

Translocation de Polymères à Travers des Nanopores

Rapport rédigé dans le cadre d'un stage de fin d'étude effectué
au CEA de Grenoble pour le Master MPPC (UJF) et la
dernière année de SMPB à Phelma (Grenoble INP)

de
Gaël Radou

Superviseurs : Arnaud Buhot & Stefano Mossa
arnaud.buhot@cea.fr & stefano.mossa@cea.fr
SPrAM, INAC, CEA Grenoble
17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble

Juin 2011

Table des matières

Introduction	2
1 Modèle et Théorie	5
1.1 La Dynamique Moléculaire	5
1.2 Paramètres et définition du système	6
1.3 Un peu de théorie des polymères	7
1.3.1 Statique des polymères	7
1.3.2 Dynamique des polymères	10
1.3.3 Les modèles sur la translocation des polymères	13
2 Étude de la statique et de la dynamique d'un polymère	15
2.1 Propriétés statiques	15
2.2 Propriétés dynamique	18
3 Translocation à travers un nanopore	25
3.1 Méthode de simulation	25
3.2 Résultats de simulation et interprétation	27

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier mes maîtres de stages, Arnaud Buhot et Stefano Mossa, qui ont su me faire confiance et m'ont accompagné tout au long du stage, répondant toujours présent lorsque j'avais besoin d'aide. Malgré toutes les questions que j'ai pu leur demander, ils n'ont jamais perdu leur sang froid et m'ont soutenu avec une pédagogie que je souhaite à n'importe quel élève. Je loue ici aussi bien leurs qualités scientifiques que leur qualités humaines qui en font des superviseurs idéaux. Malgré que je ne poursuive pas l'aventure avec eux en thèse j'espère bien les retrouver sur mon chemin.

Je remercie également toute l'équipe du SPrAM qui entretenait la bonne ambiance au quotidien.

Ce stage est l'accomplissement d'une année étude qui n'aurait pu se dérouler aussi agréablement sans la fraîcheur quotidienne de Miss Bouldi. avec qui j'ai tissé les débuts d'une grande amitié.

Résumé

Ce travail est consacré à l'étude de l'influence de la dynamique d'un mur ou d'une membrane sur un polymère, et tout particulière lorsque ce polymère passe à travers un nanopore de ce mur. La statique et la relaxation d'un polymère est brièvement vérifiée en comparant les exposants observés lors des simulations numériques avec ceux prédits par les modèles théoriques. On retrouve les résultats communément admis des polymères libres ou greffés sur un mur fixe, que ce soit dans le cas idéal ou avec un cœur dur. La dynamique du mur est ensuite intégrée au modèle et nos observations ne révèlent aucune perturbations significatives sur la dynamique et la statique du modèle. La translocation d'un polymère avec cœur dur est ensuite étudiée. Les techniques du gradient de potentiel et de la pince optique pour engendrer la force de translocation sont toutes les deux simulées. Leur comparaison montre une cinétique significativement plus rapide lorsque la force est appliquée à l'intérieur dans le port. L'analyse de l'influence de la force utilisée met en évidence pour la première fois l'existence de plusieurs régimes. A force élevée, le temps de translocation ne dépend pas de la force tandis qu'à faible force on passe en régime semi-linéaire. Une autre découverte des plus étonnante est qu'alors la dynamique du mur est négligeable lorsque le polymère est greffé, il est pertinent de la prendre en compte pour la translocation. Les résultats montrent en effet que la cinétique de la translocation est nettement plus rapide lorsque le mur est dynamique.

Introduction

Le siècle dernier a été le témoin d'un rapprochement entre la Physique et la Biologie. Cette dernière a pu profiter des techniques expérimentales de la Physique pour mieux comprendre les systèmes vivants. Un exemple probant est la découverte de la structure double-hélice de la molécule d'ADN en 1953 par J. D. Watson et F. H. C. Crick. Ce fait marque le début de la biophysique.

L'avènement des expériences sur molécules uniques (pinces optiques à laser, microscopie à force atomique ...) apporte une perspective différente et complémentaire pour comprendre les processus moléculaires, échelle clef en biologie. Contrairement aux expériences réalisées en solution, aucune moyenne n'est faite. On étudie une seule molécule au lieu d'une population de molécules identiques. On a alors accès à des mécanismes non observables avec des méthodes classiques de physique.

Un phénomène étudié depuis peu au moyen de ces techniques est la translocation. Ce terme désigne le passage séquentiel d'une molécule linéaire au travers d'un nanopore situé au sein d'une membrane séparant deux milieux. Ce processus a tout d'abord intéressé les biologistes. En effet, la translocation de biopolymères à travers une membrane sont des processus cruciaux dans les systèmes biologiques. Par exemple, chez les eucaryotes, l'ARN messager est l'objet d'une translocation à travers la membrane nucléaire afin de communiquer la séquence génétique au réticulum endoplasmique situé en dehors du noyau. De même, certains virus infectent leur cellules cibles par injection d'un brin d'ADN par translocation. Les protéines, quant à elles, peuvent subir de nombreuses translocations avant d'acquérir leur structure tertiaire.

Un nanopore naturel très étudié est l' α -hémolysine. Cette exotoxine de la bactérie *Staphylococcus Aureus* s'est révélée particulièrement adaptée à la translocation. Les premiers résultats de translocation à travers l' α -hémolysine ont été obtenus avec des polymères tels que le PEG (PolyEthylène Glycol) ou des sucres en 1992 afin de déterminer la taille du pore [16]. S'enchaînent ensuite dans les années 90 des études sur d'autres pores qui vont entre autre s'intéresser à la variation du courant transmembranaire lorsque un polymère passe à travers le nanopore. En 1996, Bezrukov et Kasianowicz s'associent pour étudier la dynamique et l'aspect énergétique de la translocation de polymère [2]. Toutes ces études ont permis de mieux interpréter un signal en terme de temps de passage et de fréquence des sauts d'intensité appelés "événements".

En 1996, pour la première fois de l'histoire, l'équipe de Kasianowicz réalise la translocation de molécules d'ADN dans un pore d' α -hémolysine [14]. L'étude qui en est faite présente deux résultats principaux :

- La durée de translocation d'un brin d'ADN est proportionnelle au nombre de ses nucléotides.
- Seul l'ADN simple brin, par opposition à l'ADN double brin, peut translater à travers l' α -hémolysine.

J. Kasianowicz y voit alors une nouvelle méthode permettant une détection directe et rapide de la séquence de bases de molécules uniques d'ADN ou d'ARN. L'idée est d'observer les variations de l'intensité électrique dans le temps en espérant trouver une valeur différente pour chaque base de l'acide nucléique. Cette découverte va être la première étape de la course au séquençage par translocation dont les résultats sont toujours plus prometteurs.

Au début des années 2000 commencent à apparaître de nouveaux types de nanopores artificiels plus facilement exploitables. Les principaux avantages des nanopores biologiques sont la reproductibilité des expériences et leur possibilité d'intervenir sur leur code génétique afin d'y ajouter des fonctionnalités (en ajoutant des acides aminés spécifiques à l'intérieur du pore par exemple). Cependant, leur durée de vie reste limitée (de l'ordre de l'heure) et ils supportent mal les dénaturants utilisés pour séparer les deux brins d'ADN ou d'ARN.

En 2001 l'équipe de Golovchenko crée le premier nanopore artificiel à support solide [13]. A l'aide d'un faisceau d'ion, ils arrivent à sculpter dans du nitrure de silicium des nanopores avec des rayons inférieurs à $2nm$. Très récemment, en 2010, une équipe a réussi à observer des signaux correspondant au passage de brins d'ADN dans un nanopore percé sur un plan de graphène [22]. Ce cristal bidimensionnel est un excellent conducteur et est très résistant, ce qui fait de lui un candidat idéal pour faire des nanopores. C'est d'ailleurs pour cette raison que le mur constituant notre nanopore dans nos simulations sera un plan de graphène.

