biologie parmi les priorités de leur politique scientifique. Les collaborations entre physiciens et biologistes ont concerné initialement des problèmes abordés à une échelle moléculaire où interviennent des propriétés physiques très locales des objets étudiés. On peut citer par exemple la cristallographie des protéines ou les études par RMN. Plus récemment, sont abordés des problèmes impliquant des échelles beaucoup plus grandes, de la taille de la cellule et des macromolécules qui la constituent. Dans ce cadre, les avancés de la recherche en physique des polymères, physique statistique et physique de l'état condensé permettent d'aborder de façon originale certains problèmes biologiques à une échelle supramoléculaire ou macromoléculaire.

C'est en ayant cette ambition que dès 1994 sous l'instigation de G. Jannink et J.-L. Sikorav a débuté une étude des propriétés rhéologiques des solutions semi-diluées d'ADN [10, 17]. La motivation biologique de cette étude était de comprendre comment la durée relativement courte parfois observée d'un cycle cellulaire est compatible avec les propriétés dynamiques attendues de l'ADN chromosomique. Eu égard à la longueur des chaînes d'ADN et à leur concentration importante dans le noyau cellulaire, leur temps de relaxation serait très long si ce n'était la présence d'enzymes (les ADN topoisomérases de type II) catalysant le passage l'une à travers l'autre des chaînes et effaçant ainsi les contraintes topologiques liées aux enchevêtrements. Il est prévu théoriquement pour la dynamique d'une solution d'ADN double brin enchevêtrés qu'elle passe d'un mode de reptation en l'absence d'enzyme à un mode de Rouse en sa présence¹. Cette conjecture n'a pas pu être vérifiée mais l'étude qu'elle a initiée a permis de démontrer l'universalité des propriétés rhéologiques des solutions d'ADN qui sont identiques à celles des polymères synthétiques et également de préciser les conditions expérimentales propres à l'observation du phénomène attendu.

C'est en ayant une approche similaire que je tente de développer deux axes de recherche, tous les deux en collaboration très étroite avec le "Laboratoire de Matière Molle, Instabilités et Turbulence" du SPEC/DRECAM/DSM/CEA et le Groupe Mi-

¹J.-L. Sikorav, G. Jannink, "Dynamics of entangled DNA molecules in the presence of topoisomerases.", *C. R. Acad. Sci.* (1993) **316**, 751

croenvironnement et Comportement Cellulaire de l'Université de Cergy-Pontoise. Chacun de ces projets a obtenu un appui financier. Il s'agit de :

1. Physique mésoscopique de l'invasion cellulaire (financement de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), 2002, projet n°7719).
2. Repliement séquentiel des protéines assisté par translocation (financement du Ministère de la Recherche, Action Concertée Incitative (ACI) "nanosciences" 2003, projet n°NR00085).

Il sont brièvement exposés ci-dessous.

4.1 Physique mésoscopique de l'invasion cellulaire

L'évolution des cellules tumorales d'un stade de prolifération localisée, à un stade de cellules invasives à l'origine de métastases, est responsable d'une des principales difficultés à traiter les cancers associés à ce type de tumeur. En dehors des aspects génétiques et métaboliques qui sont très étudiés par ailleurs, de nombreux processus physiques ou physico-chimiques, concernant notamment les interactions de la cellule tumorale avec son micro-environnement, sont impliqués dans l'agressivité des tumeurs. La compréhension de ces processus est un point clé nécessaire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

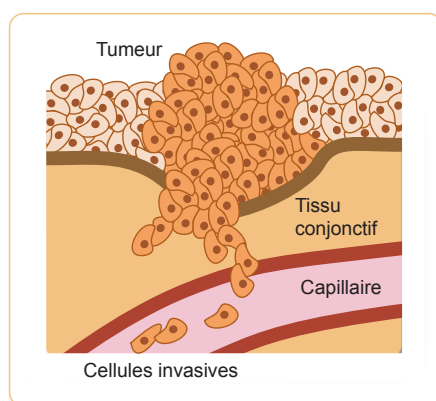


FIG. 4.1 – Schéma d'une tumeur maligne présentant des cellules invasives susceptibles de former des métastases.

Plus précisément, l'invasion cellulaire est le processus par lequel une cellule tumorale quitte l'organe auquel elle appartient, franchit la barrière physique que représente le tissu conjonctif et la lame basale, atteint un vaisseau capillaire et est ainsi transportée à distance pour produire des tumeurs filles. L'invasion cellulaire implique trois aspects :

1. La dégradation enzymatique de la matrice extracellulaire qui est un gel confinant les cellules dans les organes.
2. l'adhérence cellulaire (des cellules entre elles et des cellules à la matrice).
3. la migration cellulaire qui est le processus par lequel la cellule joue un rôle actif en se déformant.

Au niveau cellulaire, ces trois aspects sont liés et interdépendants. Ils sont régulés par de nombreux acteurs moléculaires. Jusqu'à présent l'invasion tumorale a été principalement étudiée sous l'angle de cette régulation métabolique. Or chacun des trois aspects de l'invasion cellulaire relève d'une description en termes de propriétés physiques du micro-environnement cellulaire, description qui manque actuellement et pour laquelle une approche de physicien est pertinente.

