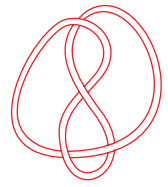


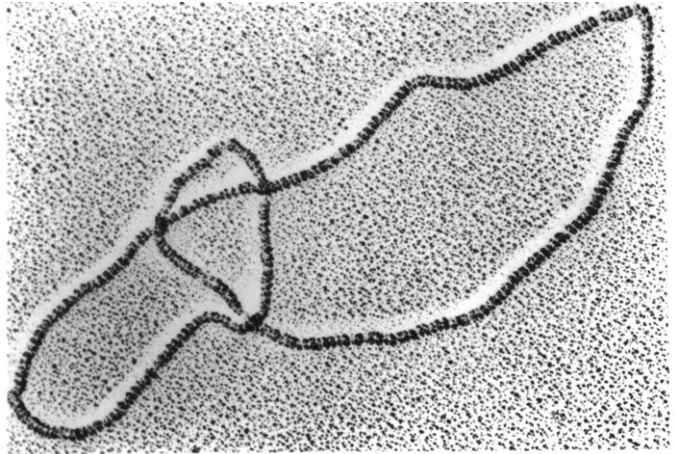
De l'ADN _____ à la théorie des nœuds



Nguyen Cam Chi et Hoang Ngoc Minh

L'activité biologique de la molécule d'ADN dépend notamment de son agencement dans l'espace et de la façon dont elle est entortillée — choses qui sont du ressort de la théorie mathématique des nœuds.

Personne aujourd'hui ne peut l'ignorer : l'ADN est la molécule qui, dans chaque cellule des êtres vivants, porte l'information génétique et commande pour une large part l'activité cellulaire. L'ADN comporte en général deux longs brins parallèles constitués d'un enchaînement de molécules appelées bases nucléotidiques, les deux brins tournant l'un autour de l'autre en formant une structure hélicoïdale : la célèbre double hélice.



Une molécule d'ADN circulaire et nouée, vue au microscope électronique. La topologie de la molécule d'ADN influence son activité. (Cliché N. Cozzarelli, université de Berkeley)

L'information portée par l'ADN est codée par la séquence de paires de bases nucléotidiques. Cette séquence ne dépend pas de la façon dont la molécule est tortillée, mêlée ou

nouée. Dans les années 1960-1970, cependant, après la découverte des molécules d'ADN circulaires (des boucles composées d'un seul brin ou de deux brins enroulés l'un autour de l'autre), on a commencé à s'interroger sur l'influence de la forme topologique de l'ADN,



c'est-à-dire sa disposition dans l'espace. En 1971, le biochimiste américain James Wang a mis en évidence que certaines enzymes, les topo-isomérases, peuvent modifier la configuration topologique de l'ADN, par exemple en y créant des nœuds, et que la topologie de la molécule d'ADN influe sur son fonctionnement dans la cellule. L'étude des configurations topologiques de l'ADN peut donc nous renseigner sur la façon dont l'ADN intervient dans les mécanismes cellulaires.

La topologie, que certains définissent comme la « géométrie du caoutchouc » — c'est-à-dire l'étude de propriétés qui ne sont pas modifiées par une déformation, par une modification des longueurs — est une branche importante et fondamentale des mathématiques. Ses concepts et méthodes sont nécessaires à quasiment tous les mathématiciens. La théorie des nœuds en est une émanation particulière. Née il y a environ un siècle, celle-ci vise à étudier précisément la structure des nœuds, et à les classer. Elle a trouvé des applications dans d'autres disciplines scientifiques (en chimie moléculaire, en physique statistique, en physique théorique des particules, etc.), en plus de ses liens avec d'autres domaines de la recherche mathématique.