Dans le même temps, des équipes conçoivent des modèles afin de comprendre les mécanismes mis en jeu avec les polymères. De grandes avancées sont faites et l'on peut considérer qu'après trente ans de recherche intensive les propriétés de la configuration d'un homopolymère sont bien comprises. Ceci est essentiellement dû aux idées récentes de Daoud et de Gennes [6] [7] qui décrivent parfaitement l'énergie libre et la taille des polymères sous des contraintes géométriques (volume exclusif) au moyen d'arguments simples d'exposants qui saisissent bien la physique du problème. Parmi ces lois d'exposants la plus connue et qui a été validée par de multiples études est $R \propto N^\nu$, où $\nu = 3/5$ est le coefficient de Flory et R est une grandeur caractéristique de la taille du polymère (par exemple le rayon de giration). Cette théorie a ensuite été étendue pour traiter les effets d'interface et de restriction géométrique. Le modèle basique qui capture l'essentiel de la physique d'un polymère confiné interprète le polymère comme une chaîne se déplaçant dans un tube [10]. Une pléthore d'articles ont vérifié les exposants de la statique qui en découle. Cependant, s'agissant de la dynamique en confinement, peu d'études ont été faites sur le sujet et la théorie est encore mal comprise. Précisons qu'en physique des polymères, il existe également tout un pan concernant les polymères en solution et la fusion. Mais notre travail ne s'y intéresse pas.

Les théories sur les translocations des polymères ne se sont développées que durant la dernière décennie lorsque les études expérimentales sont devenues possibles. Aujourd'hui il existe une très grande variété de théories dû au fait de la multitude des techniques existantes pour engendrer le processus de translocation. De plus, les barrières entropiques, l'accumulation des monomères à l'entrée du pore et l'interaction entre la topologie du pore et les contraintes géométriques du polymère rendent le problème complexe. De plus, la translocation existant sous un nombre de formes si diverses, il n'est pas certain qu'un modèle unique et universel existe.

Les méthodes de simulations et les moyens de calculs étant de plus en plus performants, les chercheurs utilisent cet outil complémentaire à la théorie afin de valider et d'améliorer leurs modèles. Les modèles sont en effet limités par la nécessité d'apporter une solution analytique et sont parfois contraints d'admettre des hypothèses contestables. Les simulations sont alors très utiles pour valider ou rejeter ces hypothèses et vérifier les prédictions d'un modèle. Ainsi on s'aperçoit que des hypothèses sont trop simples, ou que des phénomènes omis doivent être pris en compte. Tout ceci aide à améliorer les modèles.

Ici, nous nous intéressons à la pertinence d'un phénomène qui n'a jusqu'à présent jamais été introduit dans les modèles : l'interaction de la **dynamique du mur** avec le polymère et en particulier durant la translocation.

Jusqu'à présent, tous les modèles considèrent que le mur est strictement rigide. Or, du fait de l'agitation thermique le mur ou la membrane par laquelle passe le polymère vibre. Il n'est pas dit que les modes de vibration du mur n'interagissent pas avec le polymère et en modifient sa statique et sa dynamique. De même, si le pore devient dynamique, les effets stériques sur le polymère ne sont plus les mêmes ce qui peut jouer sur la translocation. Nous allons donc étudier les effets des vibrations du mur sur un polymère greffé et sur la translocation d'une chaîne dans un nanopore au moyen de simulations numériques.

Après avoir défini notre modèle et les principes de la dynamique moléculaire, nous présenterons quelques grandes lignes de la théorie des polymères. Une fois les bases posées, nous pourrions étudier l'effet de la dynamique du mur sur les polymères. Tout d'abord, nous comparerons la statique et la dynamique de notre polymère greffé sur un mur fixe avec les résultats que l'on trouve dans la littérature. Ceci permettra de valider notre modèle pour passer à l'étape suivante qu'est la translocation. Mais avant cela, nous analyserons l'impact de la dynamique du mur sur notre polymère greffé. Nous constaterons que les effets sont insignifiants.

Puis nous entamerons l'étude de la translocation du polymère. Une fois encore, nous aborderons tout d'abord le problème avec un mur fixe afin d'avoir des repères, puis nous ajouterons la dynamique du mur. Contrairement au cas du polymère greffé, nous constaterons que la dynamique du mur influence significativement la translocation du polymère en accélérant la vitesse moyenne de translocation.

Cette partie sera également l'occasion de faire une étude plus détaillée de l'influence de la force sur le temps moyen de translocation. Nous mettrons en évidence la présence de différents régimes qui à notre connaissance n'avaient encore jamais été observés.

Enfin, nous tenterons d'éclaircir un dernier point : la cinétique de la translocation dépend-elle de la technique de translocation utilisée ? De nos jours, il existe deux grandes méthodes pour engendrer la translocation des polymères. La première consiste à imposer un gradient de potentiel aux extrémités du nanopore afin d'engendrer une force sur les monomères chargés situés dans le pore. La seconde technique utilise une pince optique et permet de déplacer une microbille à laquelle est fixée une extrémité du polymère. On montrera que la cinétique est loin d'être identique dans les deux cas et que les modèles doivent en tenir compte.

Chapitre 1

Modèle et Théorie

En physique théorique, il existe deux grands outils pour simuler un système : la méthode Monte-Carlo (MC) et la Dynamique Moléculaire (DM). La première est une méthode d'optimisation probabiliste et permet de résoudre efficacement des problèmes à de multiples dimensions. Par exemple, concernant la partie statique que nous étudions dans la suite de ce rapport, de nombreux travaux ont utilisé MC qui peut traiter des systèmes avec des polymères atteignant des tailles de l'ordre de 10^6 , alors qu'ils nous est très difficile de dépasser des tailles de l'ordre de 10^3 avec la dynamique moléculaire compte tenu des capacités de calculs des ordinateurs actuels. Avec la méthode MC, on peut également étudier la dynamique d'un système, cependant les échelles de temps ne doivent pas être trop petites. La DM est plus adaptée à la translocation. Par construction, les modèles sont plus précis et plus "proches" de la réalité. Plusieurs programmes appliquent les méthodes de la DM. L'un des plus répandus et que nous avons utilisé se nomme LAMMPS (Large-scale Atomic/Molecular Massively Parallel Simulator).

1.1 La Dynamique Moléculaire

Pour simuler la structure et la dynamique des biopolymères, nous les approximations par un réseau de sphères connectées par des ressorts. Ces boules représentant les atomes sont des particules de Lennard-Jones qui peuvent se chevaucher les unes aux autres. Ici, notre but est d'étudier le mouvement de ce réseau physique de boules et de ressorts modélisant notre polymère et de comparer sa statique et sa dynamique avec les prédictions que proposent les différents modèles. Plus précisément, la connexion entre voisins consécutifs du polymère est modélisée par l'interaction dite de FENE (Finite Extension Nonlinear Elastic) :

$$U_{Fene}(r) = -\frac{1}{2}k_0 R_0^2 \ln \left(1 - \frac{r^2}{R_0^2} \right) \quad (1.1)$$

Il assure la cohérence du polymère. A faible distance, il est semblable au potentiel d'un ressort tandis que lorsque r est proche de R_0 le logarithme devient prépondérant pour empêcher que les deux corps ne s'éloignent trop.

Le volume exclusif sera modéliser à l'aide du potentiel de Lennard-Jones tronqué :

$$U_{LJ}(r) = \begin{cases} 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right) + \epsilon & \text{si } r \leq 2^{1/6}\sigma \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (1.2)$$

Celui-ci est dit tronqué car il ne comporte que la partie répulsive du potentiel.