4.1.1 Quelques résultats

Jusqu'à présent, nos travaux dans ce domaine ont concerné le premier des trois aspects évoqués plus haut : la dégradation enzymatique de la matrice extracellulaire [18, 25, 29]. Cette matrice est un gel constitué principalement de protéines : collagène, élastine, téna-scine, laminine, fibronectine ...). Lors de l'invasion, la cellule exprime des enzymes appelées "protéinases", eux même ayant une grande diversité puisque plus d'une vingtaine de protéinases différentes sont recensées. Leur rôle une fois hors de la cellule consiste en l'hydrolyse des liaisons peptidiques des protéines de la matrice. Face à cette grande diversité des acteurs moléculaires, notre approche du problème a consisté à envisager ces enzymes comme catalysant la transition de la matrice d'un état solide (gel) vers un état liquide (sol) permettant le passage des cellules invasives. Nous avons pu montrer que cette dégradation est limitée par la diffusion de l'enzyme dans le gel. Chacun des deux acteurs de cette transition, à savoir le gel et la diffusion de l'enzyme, relève d'une description utilisant le concept d'invariance par changement d'échelle. Ainsi des variables réduites peuvent être proposées afin de rendre compte de nos mesures concernant les variations de la cinétique de dégradation en fonction de la concentration en enzymes et de celle du gel.

Des résultats sur un système expérimental simplifié.

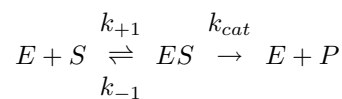
Afin d'avoir une approche physique de ces problèmes, il est important de simplifier les systèmes étudiés tout en gardant un certain réalisme. Pour cela nous avons étudié la dégradation de gels de gélatine, qui est du collagène dénaturé. La protéinase est la thermolysine qui est un analogue bactérien des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire. Des mesures systématiques du temps t_c nécessaire pour que ces gels deviennent liquide sous l'action des protéinases ont été entreprises en fonction de la concentration $[E]$ en enzyme, de la concentration C_{gel} du gel et en faisant varier la viscosité η_0 du solvant par ajout de glycerol à la solution. Les résultats se résument à la relation :

$$t_c = (48 \pm 4) \cdot \eta_0 \cdot C_{gel}^{2.50 \pm 0.05} \cdot [E]^{-1.46 \pm 0.07} \quad (4.1)$$

où t_c est exprimé en h, C_{gel} en 10^{-2} g/cm³ et $[E]$ en nM. Deux points sont particulièrement importants : 1) l'effet de la viscosité locale ; 2) la dépendance curieuse de la cinétique de dégradation en fonction de la concentration en enzyme.

Un modèle pour la dégradation enzymatique d'un gel.

Le formalisme de Michaelis-Menten considère la réaction d'un enzyme E et d'un substrat S conduisant à la formation d'un complexe enzyme-substrat puis éventuellement à la formation d'un produit de réaction P .



où les grandeurs notées k_i sont les constantes de vitesse (homogènes à une fréquence). La vitesse d'apparition du produit s'écrit : $dP/dt = k_{cat}[E][S]/([S] + K_m)$, où $K_m = (k_{-1} + k_{cat})/k_{+1}$ est la constante de Michaelis. Le temps t_i pour transformer une concentration $[S]_i$ de substrat varie comme $t_i = \langle \tau \rangle [S]_i/[E]$, où $\langle \tau \rangle$ est le temps nécessaire pour réaliser une réaction élémentaire ($\langle \tau \rangle = k_{cat}^{-1}$ pour un mécanisme limité par la réaction). Ceci peut se généraliser au cas de la transition gel-sol induite par l'action des protéinases. La concentration en substrat est alors la densité du réseau, $1/L^3$, exprimée en nombre de mailles par unité de volume. Le temps t_c nécessaire pour atteindre les p_c liens coupés correspondant au seuil de dégradation varie comme :

$$t_c = \frac{1/L^3}{[E]} \cdot \langle \tau \rangle_{t_c} \quad (4.2)$$

où $\langle \tau \rangle_{t_c}$ représente la moyenne sur la durée de l'expérience (entre $t = 0$ et t_c) pour qu'un enzyme coupe une maille. Un de nos résultats importants est d'avoir montré que ce temps est sensible à la viscosité du solvant : l'ajout de glycérol augmente t_c dans la même proportion que l'augmentation de viscosité (Eq.4.1). Le sens physique de $\langle \tau \rangle_{t_c}$ est donc celui d'un temps de diffusion de l'enzyme sur la longueur L . Notons D_e le coefficient de diffusion de l'enzyme dans le solvant et considérons dans un premier temps une diffusion normale qui ne serait pas affectée par la présence du gel. L'égalité $\langle \tau \rangle_{t_c} = \tau_e = L^2/D_e$ conduit à

$$t_c = \frac{1}{[E]L} \cdot \frac{1}{D_e} \quad (4.3)$$

Pour un processus de diffusion brownienne pour lequel D_e est constant, on s'attend à $t_c \propto [E]^{-1}$. L'Eq.4.1 montre que ce n'est pas le cas suggérant une diffusion anormale pour le coefficient de diffusion effectif défini par $D_{t_c} = L^2/\langle \tau \rangle_{t_c}$. Écrivons celui-ci sous la forme d'échelle :

$$D_{t_c} = D_e \cdot f\left(\frac{t}{\tau_e}\right) \quad \text{with} \quad \begin{cases} f(x \leq 1) = 1 \\ f(x > 1) = x^{b-1} \end{cases} \quad (4.4)$$

qui exprime qu'à temps court la diffusion de l'enzyme n'est sensible qu'à la viscosité du solvant, tandis qu'à temps long ses interactions avec le gel peuvent conduire à une diffusion anormale. L'Eq.4.2 devient :

$$\frac{1}{t_c[E]D_eL} = f\left(\frac{t_c}{\tau_e}\right) = \frac{D_{t_c}}{D_e} \quad (4.5)$$

En identifiant l'Eq.4.1 au temps t_c exprimé à partir de cette égalité on obtient

$$L \propto C_{gel}^{-1} \quad (4.6)$$

Ce qui est cohérent avec une solution semi-diluée de chaînes gaussiennes. Expérimentalement, nous trouvons que le coefficient de diffusion effectif déduit des cinétiques de dégradation varie comme :

$$D_{t_c}/D_e \propto (t_c/\tau_e)^{-0.32 \pm 0.02} \quad (4.7)$$

sur plus de quatre ordres de grandeur en temps.