La question fondamentale de la théorie des nœuds est la suivante : étant donnés deux nœuds (pas trop simples !) réalisés par exemple avec du fil, peut-on dire s'ils sont équivalents ? En d'autres termes, peut-on étirer ou déformer l'un pour le rendre identique à l'autre, sans rien couper ? Comme les topologues s'autorisent des déformations, leur définition d'un nœud est légèrement différente de celle de l'homme de la rue : pour eux, un nœud s'obtient en joignant les deux extrémités du fil ; sinon, on pourrait — en tirant et en déformant convenablement le fil — dénouer n'im-

porte quel nœud, et tous les nœuds seraient alors équivalents. Du point de vue de la topologie, donc, un nœud est obligatoirement constitué d'une ou plusieurs boucles — ce qui est le cas des ADN circulaires.

Classer les nœuds en recherchant des « invariants » : un problème de topologie algébrique

Les spécialistes des nœuds font en général de la *topologie algébrique* : ils cherchent à associer à chaque nœud topologiquement différent un « invariant », un objet mathématique qui le caractérise, calculable aisément et qui se prête à des manipulations algébriques. Cet objet mathématique peut être, *a priori*, un nombre, un polynôme (une expression algébrique comme $x^6 - 3x^2 + x + 2$) ou quelque chose de plus compliqué ou abstrait. L'important, c'est qu'il soit le même pour tous les nœuds topologiquement équivalents (d'où le terme d'invariant). L'idéal est de trouver des invariants qui caractérisent complètement les nœuds, c'est-à-dire tels que deux nœuds distincts aient forcément des invariants différents. Alors le problème de classification sera résolu. Pour résumer, les principales questions sont : a-t-on une manière de caractériser les nœuds afin de les distinguer ? Existe-t-il un algorithme pour distinguer deux nœuds ? Existe-t-il un programme informatique permettant à un ordinateur de distinguer deux nœuds donnés en un temps raisonnable ?

Malgré plusieurs décennies de recherches, la réponse à ces questions reste incomplète. D'importants progrès ont toutefois été réalisés. Évoquons en quelques-uns, brièvement. En 1928, le mathématicien américain James Alexander a introduit le premier invariant poly-



nomial (le polynôme d'Alexander) permettant de classer des nœuds. Mais le polynôme d'Alexander est un invariant incomplet : certains nœuds distincts ont le même polynôme d'Alexander. Beaucoup plus récemment, en 1984, le mathématicien néo-zélandais Vaughan Jones a découvert un nouvel invariant, lui aussi polynomial ; il est plus efficace que le polynôme d'Alexander, mais lui non plus ne résout pas entièrement le problème de classification. Quelque temps après, d'autres chercheurs ont affiné et généralisé l'invariant de Jones ; là encore, les nouveaux invariants polynomiaux introduits sont incomplets et échouent à faire la différence entre certains nœuds topologiquement distincts.

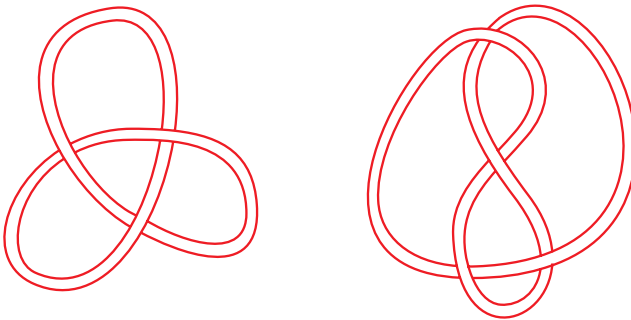
Un début de solution complète est peut-être intervenu vers 1990, avec les travaux du chercheur moscovite Victor Vassiliev. Ce dernier a introduit une nouvelle classe d'invariants définis de manière implicite, c'est-à-dire définis seulement par les relations qu'ils doivent vérifier entre eux. Les invariants de Vassiliev sont numériques, c'est-à-dire qu'à chaque nœud est associé un nombre (qui peut être déterminé à partir d'une analyse combi-

natoire de la topologie du nœud). Vassiliev a conjecturé que ces invariants forment un système complet, autrement dit que des nœuds distincts ont toujours des invariants de Vassiliev différents. Bien qu'aucun contre-exemple n'ait été trouvé jusqu'à présent, la conjecture reste à prouver, de même qu'il reste à trouver des méthodes pour calculer de façon effective et efficace les invariants de Vassiliev. Tout de même, l'avancée est considérable.