Enfin, lorsque le mur est dynamique et que ses atomes peuvent se déplacer de leur position initiale, on ajoute le potentiel :

$$U_{Wall}(\vec{r}) = K (\vec{r} - \vec{r}_0)^2 \quad (1.3)$$

Ainsi, on assure la cohésion du mur et celui si ne se disloque pas au premier choc avec le polymère ou tout simplement du fait de l'agitation thermique. Toutes les interactions étant définies, nous pouvons alors calculer le potentiel total auquel est soumis chaque atome i et déterminer son mouvement avec le principe fondamental de la dynamique :

$$m_i \vec{a}_i = \vec{F}_i \quad (1.4)$$

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = -\vec{\nabla}(U_{tot}(\vec{r}_i)) \quad (1.5)$$

avec m_i la masse de l'atome i . Dans notre cas, cette équation est complétée par un terme de friction ainsi qu'une force aléatoire dont le rôle est de modéliser le solvant que nous ne simulons pas explicitement. Cette méthode est nommée la dynamique de Langevin :

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = -\vec{\nabla}(U_{tot}(\vec{r}_i)) - \gamma m_i \frac{d\vec{r}_i}{dt} + \eta(t) \quad (1.6)$$

où η est le bruit thermique. Cette force a une distribution de probabilité Gaussienne et le théorème de fluctuation-dissipation nous donne $\langle \eta_i(t) \eta_j(t') \rangle = 6k_B T \Gamma \delta_{i,j} \delta(t-t')$ en trois dimensions. k_B est la constante de Boltzmann et T la température. Notons que pour résoudre ce système il nous faut la position initiale des atomes mais également leurs vitesses initiales. Les vitesses sont attribuées par LAMMPS aléatoirement en utilisant une distribution de Maxwell. L'ensemble $\{(\vec{r}_i(t))_{i \in \text{atomes}}, t \in [0, t_{final}]\}$ est appelé la trajectoire du polymère.

Lorsque nous allons étudier la statique et la dynamique du système, nous allons nous baser uniquement sur une longue trajectoire. Pour supposer que cela est juste, nous avons besoin d'une hypothèse très puissante : l'ergodicité. Cela veut dire que l'on considère que la moyenne spatiale du système est égale à sa moyenne temporelle. Autrement dit, le point représentatif de notre système Hamiltonien, qui ne dépend pas du temps, explore aussi finement que l'on veut l'espace des phases. On comprend alors que plus nos trajectoire seront longue, plus l'estimation de la statique du système sera correcte.

1.2 Paramètres et définition du système

D'une part, notre mur n'est constitué que d'une couche d'atomes dont la structure est hexagonale. On le positionne dans le plan (xOz). Il a été choisi de fixer le monomère central du polymère de taille $2N + 1$ au milieu du pore. Ceci équivaut à produire deux trajectoires en une simulation de polymères de taille N . L'avantage de cette astuce est d'une part un gain de temps, mais également la possibilité de comparer directement deux trajectoires indépendantes. Ainsi, lors de la production des histogrammes et autres types de données, nous pourrions superposer les résultats des deux parties du polymère afin de vérifier qu'elles se superposent bien et donc que le temps de thermalisation et de production sont suffisants. Sur la figure 1.1 est représenté le polymère intégré dans le mur.

Par la suite, afin de pouvoir au mieux comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous utiliserons systématiquement, sauf précision, une température $T = 1,5/k_B$, un coefficient de friction $\Gamma = 1,0$ et un pas de temps d'intégration $\Delta t = 5.10^{-3}$, qui sont les valeurs généralement utilisées dans les travaux de DM proches de notre sujet. La masse d'un monomère sera $m_{poly} = 1,0$. Pour

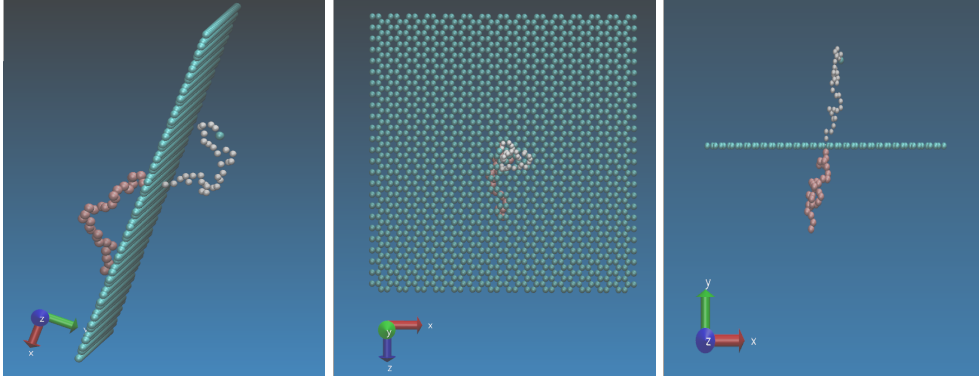


FIGURE 1.1 – Images sous différents angles du mur avec le polymère dont le monomère central est fixé dans le pore

la liaison entre monomères consécutifs, on choisit $k_0 = 30$ et $R_0 = 1,5\sigma$. Lorsque le mur sera dynamique, on aura $K = 100$ et $m_{wall} = 0,1$. Précisons que toutes ces valeurs sont en unités réduites de *Lennard Jones*. Ainsi, lorsque l'on donnera par exemple une longueur l , il faudra en fait lire l^* qui n'est autre que $\frac{l}{\sigma}$. Il en sera de même pour les masses et les énergies qui seront normalisées par m et ϵ respectivement. Pour les autres unités, sachant qu'elles découlent toutes des unités précédentes, il sera facile de retrouver leur coefficient de normalisation. Concrètement, pour le temps, le facteur de normalisation sera $\sigma\sqrt{\frac{m}{\epsilon}}$. Pour des raisons d'optimisation des calculs numériques, nous poserons $\sigma = 1,0$ $m = 1,0$ et $\epsilon = 1,0$. Précisons qu'il est toujours possible de modifier ces valeurs après avoir effectué les simulations et de leur donner des valeurs concrètes afin de comparer les expériences *in silico* aux expériences *in vitro*.

1.3 Un peu de théorie des polymères

En théorie des polymères, la majorité des modèles font encore débats. Mais commençons par ce qui est communément admis en physique des polymères.

1.3.1 Statique des polymères

Un polymère est une molécule ayant énormément de degrés internes de liberté. Du fait de ce haut degré de flexibilité, nous pouvons considérer une chaîne de polymère comme un enchaînement de ressorts. Pour étudier une telle chaîne, considérons dans un premier temps que le polymère suit un réseau régulier. Soit b la longueur entre chaque noeud du réseau et z le nombre de coordinations du réseau. Supposons qu'il n'y ait aucune corrélation entre les directions que prennent chaque segment du polymère et que chacune des directions aient la même probabilité. Dans ce cas, la configuration du polymère est similaire à un chemin aléatoire.

Considérons le vecteur "end-to-end" \vec{R} qui relie chaque extrémité du polymère. La moyenne de la norme de ce vecteur est un indicateur pertinent de l'extension de notre polymère. Si le polymère est constitué de N segments, avec \vec{r}_n le vecteur du n ème segment, alors on a :

$$\vec{R} = \sum_{n=1}^N \vec{r}_n \quad (1.7)$$

Clairement, la valeur moyenne $\langle \vec{R} \rangle$ de \vec{R} est nulle. Donc nous allons nous intéresser à $\langle \vec{R}^2 \rangle$, la valeur quadratique moyenne de \vec{R} . et quantifier la taille de l'étendu du polymère en prenant la racine carrée de cette quantité. De l'équation précédente on obtient :

$$\langle \vec{R}^2 \rangle = \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^N \langle \vec{r}_n \cdot \vec{r}_m \rangle \quad (1.8)$$

Puisqu'il n'y a aucune corrélation entre les direction des différents vecteur des segments, si n est différent de m alors $\langle \vec{r}_n \cdot \vec{r}_m \rangle = \langle \vec{r}_n \rangle \cdot \langle \vec{r}_m \rangle = 0$. Et donc on trouve :

$$\langle \vec{R}^2 \rangle = \sum_{n=1}^N \langle \vec{r}_n^2 \rangle = N b^2 \quad (1.9)$$

Ainsi, on constate que la taille du polymère est proportionnelle à \sqrt{N} .