Quelles pistes pour expliquer cette diffusion anormale ?

Certaines pistes sont envisageables pour expliquer cette diffusion anormale de l'enzyme dans le gel. L'une des premières implique l'action catalytique elle-même qui suppose nécessairement l'immobilisation temporaire de l'enzyme sur le gel. Les ordres de grandeur des constantes d'association des protéinases montrent qu'un enzyme passe la plus grande partie de son temps piégé sur le gel. Selon la nature de la liaison peptidique hydrolysée, des variations importantes de la constante de vitesse k_{cat} sont également rapportées, constante de vitesse qui représente en quelque sorte l'inverse de la durée de vie de ces pièges. Un mécanisme de diffusion par saut de piège en piège rendrait compte d'une diffusion anormale reflétant une distribution des temps de piégeage². Toutefois, l'effet de la viscosité du solvant que nous avons constaté, montre que cette vision des pièges immobiles est insuffisante. Un premier aménagement de ce modèle de diffusion par saut de piège en piège serait de les considérer eux même par un mouvement de diffusion, comme le sont les bras pendant ou les amas de la fraction sol du gel. La distribution en loi de puissance (cf. partie 1.2.2 Eq.1.5) de ces amas conduit naturellement à une distribution en loi de puissance des temps de diffusion dont la coupure à temps long diverge et devient nécessairement supérieure à t_c . Ce point est à étudier, mais si cette idée s'avérait pertinente, la variation de la cinétique de dégradation en fonction de la concentration en enzyme serait directement liée à la dynamique de la transition critique, ouvrant ainsi des perspectives très intéressantes à la fois en physique et en biologie.

Une nouvelle classe d'universalité

A première vue, la dégradation enzymatique d'un gel apparaît comme l'inverse d'une gélicification et semble relever d'un modèle de percolation. Toutefois, un mécanisme limité par la diffusion introduit des corrélations entre coupures dans le réseau polymère, laissant prévoir une nouvelle classe d'universalité³. Des simulations de Monte-Carlo, dans lesquelles la trace laissée par une marche aléatoire sur le réseau est un ensemble de liens coupés ("pacman percolation") sont venues confirmer cette nouvelle classe d'universalité [27]. Les exposants mesurés sont très différents de ceux de la percolation usuelle en trois dimensions :

	percolation	pacman
ν	0.88	1.8 ± 0.1
β	0.41	3.4 ± 0.1
γ	1.80	1.0 ± 0.1

La valeur de β est en très bon accord avec nos mesures [18], mais ça valeur qui est également celle du modèle champ moyen ne permet pas de lever cette ambiguïté : le système observé expérimentalement est-il critique ? Pour cela d'autres exposants restent à mesurer.

4.1.2 Perspectives

Autour de cette thématique générale liée à la physique de l'invasion cellulaire, plusieurs voies sont explorées :

²J.-P. Bouchaud, Weak ergodicity breaking and aging in disordered systems. *J. Phys. I France* (1992) **2**, 1705-1713

³A. Weinrib. Long-range correlated percolation. *Phys. Rev. B* (1984) **29**, 387-395.

1. Il est nécessaire de développer des méthodes instrumentales pour l'étude quantitative des propriétés physiques du micro-environnement cellulaire (viscosité, élasticité, adhérence. . .) et de leur incidence sur la mobilité des cellules. Les techniques de "micro-rhéologie" mesurent les propriétés de matériaux complexes à une échelle non plus macroscopique, mais allant de la dizaine de nanomètres à la dizaine de micromètres. C'est-à-dire une échelle pertinente du point de vue de ce que la cellule perçoit des propriétés de son environnement. Bien que s'appuyant sur des méthodes de mesures différentes, ces techniques sont toutes basées sur le principe de "particules sondes", d'une taille allant de 10 nm à 10 μm , dont l'analyse de la dynamique diffusionnelle conduit à des grandeurs rhéologiques. Les instruments permettant d'accéder à cette dynamique travaillent soit dans l'espace direct (microscopie : suivi de particule ; technique de fluorescence : FRAP, FCS), soit dans l'espace réciproque (diffusion quasi-élastique de rayonnement : lumière, spin écho de neutrons).
2. Une idée que nous souhaitons exploiter consiste à adjoindre à la surface des particules sondes des "mini-intégrines" (partie soluble d'intégrines membranaires) fixées par greffage chimique. Ces molécules jouent un rôle majeur dans l'adhérence cellulaire en se complexant avec une protéine de la matrice extra-cellulaire : la fibronectine. L'adhérence devient ainsi un paramètre supplémentaire contrôlant la mobilité des particules sondes. Les techniques de micro-rhéologie, qui jusqu'à présent n'ont pas été appliquées à l'étude du micro-environnement d'une cellule invasive, deviennent alors des outils puissants bien adaptés à cette problématique.
3. Nous avons étudié la cinétique de dégradation enzymatique de gels de gélatine. Un des résultats importants est que la cinétique de dégradation est contrôlée par une diffusion anormale de l'enzyme dans le gel. Une telle diffusion anormale a été mesurée de façon directe dans un cas précis par corrélation de fluorescence sur une échelle de temps allant de la milliseconde à la seconde, c'est à dire pour des temps très courts comparés aux temps de dégradation. Des mesures directes de cette diffusion sur une échelle de temps la plus large possible restent à faire afin d'élucider les mécanismes moléculaires responsables de cette diffusion anormale. L'aspect critique de la transition qui est lié aux corrélations introduites par la diffusion est également à étudier.
4. Jusqu'à présent nous avons envisagé des protéinases réparties uniformément dans le volume du gel. Ces enzymes existent effectivement dans le micro-environnement cellulaire. Toutefois, certaines protéinases produites par la cellule restent à sa surface. Le rôle biologique respectif de ces deux classes d'enzymes n'est pas compris. Un développement de notre modèle expérimental de l'invasion cellulaire consiste à greffer des protéinases à la surface des particules sondes. La particule créerait ainsi son chemin dans le gel en le liquéfiant localement. La physique sous-jacente diffère sensiblement du cas des enzymes libres.