Un parallèle existe entre des transformations mathématiques et des mécanismes enzymatiques

Ces recherches mathématiques ont des liens avec les questions que se posent les biologistes à propos de molécules comme l'ADN. Par exemple, vers 1973, le mathématicien britannique John Conway a introduit des opérations « chirurgicales » élémentaires (le flip et le décroisement) qui permettent de transformer un nœud en un autre en modifiant le nœud au niveau d'un croisement de ses brins. Or ces opérations de nature mathématique ont des équivalents biochimiques, réalisés par

des topo-isomérases. Ces enzymes, indispensables au fonctionnement de toutes les cellules, peuvent couper d'abord l'un des brins ou les deux brins de l'anneau d'ADN circulaire et passer un segment de l'anneau à travers l'ouverture, et refermer ensuite les extrémités coupées pour faire un nœud dans chaque anneau. En effectuant les opérations de coupure, de passage et



Les deux nœuds représentés ici sont topologiquement distincts : on ne peut passer de l'un à l'autre en tirant seulement les fils, sans couper et recoller. Le nœud de gauche (nœud de trèfle) a pour polynôme d'Alexander le polynôme $P(t) = t^2 - t + 1$; celui de droite a pour polynôme d'Alexander $P(t) = t^2 - 3t + 1$. Comme il se doit, ces deux polynômes sont distincts. Cependant, il existe des nœuds distincts associés à un même polynôme d'Alexander : les polynômes d'Alexander ne constituent pas des invariants complets.



de ressoudage, elles peuvent couper un brin, faire passer l'autre brin par l'ouverture obtenue puis ressouder cette coupure (cela correspond à l'opération *flip* de Conway), ou bien effectuer deux coupures, deux ressoudages en attachant les deux brins « à l'envers » (opération *décroisement* de Conway).

Maintenant, comment la topologie de l'ADN peut-elle influencer son activité biologique ? Illustrons-le sur l'exemple du surenroulement de la molécule d'ADN. Dans son état habituel, les brins de la double hélice moléculaire décrivent un certain nombre de tours autour de l'axe de l'hélice. Certaines topo-isomérases peuvent augmenter ou réduire cet entortillement, un peu comme on peut surenrouler ou sous-enrouler un fil de téléphone, ce qui modifie sa forme. Qui plus est, dans un ADN circulaire, le nombre de tours de la double hélice est une propriété topologique invariante : il ne peut être changé par aucune modification de la forme de la structure, sauf celle qui implique la coupure et la reconstruction des brins de l'anneau de l'ADN bicaténaire. Or si un anneau d'ADN est désenroulé, on voit aisément que la double hélice devient moins compacte, et que sa partie interne devient plus exposée à l'action des enzymes qui l'entourent. Une telle exposition préconditionne la réplication (formation d'un deuxième exemplaire de la molécule) de l'ADN et sa transcription (processus qui conduit la cellule à synthétiser des protéines).

La configuration topologique de l'ADN étant déterminée par un mécanisme enzymatique, une des questions légitimes pour les biologistes est de savoir dans quelle mesure une classification topologique des nœuds permet de remonter aux mécanismes enzymatiques à l'œuvre. Une autre question voisine

est de savoir si l'on peut simuler tous ces mécanismes enzymatiques en utilisant les opérations de base introduites pour les nœuds mathématiques. Les recherches aux frontières entre mathématiques des nœuds et biologie moléculaire sont loin d'être épuisées.

Nguyen Cam Chi et Hoang Ngoc Minh
Département de mathématiques et
d'informatique,
Université de Lille 2

Quelques références :

- « La science des nœuds », dossier hors-série de *Pour la Science*, avril 1997.
- A. Sossinsky, *Nœuds - Genèse d'une théorie mathématique* (Seuil, 1999).
- D. W. Sumners, « Lifting the curtain : using topology to prob the hidden action of enzymes », *Notices of the American Mathematical Society*, 42 (5), pp. 528-537 (mai 1995).