Il est également facile de calculer la probabilité de distribution de la fonction \vec{R} . Supposons que le polymère a N segments et qu'une extrémité du polymère est fixée à l'origine. Soit $P(\vec{R}, N)$ la probabilité que l'autre extrémité du polymère soit à la position \vec{R} . En nommant $\vec{b}_i (i = 1, \dots, z)$ sont les vecteurs possibles que les segments du polymère peuvent prendre, on constate que si la fin du polymère a atteint la position \vec{R} après N étapes, alors la position du vecteur à la $(N - 1)$ ième étape doit être l'un des vecteurs $\vec{R} - \vec{b}_i$. Chacun d'entre eux a une probabilité $1/z$ de se produire. Ainsi la probabilité que la fin du polymère soit à \vec{R} peut être écrite comme :

$$P(\vec{R}, N) = \frac{1}{z} \sum_{i=1}^z P(\vec{R} - \vec{b}_i, N - 1) \quad (1.10)$$

Si le polymère est très long, on a $N \gg 1$, $|\vec{R}| \gg |b_i|$ et la partie droite de l'équation devient après un développement limité :

$$P(\vec{R} - \vec{b}_i, N - 1) = P(\vec{R}, N) - \frac{\partial P}{\partial N} - \frac{\partial P}{\partial R_\alpha} b_{i\alpha} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 P}{\partial R_\alpha \partial R_\beta} b_{i\alpha} b_{i\beta} \quad (1.11)$$

Ici, $b_{i\alpha}$ et R_α sont les composante de \vec{b}_i et de \vec{R} . En notant que :

$$\frac{1}{z} \sum_{i=1}^z \vec{b}_{i\alpha} = 0 \quad \text{et} \quad \frac{1}{z} \sum_{i=1}^z \vec{b}_{i\alpha} \vec{b}_{i\beta} = \frac{\delta_{\alpha\beta} b^2}{3} \quad (1.12)$$

on obtient :

$$\frac{\partial P}{\partial N} = \frac{b^2}{6} \frac{\partial^2 P}{\partial^2 \vec{R}} \quad (1.13)$$

En prenant comme condition initial $\vec{R} = \vec{0}$ lorsque $N = 0$ donne comme solution :

$$P(\vec{R}, N) = \left(\frac{3}{2\pi Nb^2} \right)^{3/2} \exp \left(-\frac{3\vec{R}^2}{2Nb^2} \right) \quad (1.14)$$

On constate que la probabilité de distribution de \vec{R} est Gaussienne.

Une autre quantité aussi très intéressante pour exprimer la taille du polymère est le rayon de giration R_g . Il l'est d'ailleurs d'avantage que la racine de la moyenne quadratique de la *end-to-end* distance car elle est mesurable expérimentalement. Elle peut de plus être définie pour des polymères non linéaire, avec des structures en branche etc... Il est défini comme :

$$R_g^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \langle (\vec{R}_n - \vec{R}_G)^2 \rangle \quad (1.15)$$

où R_G est la position du centre de masse du polymère. Pour une chaîne idéale, lorsque $|n - m|$ est grand, $\vec{R}_n - \vec{R}_G$ à une distribution Gaussienne avec une variance de $|n - m|b^2$, ce qui veut dire que :

$$\langle (\vec{R}_n - \vec{R}_m)^2 \rangle = |n - m|b^2 \quad (1.16)$$

Donc :

$$R_g^2 = \frac{1}{2N^2} \sum_{n=1}^N \sum_{m=1}^N |n - m|b^2 \quad (1.17)$$

Lorsque N est suffisamment grand, la somme peut être remplacée par :

$$R_g^2 = \frac{b^2}{2N^2} \int_0^N \int_0^N |n - m| dm dn = \frac{1}{6} Nb^2 \quad (1.18)$$

On constate alors que le rapport $\langle R^2 \rangle / \langle R_g^2 \rangle$ est égale à 6 pour une chaîne idéale.

A présent, nous voulons tenir compte du fait que la position de chaque monomère n'est pas indépendante des autres monomères, ce que nous avons délibérément omis précédemment. En effet, deux monomères ne peuvent pas se superposer et il faut prendre en compte le volume occupé par les monomères. On parle de volume exclusif. Restons sur notre réseau. Soit $\nu_c = b^3$ le volume occupé par un monomère. Si la chaîne de taille N occupe un volume de grandeur caractéristique R^3 , la probabilité qu'un monomère ne se superpose pas à un autre est $(1 - \frac{\nu_c}{R^3})$. Puisqu'il y a N monomères, il faut que chacune des $\frac{N(N-1)}{2}$ paires de monomère ne se superpose pas. La probabilité totale $p_c(R, N)$ qu'il n'y ait pas de superposition entre les N monomères occupant un volume R^3 est donc :

$$p_c(R, N) = \left(1 - \frac{\nu_c}{R^3} \right)^{\frac{N(N-1)}{2}} = \exp \frac{1}{2} N(N-1) \ln \left(1 - \frac{\nu_c}{R^3} \right) \quad (1.19)$$

Si on suppose que $R^3 \gg \nu_c$, alors $\ln 1 - \frac{\nu_c}{R^3} \approx -\frac{\nu_c}{R^3}$. En ajoutant l'hypothèse $RN \gg 1$, on trouve :

$$p_c(R, N) \approx \exp \frac{N^2 \nu_c}{2R^3} \quad (1.20)$$

Ainsi, la probabilité $P_{exclusif}(R, N)$ que le polymère de taille N occupe un volume de grandeur caractéristique R est :

$$P_{exclusif}(R, N) = p_c(R, N)P(R, N) \propto \exp \left(-\frac{3R^2}{2Nb^2} - \frac{N^2 \nu_c}{2R^3} \right) \quad (1.21)$$

La moyenne de la grandeur caractéristique du polymère n'est autre que le R maximisant $P_{exclusif}(R, N)$. Nommons R^* cette valeur. Elle vérifie :

$$\frac{\partial P_{exclusif}(R, N)}{\partial R} (R^*) = 0 \quad (1.22)$$

Soit :

$$\frac{3R^*}{Nb^2} - \frac{3N^2 \nu_c}{2R^{*4}} = 0 \quad (1.23)$$

D'où :

$$R^* \propto N^{3/5} \quad (1.24)$$

On voit que la taille caractéristique du volume exclusif est proportionnel à $N^{3/5}$ et non à $N^{1/2}$ comme précédemment. Les propriétés statistiques du volume exclusif ont très largement été étudiées en simulations numériques et pour des N suffisamment grands il a été montré que la taille obéit à la formule suivant :

$$R^* \propto N^\nu \quad (1.25)$$

où l'exposant ν vaut environ 0,588, ce qui est très proche de la valeur $\frac{3}{5}$ calculée précédemment. On nomme cet exposant le **coefficient de Flory**. Cette loi de proportionnalité s'applique à toute grandeur caractérisant la taille du polymère, ce qui inclut la *end-to-end distance* et le rayon de giration.

1.3.2 Dynamique des polymères

Intéressons nous à présent à la dynamique des polymères, c'est-à-dire aux temps caractéristiques d'évolution des grandeurs telles que la *end-to-end distance* et le rayon de giration. Leur dynamique, intrinsèque à la physique du polymère, est engendrée par le bruit Brownien dans lequel baigne le polymère. Nous allons mettre des équations sur ces mots. Pour cela, considérons tout d'abord un cas simple qui sera très utile par la suite.

Soit le mouvement Brownien d'un oscillateur harmonique dont le potentiel est :

$$U(x) = \frac{1}{2}kx^2 \quad (1.26)$$

Le comportement du système est gouverné par l'équation de Langevin (où l'on suppose que la friction est suffisamment forte pour négliger l'accélération) :

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{k}{\varsigma}x + \eta(t) \quad (1.27)$$

où η est le bruit thermique défini au début de ce chapitre. La solution à cette équation donne :

$$x(t) = \int_{-\infty}^t \exp(-k(t-t')/\varsigma) \eta(t') dt' \quad (1.28)$$

Ainsi, l'autocorrélation de la fonction peut être calculée comme :

$$\langle x(t)x(0) \rangle = \int_{-\infty}^t \int_{-\infty}^0 \exp(-k(t-t_1-t_2)/\varsigma) \langle \eta(t_1)\eta(t_2) \rangle dt_2 dt_1 \quad (1.29)$$

Soit,

$$\langle x(t)x(0) \rangle = \int_{-\infty}^t \int_{-\infty}^0 \exp(-k(t-t_1-t_2)/\varsigma) \frac{2k_B T}{\varsigma \eta} \delta(t_1-t_2) dt_2 dt_1 = \frac{k_B T}{k} \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \quad (1.30)$$