Chacun de ces aspects nécessite d'appréhender la dynamique d'objets de taille allant de celle d'une petite protéine (1 à 2 nm) à celle d'une cellule (10 μm) dans un milieu complexe. Le développement de méthodes expérimentales adaptées à ces problèmes et complémentaires des techniques de diffusion de rayonnement sont en cours. Ces méthodes sont principalement basées sur les techniques de fluorescences.

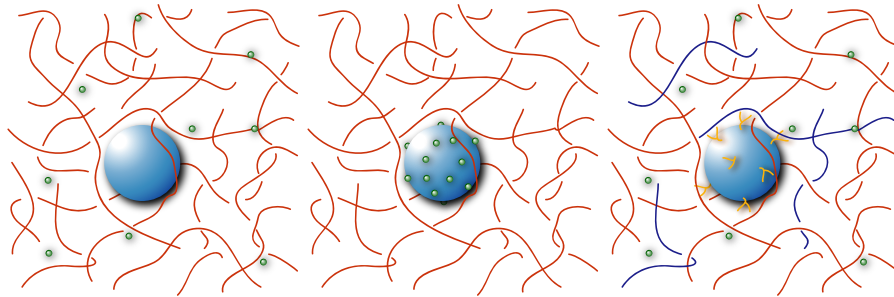


FIG. 4.2 – Un modèle expérimental pour étudier la dégradation enzymatique de la matrice extracellulaire par des protéases libres, par des protéases liées aux membranes cellulaires et pour intégrer l'adhérence cellulaire dans l'étude du micro-environnement cellulaire

4.2 Repliement séquentiel des protéines assisté par translocation

Les protéines sont les molécules fonctionnelles du vivant. Elles sont formées chacune d'un enchaînement d'acides aminés déterminé par le patrimoine génétique de la cellule. Une fois synthétisée cette chaîne doit se replier dans l'espace et acquérir la structure unique propre à son bon fonctionnement. La compréhension de ce repliement est l'un des problèmes fondamentaux de la biologie actuelle. La structure fonctionnelle repliée d'une protéine correspond-elle à un minimum d'énergie ? Comment la protéine explore-t-elle l'espace des phases pour trouver ce minimum ? Quel est le rôle exact et comment fonctionnent certains acteurs moléculaires comme les chaperons qui semblent parfois indispensables au repliement correct ? Les réponses à ces questions constituent un enjeu considérable. Ainsi, le mauvais repliement de certaines protéines est impliqué dans de nombreuses maladies graves dont les mécanismes sont encore incompris⁴ : *maladie d'Alzheimer*, *maladie de Parkinson*, *encéphalopathie spongiforme*. . . La description des mécanismes moléculaires impliqués est essentielle pour comprendre les modes de transmission et lutter contre la toxicité de la protéine pathologique.

Par ailleurs dans un contexte post-génomique, la production à un niveau industriel de protéines recombinantes (à but thérapeutique par exemple) s'accompagne de la formation de corps d'inclusion, dépôts insolubles de protéines agrégées. Pour obtenir des protéines fonctionnelles, ces corps d'inclusion sont solubilisés aux moyen d'agents dénaturants comme l'urée. Pour de nombreuses protéines, le repliement *in vitro* est un défi technologique. Face à ces enjeux des moyens considérables sont mis en oeuvre, l'exemple le plus frappant est celui du programme "BlueGene" d'IBM qui a abouti à la construction de l'ordinateur le plus puissant jamais réalisé (71 Teraflops), tout spécialement dédié à des simulations du repliement des protéines. Entre 2000-2005, 100 M\$ furent investis par IBM sur ce projet⁵.

⁴Dobson C.M., "Protein folding and its links with human disease.", *Biochem. Soc. Symp.* (2001) **68**, 1

⁵Cf. <http://www.research.ibm.com/bluegene/index.html>.

4.2.1 Un exemple de mauvais repliement : la fibronectine.

Nombre de protéines et particulièrement les protéines de haute masse moléculaire et multidomaines ne sont pas cristallisables. Ceci est d'autant plus vrai pour des protéines mal repliées qui adoptent plutôt une conformation statistique moyenne. Les études doivent alors être réalisées en solution. Du fait de sa gamme de vecteur de diffusion permettant de sonder la structure de la matière sur des échelles allant de 5 à 500Å, du fait de sa sensibilité aux atomes légers comme l'hydrogène, la diffusion de neutrons aux petits angles (DNPA) est une technique privilégiée pour appréhender en détail la conformation moyenne de ces molécules en solution diluée et aborder les problèmes de repliement.