On a donc ici :

$$\tau = \frac{\varsigma}{k} \quad (1.31)$$

Maintenant revenons à nos polymères et regardons le mouvement Brownien d'un polymère. Nous allons utiliser un modèle plus évolutif du polymère où celui-ci est représenté par une chaîne de ressorts identiques. On parle de "bead-spring model". Si on considère que chaque monomère subit une force de frottement proportionnelle à sa vitesse alors la position du n ème monomère $R_n(t)$ satisfait l'équation de Langevin comme le système précédent :

$$\frac{dR_n(t)}{dt} = -\frac{1}{\varsigma} \frac{\partial U}{\partial R_n} + \eta_n(t) \quad (1.32)$$

où ς est le coefficient de friction d'un monomère et $U = \frac{1}{2}k \sum_{n=1}^N (\vec{R}_n - \vec{R}_{n-1})^2$. Ce qui donne pour $n = 1, 2, \dots, (N-1)$:

$$\frac{dR_n(t)}{dt} = \frac{k}{\varsigma} (R_{n+1} + R_{n-1} - 2R_n) + \eta_n(t) \quad (1.33)$$

En posant $R_n(t) = R(n, t)$ on peut encore écrire cette équation sous la forme :

$$\frac{\partial R(n, t)}{\partial t} = \frac{k}{\varsigma} \frac{\partial^2 R}{\partial n^2} + \eta_n(t) \quad (1.34)$$

Cette équation a la forme d'un oscillateur harmonique linéaire. On peut décomposer son mouvement en modes indépendants dans une base orthogonale :

$$X_p(t) = \frac{1}{N} \int_0^N \cos\left(\frac{p\pi n}{N}\right) R(n, t) dn \quad (1.35)$$

pour $p = 0, 1, 2, \dots$. Ainsi, l'équation 1.34 peut s'écrire :

$$\frac{dX_p}{dt} = -\frac{k_p}{\varsigma_p} X_p + \eta_p \quad (1.36)$$

avec $\varsigma_p = 2N\varsigma$, $k_p = \frac{2p^2\pi^2k}{N} = \frac{6\pi^2k_B T}{Nb^2} p^2$. La force aléatoire $g_p(t)$ a une moyenne nulle et une variance donnée par :

$$\langle g_{p\alpha}(t) \rangle \langle g_{q\beta}(t') \rangle = 2\delta_{pq}\delta_{\alpha\beta} \frac{k_B T}{\varsigma_p} \delta(t - t') \quad (1.37)$$

On s'est ramené au cas de l'oscillateur harmonique simple. En utilisant les résultats obtenus précédemment on trouve :

$$\langle X_{p\alpha}(t) \rangle \langle X_{q\beta}(t') \rangle = \delta_{pq}\delta_{\alpha\beta} \frac{k_B T}{k_p} e^{t/\tau} \quad (1.38)$$

avec $\tau_p = \frac{\varsigma_p}{k_p} = \frac{\tau_1}{p^2} = \frac{1}{p^2} \frac{\varsigma N^2 b^2}{3\pi^2 k_B T}$. La dynamique de $R(n, t)$ étant dominée par le mode le plus lent, on constate qu'elle aura un temps caractéristique proportionnel à τ_1 , qui est lui même proportionnel à N^2 .

Or le rayon de giration et la *end-to-end distance* étant des combinaison linéaire des $R(n, t)$, leurs dynamiques sont proportionnelles à N^2 . Par exemple la *end-to-end distance* d'un polymère n'est autre que $R(N, t) - R(0, t) = -4 \sum_p X_p(t)$.

Il y a une autre méthode pour retrouver ce résultat. Celle-ci est d'autant plus intéressante qu'elle peut se généraliser au cas du coeur dur. On suppose que lorsque le polymère a diffusé sur une distance R_g , alors tous les monomères ont également diffusé en moyenne sur une distance R_g . Il est raisonnable de considérer qu'ils ont alors perdu toutes corrélation entre eux. Ce temps de déplacement ne serait donc rien de plus que le temps de relaxation de R_g . Ce raisonnement donne alors la relation :

$$D\tau \propto R_g^2 \quad (1.39)$$

où D est le coefficient de diffusion du polymère. Or on a vu que pour un polymère idéal, $R_g \propto \sqrt{N}$. En supposant que $D \propto N^{-1}$ on retrouve le résultat précédent.

Si cependant les monomères du polymère ont un coeur dur, alors $R_g \propto N^\nu$, avec ν le coefficient de Flory. On trouve alors que le temps de relaxation vérifie :

$$\tau \propto N^{1+2\nu} \quad (1.40)$$

1.3.3 Les modèles sur la translocation des polymères

Il existe deux étapes importante durant le processus de translocation - (i) le processus de capture du polymère et (ii) le processus de traversée du polymère à travers le nanopore - qui attire l'attention des scientifiques. Pour notre part, nous ne nous intéresserons qu'à la seconde étape.

Une fois que le premier monomère est entré dans le pore, la donnée la plus intéressante est le temps moyen de translocation du polymère τ . Plus précisément, nous nous intéressons à sa dépendance en N la taille du polymère et F l'intensité de la force d'entraînement que l'on impose. En effet, τ est l'une des seules données dynamiques accessible dans les expériences actuelles [23]. En supposant que $\tau \propto N^\alpha F^{-\delta}$, l'un des objectifs est de fournir une explication plausible aux valeurs des exposants α et δ observées.

Un premier modèle a tenté élucider le problème lorsque l'on n'applique aucune force. En assumant que le processus soit suffisamment lent pour que les cotés *cis* et *trans* du polymère soient à l'équilibre durant la translocation, on peut traiter le problème en manipulant l'énergie libre du système. Cela mène à $\tau \propto N^2 D^{-1}$, avec ou sans volume exclusif. N'ayant pas d'indication sur la dépendance en N de D , Sung et Park [25] suppose que le coefficient de diffusion est proportionnel à N^{-1} comme c'est le cas pour la diffusion de Rouse classique, c'est-à-dire pour le coefficient de diffusion sans contraintes topologiques. Ceci donne $\tau \propto N^3$. A l'inverse, Muthukumar [20] pense que le coefficient de diffusion D n'est pas celui du polymère, mais d'un seul monomère, celui passant par le pore. D devient alors indépendant de N et donc $\tau \propto N^2$. Ce résultat a été contesté car le modèle de Rouse qui traite du cas des polymères confinés en supposant qu'ils diffusent dans un tube trouve comme temps caractéristique de diffusion $\tau \propto N^{2\nu+1}$. Or cette exposant était considéré comme la limite inférieure de α car la translocation étant un processus plus contraignant, tout laisse à penser que sa cinétique doit être plus lente que celle de Rouse. Les résultats des simulations numériques laisse penser que Rouse est bien une limite inférieure. Ils observent en effet $\alpha = 2, 22 \pm 0.06$ [12].

Lorsque l'on applique une force, si celle-ci est suffisamment grande, la barrière entropique devient négligeable. Cependant, il a été prouvé que le système est fortement hors équilibre, le temps de translocation devenant inférieur au temps de relaxation du système. Le problème devient alors nettement plus difficile. Les modèles sont multiples mais les expériences de simulation n'arrivent pas à les départager, car elles trouvent toutes des résultats différents.

On peut tout de même retrouver quelques résultats intéressants sans tomber dans les équations indigestes. Ici nous prenons en compte les interaction hydrodynamiques comme nous le ferons durant nos simulations. A force suffisamment élevée, les forces de friction avec le mur sont négligeables. Les seuls effets pris en compte sont la force que l'on impose et les forces hydrodynamiques sur la partie *cis* du polymère. En supposant que la vitesse de translocation des monomères dans le pore est constante, on obtient une accélération nulle et donc le principe fondamental de la dynamique implique que les forces de friction F_{hydro} compensent la force F au niveau du pore :

$$m\vec{a} = \vec{0} \Leftrightarrow \vec{F}_{hydro} + \vec{F} = \vec{0} \quad (1.41)$$

Or, en supposant que la partie *cis* du polymère est une sphère de rayon R_g , Stokes nous dit que : $F_{hydro} \propto \eta v$ où η est la viscosité du solvant et v la vitesse du centre de masse de la partie *cis*. Par définition et avec nos hypothèses, $v = R_g/\tau$, d'où :

$$\tau \propto \frac{R_g^2}{F} \quad (1.42)$$

$\tau \propto N^\alpha F^{-\delta}$	Références
$\alpha \propto 1.2 \pm 0.01$	3d Kapahnke [11]
$\alpha \propto 1.28 \pm 0.01$	Succi [21]
$\alpha \propto 1.2 \pm 0.03$	3d de Pablo [12]
$\alpha \propto 1052 \pm 0.02$	3d Lehtola [28]
$\delta \propto 0.99 \pm 0.008$	
$\alpha \propto 1.18 \pm 0.02$	
$\delta \propto 0.94 \pm 0.01$	
$\alpha \propto 1.385$ et $\delta \propto 0.6521$	Sakaue [26]

FIGURE 1.2 – Tableau récapitulatif des différents modèles existant pour traiter la translocation à travers un nanopore lorsque l'on applique une force et que l'on prend en compte les interactions hydrodynamiques.

Ainsi, pour ce modèle, $\alpha = 2$ et $\delta = 1$ si le polymère est idéal et $\alpha = 2\nu$ et $\delta = 1$ si on travaille à coeur dur.

Il existe une multitude d'autres modèles qui prennent en compte les interactions hydrodynamique. Nous ne feront que récapituler leurs résultats dans le tableau suivant :

Chapitre 2

Étude de la statique et de la dynamique d'un polymère

Avant d'étudier la translocation du polymère à travers le nanopore, il nous faut au préalable vérifier que notre modèle est conforme aux études déjà effectuées sur un tel système. De nombreuses publications ont caractérisé à l'aide de simulations la configuration d'un polymère homogène libre ou greffé à une membrane. Dans un premier temps, nous appliquons donc la même démarche et confrontons nos résultats à ceux que l'on trouve dans la littérature. Nous étudions la dépendance en taille (nombre de monomères du polymère) des propriétés statiques et dynamiques d'un polymère et comparons les cas où le polymère est libre ou greffé, idéal (les monomères sont des points) ou avec une interaction dite *coeur dur* (les monomères sont des sphères dures). Dans un second temps, nous intégrons la dynamique du mur à notre modèle et comparons les résultat sur la statique et la dynamique du polymère.

2.1 Propriétés statiques

Les grandeurs communément utilisées pour observer la statique d'un polymère sont la moyenne quadratique de son rayon de giration, $\langle \mathbf{Rg}^2(N) \rangle$, et de la *end to end distance*, $\langle \mathbf{R}^2(N) \rangle$. Elles sont définies comme ci :

$$\langle \mathbf{Rg}^2(N) \rangle = \frac{1}{N} \left\langle \sum_{i=1}^N (\vec{r}_i - \vec{r}_{cm})^2 \right\rangle \quad (2.1)$$

$$\langle \mathbf{R}^2(N) \rangle = \langle (\vec{r}_1 - \vec{r}_N)^2 \rangle \quad (2.2)$$

avec N le nombre total de monomères constituant le polymère. Pour évaluer leur moyenne, les rayons de giration des polymères à gauche et à droite sont calculés directement par LAMMPS, puis stocké dans le fichier *gyration.dat* tandis que les coordonnées des monomères situés aux extrémités sont stockées dans le fichier *endtoend.dat* afin de calculer la *end to end distance* ultérieurement. Précisons que nous ne relevons pas ces données à chaque pas de temps. En effet, ceci ralentirait les simulations et fournirait une quantités de données très lourdes. De plus, une telle fréquence de mesure ne serait pas pertinente relativement au temps caractéristique de la dynamique du système. Ainsi, excepté pour $N=4$ où la dynamique est rapide et donc on enregistre les données à chaque pas d'intégration, nous évaluerons ces grandeurs tous les 100 pas de temps.

Se pose alors la question du choix de la configuration initiale du polymère, c'est à dire de la position à $t = 0$ des atomes $\left(\vec{r}_i(0) \right)_{i \in \text{atomes}}$. C'est un problème récurrent en DM. Ici, tous les

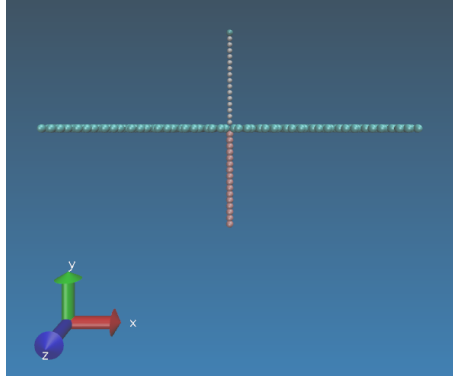


FIGURE 2.1 – Images de la configuration du système (pour un polymère de taille $2N + 1 = 33$)

polymères auront une configuration initiale étirée, alignés dans l'axe (Oy) (cf. figure 2.1) Afin que le polymère n'est plus en "mémoire" cette configuration peu naturelle lorsque nous commençons la production, nous thermalisons au préalable le système. Une **thermalisation** consiste à laisser évoluer le système librement pendant un pas de temps suffisamment long pour s'assurer que lors du lancement de la **production** - étape durant laquelle on commence à perturber le système si besoin est et où l'on débute le stockage des données intéressantes - le système est à l'équilibre thermodynamique. Les longueurs des thermalisations peuvent aller de 2 millions de pas de temps pour les plus petits polymères (tels que $N=4$), jusqu'à 600 millions de pas pour les plus grands (tels que $N=1024$). De même, la longueur de l'étape de production est adaptée à la taille de notre polymère. Ainsi elle va de 50 millions de pas pour les plus petits système, jusqu'à 600 millions pour les plus gros. Ces grandeurs sont les temps nécessaires pour obtenir des histogrammes droite et gauche parfaitement superposables. En d'autre termes, c'est la durée minimale nécessaire pour avoir un échantillonnage suffisamment large (grâce à l'hypothèse d'ergodicité).

Nous établissons les histogrammes de la *end to end distance* (cf. figure ??) et du rayon de giration (cf. figure 2.2) pour des polymères de tailles différentes. On constate que pour une taille données, les histogrammes du polymère gauche et droit se superposent parfaitement lorsque N n'excède pas 256. Pour des tailles supérieures, les histogrammes ne se superposent plus du tout. Ceci provient du fait que la thermalisation et la production n'étaient pas suffisamment longues. Notons que même des temps de l'ordre de 1 milliard de pas de temps ne nous on pas permis d'obtenir des histogramme droite et gauche superposables. Cependant, la majorité des publications n'étudiant que des simulations pour des grandeurs n'excédant pas $N = 256$ et l'objectif de cette étape n'étant que de comparer nos résultats aux leurs, nous n'avons pas insisté en essayant d'obtenir des histogrammes plus correctes pour $N = 512$ et $N = 1024$.

Pour vérifié que les distribution sont bien des gaussiennes de la forme $\exp\left(-\frac{3\bar{R}^2}{2Nb^2}\right)$, avec b le rayon d'un monomère et N la longueur du polymère, une astuce consiste à normaliser les distributions par $\langle R_g(N) \rangle$ en abscisse et $\max(P(R_g(N)))$ en ordonnée ???. Les distributions devraient parfaitement se superposer. Pour les polymère de petite taille cette superposition n'est pas parfaite mais la superposition est de plus en plus lorsque N augmente. Les histogrammes pour $N = 512$ et $N = 1024$ n'étant pas satisfaisant, nous n'avons pas pris la peine de les soumettre à cet exercice.