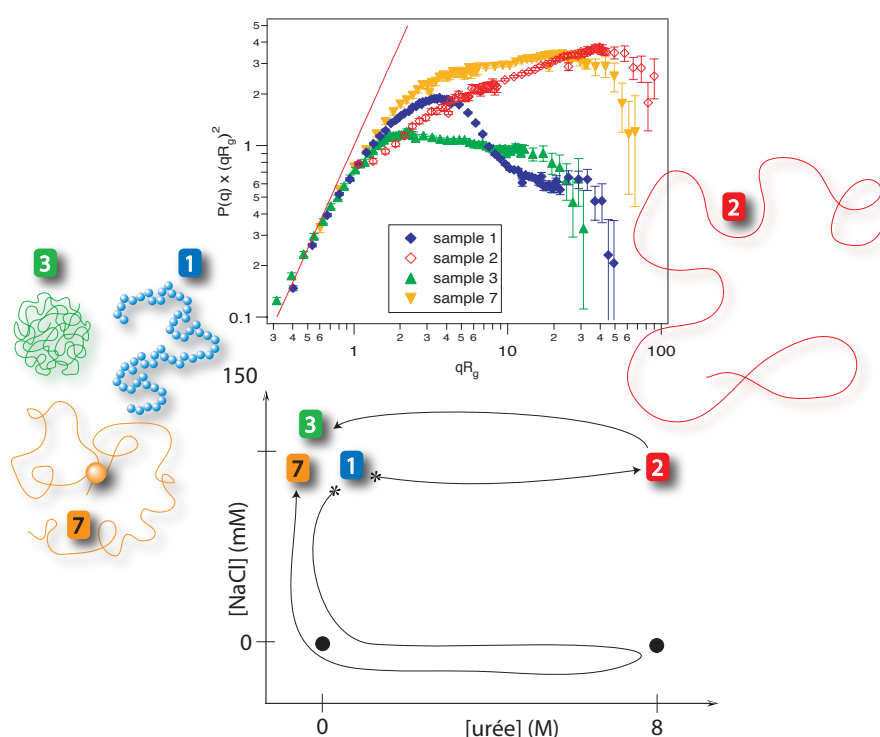


FIG. 4.3 – Un étude par diffusion de neutrons aux petits angles de la fibronectine (protéine multidomaine de la matrice extracellulaire, $M = 5 \times 10^5$ kg/mol) a montré que la forme native (1) n'est vraisemblablement pas à l'équilibre thermodynamique et que le repliement (3 et 7) dépend du chemin utilisé [26].

Un exemple illustrant les problèmes de repliement des grandes protéines multidomaines est celui de la fibronectine. C'est la protéine fonctionnelle majeure de la matrice extracellulaire. Elle est impliquée dans les processus de cicatrisation, d'angiogénèse et d'invasion cellulaire⁶. C'est une protéine de haute masse moléculaire (5×10^5 g/mol) constituée d'une cinquantaine de modules, identifiés car résistant à une digestion protéolytique. Ces modules ont chacun une structure globulaire bien déterminée et connue

⁶Ruoslahti E. "Fibronectin and its receptors." *Annu. Rev. Biochem.* (1988) **57**, 375.

par ailleurs. Grâce à des expériences de DNPA, nous avons pu démontrer [21] sans ambiguïté que la conformation globale de cette protéine en solution est précisément celle d'un chapelet aléatoire de cinquante globules. Quelles sont les conditions propres au repliement d'un tel objet ?

Nous avons montré [26] que le dépliement de la fibronectine par l'urée n'est pas réversible et que son repliement dépend de la salinité. Une fois dépliée puis l'agent dénaturant éliminé, la conformation finale de la protéine ramenée à des conditions physico-chimiques physiologiques dépend du chemin parcouru dans le diagramme salinité vs. concentration en urée (cf. Fig.4.3). Les différentes conformations parfaitement identifiées par DNPA, montrent que la conformation native est celle qui possède la plus forte concentration locale, ce qui laisse supposer que cette forme "native" n'est vraisemblablement pas à l'équilibre thermodynamique. Le principe d'Anfinsen, postulant que le milieu physicochimique et l'information contenue dans la séquence primaire sont suffisants au repliement, ne s'applique pas pour ces grandes protéines. Des associations se produisent au sein d'une même molécule entre domaines éloignés dans la séquence primaire empêchant l'individualisation des domaines structuraux. Pour être correct, leur repliement *in vitro* doit se dérouler de façon à éviter cette "auto-agrégation". *In vivo*, c'est le rôle joué par les molécules chaperons et la translocation.

4.2.2 Repliement et translocation

L'idée que nous souhaitons exploiter part des observations suivantes :

- Lors de leur synthèse, les protéines se replient au fur et à mesure de l'élongation de la chaîne naissante⁷.
- Certaines protéines sont à nouveau dépliées puis repliées lors de leur translocation vers un autre compartiment cellulaire⁸.

Il est vraisemblable que pour se dérouler correctement, le repliement *in vitro* de protéines multidomaines doit être également séquentiel. Notre idée est de diriger *in vitro* un tel repliement séquentiel en utilisant la translocation. Ceci consiste à faire passer les protéines dénaturées à travers une membrane synthétique poreuse dont la taille des pores est de l'ordre de quelques nanomètres. Le passage de la protéine est facilité par électrophorèse ou par l'application d'une pression favorisant l'écoulement de la solution à travers les pores. En aval, si le milieu est propice à un repliement, celui-ci pourra se produire séquentiellement et ainsi mimer ce qui se passe *in vivo*.

Des expériences de translocation sur des protéines dépliées de haute masse moléculaire, n'ont jamais été réalisées, ni *a fortiori* leurs applications au repliement dirigé. La réalisation de notre projet est conditionnée à la maîtrise de plusieurs points.

1. **Réalisation de membranes nanoporeuses** adaptées en terme de diamètre et densité des pores. Pour cela deux collaborations avec des chimistes sont développées afin d'explorer simultanément deux voies différentes :
 - Tapis de nanotubes de carbone alignés imprégnés (collaboration M. Mayne, CEA-DSM-DRECAM-SPAM)
 - Polymères irradiés par des ions lourds rapides (collaboration N. Betz, CEA-DSM-DRECAM-LSI)

Au delà de la mise en oeuvre de ces membranes, la mesure précise de leurs caractéristiques est un préalable indispensable à leur utilisation pour notre projet.