Une dernière manipulation intéressante est l'observation de $\langle R(N)^2 \rangle / \langle R_g(N)^2 \rangle$. En fitant $\langle R(N)^2 \rangle / \langle R_g(N)^2 \rangle$ à l'aide d'une courbe de la forme $A + \frac{B}{N^\alpha}$ les valeurs provenant des polymères greffés sur le mur, on obtient $A \simeq 8,0$ et $\alpha \simeq 0,69$ avec un cœur dur et $A \simeq 7,5$ et $\alpha \simeq 0,52$ avec un polymère idéal. Ces valeurs sont très proches des résultats présentés dans l'article [18]. S'agissant du cas libre, on retrouve bien $\langle R(N)^2 \rangle / \langle R_g(N)^2 \rangle = 6$ pour les polymères idéaux suffisamment long, avec un effet

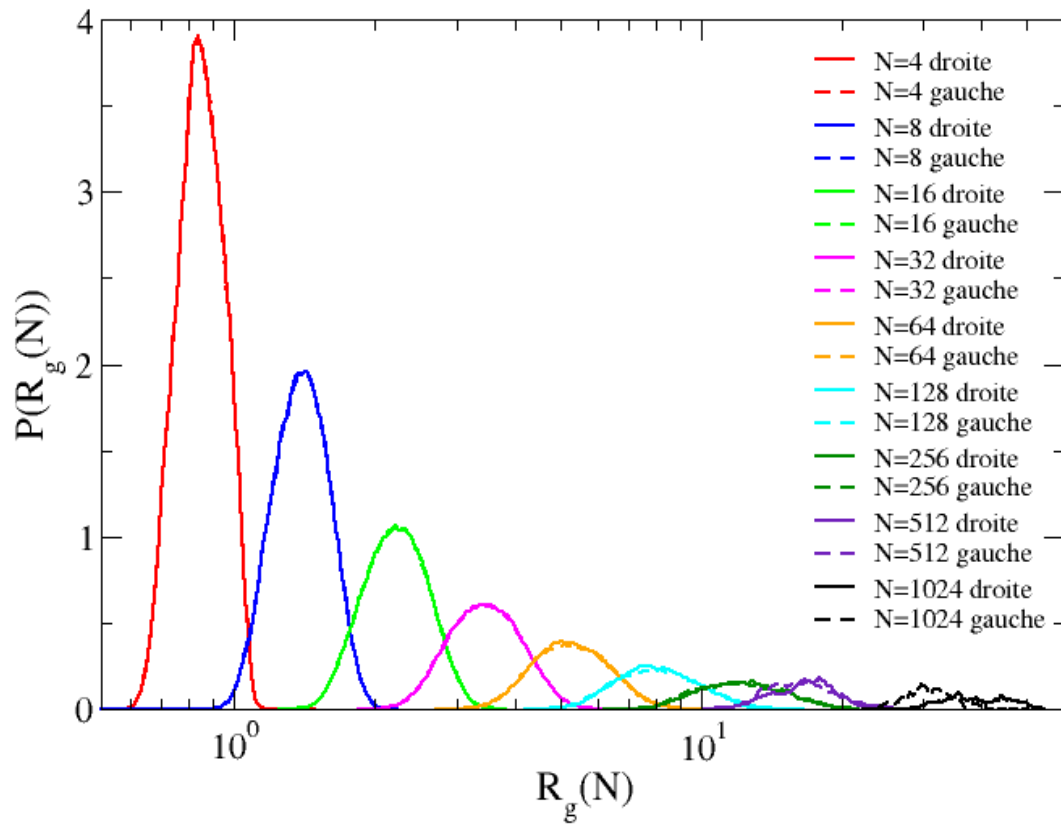


FIGURE 2.2 – Histogrammes de $R_g(N)$ (en unité de longueur de Lennard Jones) pour différentes valeurs de N avec un mur fixe et un coeur dur (l'axe des abscisse est en échelle logarithmique)

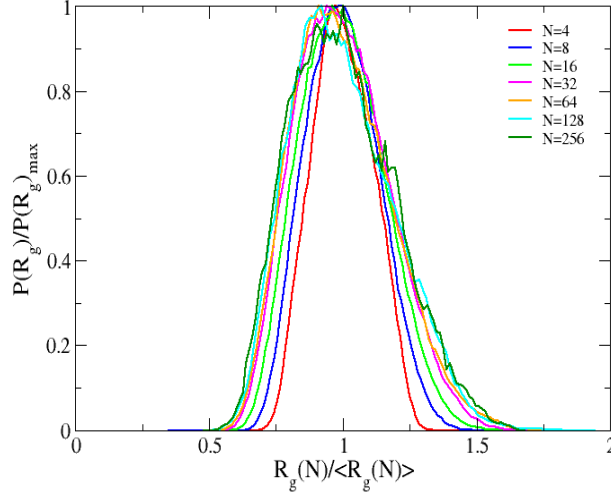


FIGURE 2.3 – Histogrammes de $R_g(N)$ normalisés par $\langle R_g(N) \rangle$ en abscisses et le maximum $R_g(N)_{max}$ en ordonné pour différentes valeurs de N avec un mur fixe et un coeur dur (l'axe des abscisse est en échelle logarithmique)

de taille finie pour les polymères courts. Dans le cas libre avec une interaction coeur dur, cette constante est plus proche de 6,5. On remarque que la courbe oscille étrangement autour de cette valeur. Pour confirmer cette tendance, il serait nécessaire d'ajouter plusieurs points. Mais une fois encore, obtenir ces points n'était pas notre objectif principal et nous avons laissé cette question en suspend.

On peut définitivement conclure que les effets de petites tailles d'un coté et l'explosion des temps de relaxation des grands systèmes de l'autre ne nous laisse plus que la plage $N \in [16, 256]$ pour faire des études fiables.

Ainsi, pour tracer l'évolution des grandeurs moyennes en fonction de N et extraire l'exposant associé, nous ne prendrons compte que de la plage $N \in [16, 256]$. Ici nous analysons les résultats pour $\langle R_g(N) \rangle$ (cf. 2.1) avec ou sans mur et avec ou sans interaction coeur dur. Ils sont très satisfaisant. En effet, dans le cas idéal $R_g^2 \propto N$ et dans le cas avec interaction coeur dur $R_g^2 \propto N^{1,25}$, ce qui est très proche des résultats prédits par la théorie développée dans le chapitre précédent. Précisons que nous observons R_g^2 et non R_g . Il faut donc diviser nos exposant par 2 pour les comparer avec les exposants théoriques. Il est intéressant de remarquer que les effets de petites tailles paraissent limiter, les points pour $N=4$ et $N=16$ se confondant avec le fit.

Un dernier résultat surprenant est l'absence d'effet du mur sur la statique du polymère. Les courbes se confondent parfaitement et les exposants sont identiques. L'ajout d'un mur a pour effet de diviser par deux le nombre de configurations accessibles au polymère. Ceci engendre des forces entropiques ayant tendance à éloigner le polymère du mur. Cette force reste donc très limitée. Enfin précisons que l'étude a été faite également avec $R(N)$ et que les résultats sont identiques.

2.2 Propriétés dynamique

Une autre donnée très intéressante est la fonction d'autocorrélation des quantités dont on a traité la statistiques précédemment. Elle se défini comme :