⁷J. Frydman, "Folding of newly translated proteins in vivo : the role of molecular chaperones." *Ann. Rev. Biochem.* (2001) **70**, 603-647

⁸C.M. Dobson "Protein folding and misfolding", *Nature* (2003) **426**,884-890

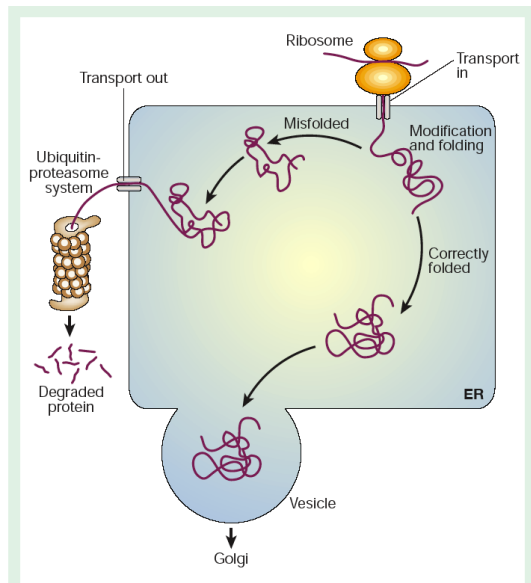


FIG. 4.4 – *In vivo* translocation et repliement sont intimement liés. D'après C.M. Dobson "Protein folding and misfolding", *Nature* (2003) **426**, 884-890

Figure 2 Regulation of protein folding in the ER. Many newly synthesized proteins are translocated into the ER, where they fold into their three-dimensional structures with the help of a series of molecular chaperones and folding catalysts (not shown). Correctly folded proteins are then transported to the Golgi complex and then delivered to the extracellular environment. However, incorrectly folded proteins are detected by a quality-control mechanism and sent along another pathway (the unfolded protein response) in which they are ubiquitinated and then degraded in the cytoplasm by proteasomes. Adapted from ref. 32.

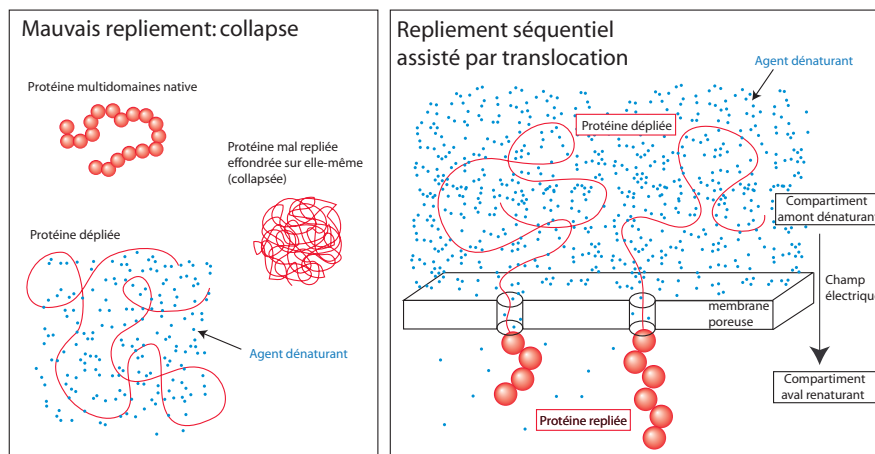


FIG. 4.5 – La translocation : une voie possible pour favoriser le repliement de protéines multidomaines. En introduisant *in vitro* la notion de compartiment, on peut éviter l'association de domaines éloignés dans le séquence primaire de la protéine et imposer un repliement séquentiel (D. Lairez, Action Concerté Incitative (ACI) "nanosciences" 2003, projet n°NR00085).

Sur ce point la DNPA est également une technique privilégiée⁹.

2. **Maîtriser et donc mesurer la vitesse de translocation.** Un des points clés est la vitesse de translocation qu'il est nécessaire de contrôler pour qu'elle soit plus lente que le repliement. Dans le cas d'un pore unique, il est possible d'accéder à cette vitesse par la technique dite de "patch clamp". Cette technique est rapidement inutilisable lorsque un grand nombre de pores contribuent au courant. Pour effectuer cette mesure, nous envisageons un marquage de la protéine avant dénaturation au moyen d'un fluorophore. Par microscopie confocale, il est possible d'exciter la fluorescence et donc de visualiser une zone très petite de la membrane comportant un seul pore. A partir du moment où une protéine commence à sortir de ce pore, l'augmentation de la fluorescence permet d'accéder à la vitesse de translocation.
3. **Evaluer l'efficacité de la translocation en terme de repliement des protéines.** Dans le cas de la translocation de protéines et de son application à leur repliement dirigé, il est nécessaire d'évaluer l'efficacité du repliement en caractérisant la conformation des protéines en solution (par DNPA) et en vérifiant leur fonctionnement correct (par des tests de biologie cellulaire). La diffusion de neutrons aux petits angles est une technique de choix pour appréhender la conformation globale d'une protéine en solution. Dans le cas de la fibronectine, nous avons pu distinguer sans ambiguïté les conformations native, totalement dépliée et mal repliées de la protéine [26]. Ces expériences requièrent l'obtention de grandes quantités de protéine¹⁰ et donc l'utilisation de membranes ayant une grande densité de pores (d'où les points 1 et 2).

A plus long terme, la réussite du projet laisserait entrevoir des perspectives intéressantes pour la compréhension de la biophysique du repliement d'une protéine. Par exemple, l'introduction *in vitro* de la notion de compartiment doit permettre l'étude des mécanismes de fonctionnement des molécules chaperons. En effet sans compartiment ces mécanismes ne peuvent être étudiés car les conditions dénaturantes pour ces molécules sont les mêmes que celle de leurs substrats. Une fonctionnalisation de la surface des membranes peut permettre une fixation des chaperons à la sortie des pores¹¹. Des expériences de DNPA permettant de faire varier le contraste de façon à rendre "invisible" la membrane permettraient l'étude des complexes "chaperons - protéine dépliée".

⁹Pepy G, Kuklin A, "An orientation process to study nuclear membranes by small angle neutron scattering." *Nucl. Instrum. Meth. B* (2001) **185**, 198-203

¹⁰grande quantité par rapport à la molécule unique étudiée dans le cas des expériences de translocation de l'ADN.

¹¹cf. Sujet de thèse CEA 2004 : SL-DSM-04-212, N. Betz

Liste de publications

Thèse

- [1] D. Lairez. *Gélification et vitrification de systèmes époxyde-amine : Etude ultrasonore, rhéologique, diélectrique et par simulation*. PhD thesis, Université du Maine, 1990.

Articles dans des revues à parution régulière et comité de lecture

- [2] M. Adam, D. Lairez, F. Boué, J.-P. Busnel, D. Durand, and T. Nicolai. Verification of the hyperscaling law on polymer clusters by neutron scattering experiments. *Phys. Rev. Lett.*, 67 :3456–458, 1991.
- [3] D. Lairez, D. Durand, and J.R. Emery. The chemical gelation viewed through a percolation model simulation. *J. Phys. II*, 1 :977–993, 1991.
- [4] M. Adam, D. Lairez, and E. Raspaud. Non universality of scaling laws in semi-dilute and good solvent solutions. *J. Phys. II*, 2 :2067–2073, 1992.
- [5] D. Lairez, M. Adam, J.R. Emery, and D. Durand. Rheological behavior of an epoxy/amine system near the gel point. *Macromolecules*, 25 :286–289, 1992.
- [6] D. Lairez, J.R. Emery, D. Durand, and R.A. Pethrick. Dielectric study of epoxy vitrification : does a percolation model apply ? *Macromolecules*, 25 :7208–7210, 1992.
- [7] D. Lairez, M. Adam, E. Raspaud, J.R. Emery, and D. Durand. Do local motion influence rheological properties near the gelation threshold ? *Prog. Colloid Polym. Sci.*, 90 :37–42, 1992.
- [8] E. Raspaud, D. Lairez, M. Adam, and J.-P. Carton. Triblock copolymers in a selective solvent : 1. aggregation process in dilute solution. *Macromolecules*, 27 :2956–2964, 1994.
- [9] E. Raspaud, D. Lairez, and M. Adam. On the number of blobs per entanglement in semi-dilute and good solvent solution : melt influence. *Macromolecules*, 28 :927–933, 1995.
- [10] R. Musti, J.-L. Sikorav, D. Lairez, M. Adam, and G. Jannink. Viscoelastic properties of entangled dna solutions. *C.R..Acad.Sci. Paris, série II*, 320 :599–605, 1995.

- [11] E. Raspaud, D. Lairez, M. Adam, and J.-P. Carton. Triblock copolymers in a selective solvent : 2. semi- dilute solutions. *Macromolecules*, 29 :1269–1277, 1996.
- [12] M. Adam, J.-P. Carton, S. Corona-Vallet, and D. Lairez. Dilute solutions of diblock copolymers in a selective solvent : 1- evidence for spherical star like micelles. *J. Phys. II*, 6 :1781–1795, 1996.
- [13] M. Adam, D. Lairez, E. Raspaud, and B. Farago. Dynamic properties of semi dilute solutions at the theta point. *Phys. Rev. Lett.*, 77 :3673–3676, 1996.
- [14] M. Adam, D. Lairez, M. Karpasas, and M. Gottlieb. Static and dynamic properties of pregel pdms. *Macromolecules*, 30 :5920–5929, 1997.
- [15] D. Lairez, J.-P. Carton, E. Raspaud, and M. Adam. Aggregation of telechelic triblock copolymers : from animals to flowers. *Macromolecules*, 30 :6798–6809, 1997.
- [16] M. Adam, B. Farago, P. Schleger, E. Raspaud, and D. Lairez. Binary contacts in semi-dilute solution : good and θ -solvents. *Macromolecules*, 31 :9213–9223, 1998.
- [17] D. Jary, J.-L. Sikorav, and D. Lairez. Nonlinear viscoelasticity of entangled dna molecules. *Europhys. Lett.*, 46 :251–255, 1999.
- [18] H. Berry, J. Pelta, D. Lairez, and V. Larreta-Garde. Gel-sol transition can describe the proteolysis of extracellular matrix gels. *Biochem. Biophys. Arch.*, 1524 :110–117, 2000.
- [19] S. Guillot, D. Lairez, and M.A.V. Axelos. Non self similar aggregation of methylcellulose. *J. Appl. Cryst.*, 33 :669–672, 2000.
- [20] G. C. Fadda and D. Lairez. Rigid structure of fractal aggregates of lysozyme. *Europhys. Lett.*, 52 :712–718, 2000.
- [21] J. Pelta, H. Berry, G. C. Fadda, E. Pauthe, and D. Lairez. Statistical conformation of human plasma fibronectin. *Biochemistry*, 39 :5146–5154, 2000.
- [22] G. C. Fadda, D. Lairez, and J. Pelta. Critical behavior of gelation probed by the dynamics of latex spheres. *Phys. Rev. E*, 63 :61405, 2001.
- [23] J.-B. Brubach, A. Mermet, A. Filabozzi, A. Gerschel, D. Lairez, M. P. Krafft, and P. Roy. Dependence of water dynamics upon confinement size. *J. Phys. Chem. B*, 105 :430–435, 2001.
- [24] E. Pauthe, J. Pelta, S. Patel, D. Lairez, and F. Goubard. Temperature induced β -aggregation of fibronectin in aqueous solution. *Biochim. Biophys. Acta*, 1597 :12–21, 2002.
- [25] G.C. Fadda, D. Lairez, B. Arrio, J.-P. Carton, and V. Larreta-Garde. Enzyme catalyzed gel proteolysis : an anomalous diffusion-controlled mechanism. *Biophys. J.*, 85 :2808–2817, 2003.
- [26] D. Lairez, E. Pauthe, and J. Pelta. Refolding of a high molecular weight protein : salt effect on collapse. *Biophys. J.*, 84 :3904–3916, 2003.
- [27] T. Abete, A. de Candia, D. Lairez, A. Coniglio. Percolation model for enzyme gel degradation. *Phys. Rev. Lett.*, 93 : 228301, 2004.
- [28] D. Lairez, B. Cathala, B. Monties, F. Bedos-Belval, H. Durand, L. Gorrichon. Aggregation during coniferyl alcohol polymerization in pectin solution : a biomimetic approach of the first steps of lignification. accepté pour publication dans *Biomacromolecules*, 2005

- [29] J. Pelta, D. Lairez, J.-P. Carton, G. Zalczer. Scaling for diffusion controlled kinetics of enzyme catalyzed gel degradation. *en préparation*
- [30] J.-P. Carton, D. Lairez, M. Adam. Dilute solution of diblock copolymers in a selective solvent : 2- fragile aggregates. *en préparation*

Articles de revue ou de vulgarisation

- [31] M. Adam and D. Lairez. Fractales et gélification. *Pour la science*, 167 :12–13, 1991.
- [32] M. Adam and D. Lairez. Fractal conformation of polymers. *Fractals*, 1 :149–169, 1993.
- [33] M. Adam and D. Lairez. *Physical properties of polymeric gels : Sol-Gel transition.*, pages 87–142. John Wiley & Sons, 1996.
- [34] D. Lairez. Résolution d'un spectromètre de diffusion de neutrons aux petits angles. *J. Physique IV France*, 9 :67–81, 1999.
- [35] D. Lairez. Introduction à la diffusion de neutrons aux petits angles. *J. Physique IV France*, 103 :253–290, 2003.
- [36] D. Lairez and J. Pelta. Diffusion de neutrons aux petits angles : application à l'étude des macromolécules biologiques en solution. à paraître dans *J. Physique IV France*, 2005.

Liste de publications

Encadrement

Etudiants stagiaires

1. Eric RASPAUD (1991), Stage de Maîtrise de Physique et applications, Université Paris-sud Orsay, "Influence de la dynamique locale sur les propriétés dynamiques des polymères branchés près du seuil de gélification". Co-encadrement avec M. Adam.
2. Eric RASPAUD (1992), Stage de DEA Matière condensée chimie et organisation, Université Paris-sud, "Non universalité des propriétés dynamiques des polymères linéaires en solution semi-diluées". Co-encadrement avec M. Adam.
3. Florence NAHAMA (1992), Stage de 2^{ème} année de l'école nationale supérieure de chimie de Lille, "Caractérisation de polymères par diffusion de la lumière". Co-encadrement avec M. Adam.
4. Jérôme MORMICHE (1993), Stage de 2^{ème} année de l'IUT d'Orsay Mesures physiques, "Etude de la viscosité de copolymère triséquencés en solutions semi-diluées". Co-encadrement avec M. Adam.
5. Ralph MUSTI (1994), Stage de Maîtrise de Physique et applications, Université Paris-sud Orsay, "Propriétés dynamiques de solutions semi-diluées enchevêtrées d'ADN linéaires".
6. Vincent de LUCA (1994), Stage de DEA de Physique théorique des liquides, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, "Etudes de copolymères séquencés en solvant sélectif". Co-encadrement avec M. Adam.
7. Vjekoslav VASIC (1995), Stage de Maîtrise de Physique et applications, Université Paris-sud Orsay, "Etude de polyesters branchés près du seuil de gélification". Co-encadrement avec M. Adam.
8. Samuel GUILLOT (1997), Stage de DEA de Physique théorique des liquides, Université Pierre et Marie Curie Paris VI, "Etude des états précurseurs à la gélification de la méthylcellulose".
9. Raphaël WEIL (1998), Stage de Maîtrise de Physique et applications, Université Paris-sud Orsay, "Conception et réalisation d'une expérience de cisaillement plan/plan pour étude rhéologique dans le régime non-linéaire".
10. Khamis SOUIDI (2000), Stage de Maîtrise de Physique et applications, Université Paris-sud Orsay, "Mise au point de cellules de mesure de conductivité". Co-encadrement avec M. Bonetti.
11. Jean-Philippe CARUANA (2000), Stage de 2^{ème} année de l'IUT d'Orsay Mesures physiques, "Essai d'utilisation d'un détecteur de type phospho-imager pour la réalisation d'un spectromètre de diffusion de neutrons aux très petits angles".

12. Jocelyne GAU (2003), Stage de DEA Matière organisée et systèmes vivants, Université de Cergy-Pontoise, "Dégradation enzymatique de gel de gélatine". Co-encadrement avec J. Pelta.

Etudiants doctorants

1. Suzanne CORONA-VALLET (1994), Thèse de Doctorat de l'Université Paris-sud Orsay, "Micellisation des copolymères dans un solvant sélectif" (Dir. M. Adam)
2. Eric RASPAUD (1995), Thèse de Doctorat de l'Université Paris-sud Orsay, "Etude des solutions d'homopolymères en bon solvant et de copolymères en solvant sélectif" (Dir. M. Adam)
3. Dorothée JARY (1998), Thèse de Doctorat de l'Université Paris-sud Orsay, "Etude des propriétés statiques et dynamiques de longues chaîne d'ADN sur deux exemples : rhéologie de solutions semi-diluée et cyclisation d'une chaîne globulaire" (Dir. J.-L. Sikorav).

Prix Jacques Monod, Fondation de France

4. Samuel GUILLOT (2001), Thèse de Doctorat de l'Université Paris-sud Orsay, "Etude de l'agrégation et de la gélification de la méthylcellulose" (Dir. M. Axelos)
5. Giulia FADDA (2002), Thèse de Doctorat de l'Université Cergy-Pontoise, "Protéolyse enzymatique d'un gel : microrhéologie et mécanisme de dégradation" (Dir. V. Larreta-Garde)