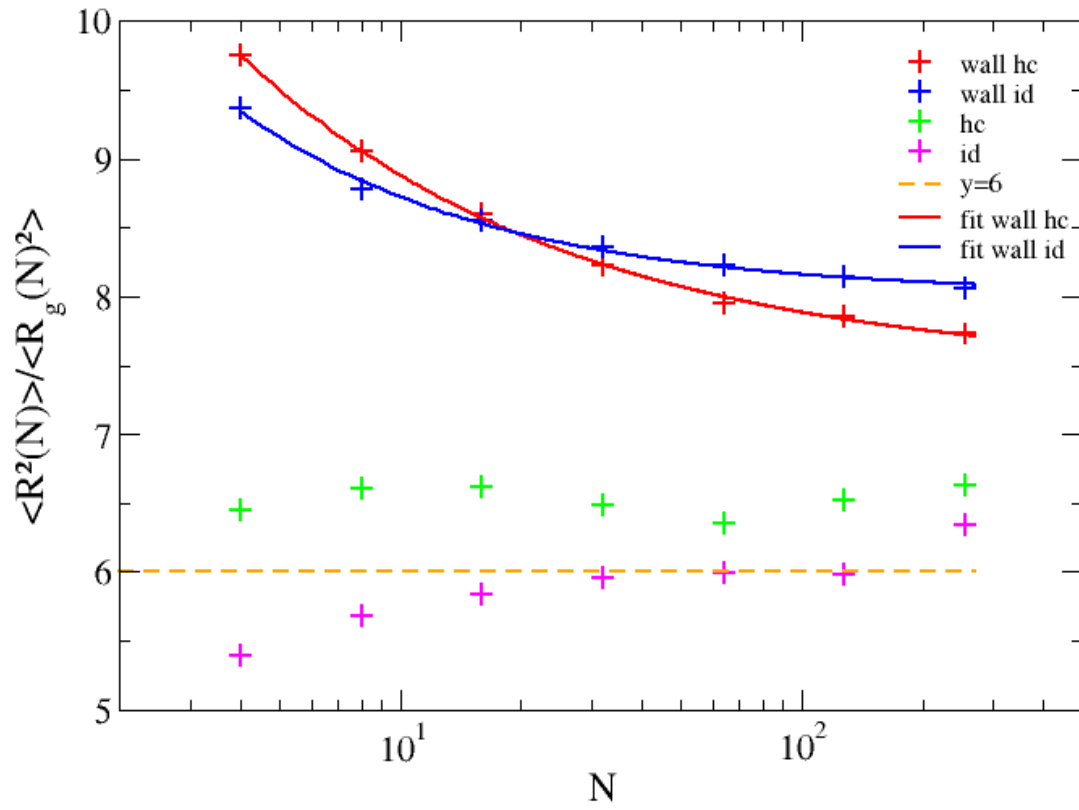


FIGURE 2.4 – $\langle R(N)^2 \rangle / \langle R_g(N)^2 \rangle$ en fonction de N (allant de 4 à 1024) représentées en échelle logarithmique sur l'axe des abscisses. Dans le cas du polymère greffé au mur, les résultats avec coeur dur et idéal sont respectivement en rouges et en bleus. Pour le polymère libre, les résultats avec coeur dur et idéal sont respectivement en vert et en magenta.

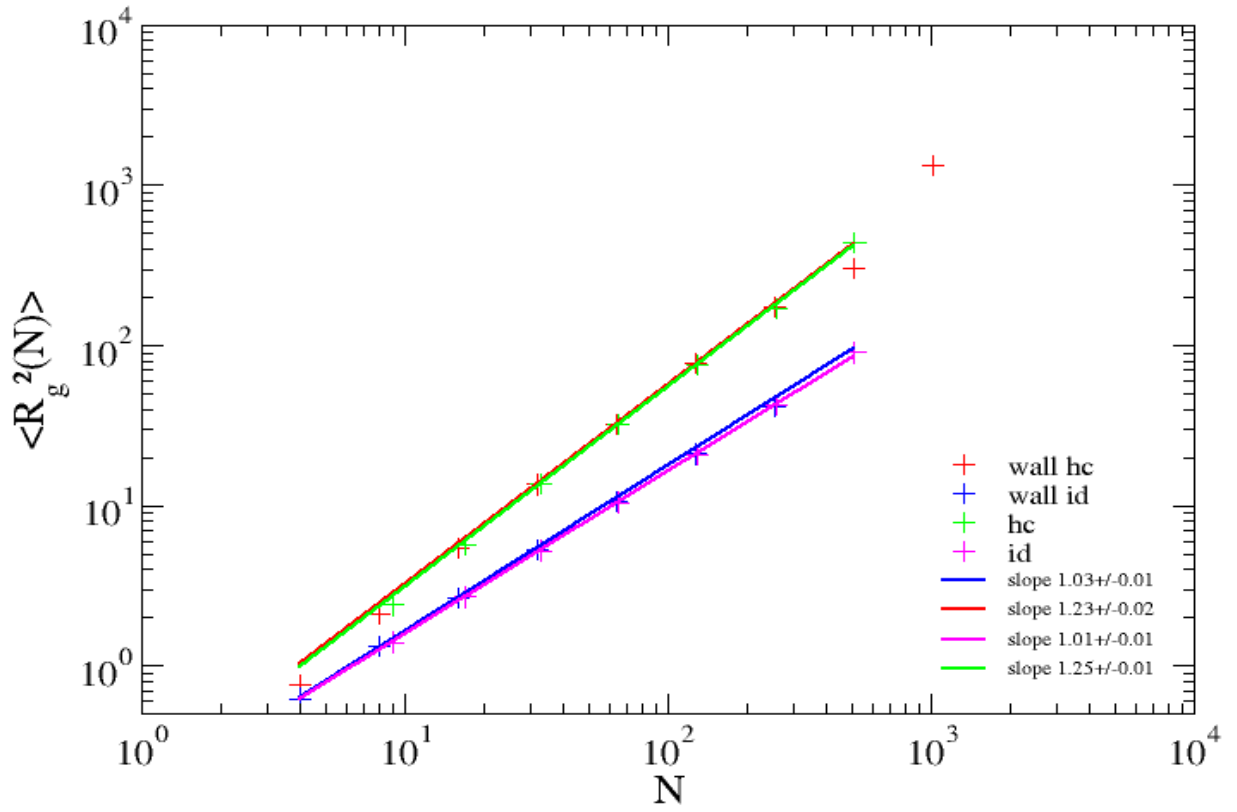


FIGURE 2.5 – Valeurs moyennes de $R_g(N)^2$ (en unité de longueur de Lennard Jones au carré) pour différentes valeurs de N (allant de 4 à 1024) représentées en échelle logarithmique. Dans le cas du polymère greffé au mur, les résultats avec coeur dur et idéal sont respectivement en rouges (slope $\simeq 1,23$) et en bleus (slope $\simeq 1,03$). Pour le polymère libre, les résultats avec coeur dur et idéal sont respectivement en vert (slope $\simeq 1,25$) et en magenta (slope $\simeq 1,01$).

$$G_H(\tau) = \frac{\langle \vec{H}(t+\tau) \cdot \vec{H}(t) \rangle_t - \langle |\vec{H}(t)| \rangle_t^2}{\langle |\vec{H}(t)|^2 \rangle_t - \langle |\vec{H}(t)| \rangle_t^2} \quad (2.3)$$

où H est une fonction vectorielle. Il y a plusieurs conventions et ici nous décidons de normaliser la fonction par sa valeur initiale $G_H(0)$ afin de pouvoir mieux les comparer. En discret, cela donne donc :

$$G_H(j) = \frac{\frac{1}{N_{max}-j} \left(\left(\sum_{i=0}^{N_{max}-j} \vec{H}(i+j) \cdot \vec{H}(i) \right) - \mu^2 \right)}{\frac{1}{N_{max}} \left(\left(\sum_{i=0}^{N_{max}} |\vec{H}(i)|^2 \right) - \mu^2 \right)} \quad (2.4)$$

où μ est la valeur moyenne temporelle de la norme de la fonction H .

Ici la fonction H sera R_g . On trace l'autocorrélation de $R_g(N)$ pour $N \in [4, 1024]$ (cf. figure 2.2). Toutes les courbes commencent à 0 puis qu'elles ont été normalisées par leurs valeurs initiales. Elles convergent vers 0 lorsque τ grandit, traduisant la décorrélation des configurations les une par rapport aux autres au fur et à mesure que l'on compare des configurations éloignées dans le temps. C'est ce que l'on appelle la relaxation du système. La chaîne perd peu à peu la "marque" de sa configuration initiale jusqu'à être totalement décorrélée de celle-ci. Les courbes sont de moins en moins propres lorsque τ grandit. Ceci est dû au fait que plus τ est grand, plus le nombre de points utilisés pour estimer $G(\tau)$ est faible.

On relève plusieurs anomalies pour les courbes d'autocorrélation des polymères de grandes tailles. Premièrement, tout comme pour leur statique, les courbes gauche et droite ne se superposent pas. Deuxièmement, le bruit pour les grandes valeurs de τ est énorme. La raison est simple : la relaxation de ces systèmes est extrêmement lente. Les points utilisés pour déterminer un point $G(\tau)$ sont donc beaucoup plus corrélés que pour les petits systèmes. Ainsi la moyenne que l'on en fait est moins bonne.

Comme dans le cas statique, nous rendons le mur dynamique et observons les effets sur la dynamique du mur. Nous avons fait varier la température du mur de 0.1 à 10 pour un polymère de taille 16. En traçant les courbes d'autocorrélation pour la *end-to-end distance* et le rayon de giration (cf. coube 2.2), il est manifeste que les effets sont quasi nuls. Même pour une température particulièrement élevée de 10, la courbe n'est quasiment pas modifiée. Nous l'avons également fait pour des polymères de plus petites et plus grandes tailles, les résultats étaient les mêmes. On peut donc conclure que la dynamique du mur n'a strictement aucun effet sur la statique et la dynamique d'un polymère greffé. L'introduction de cette dynamique augmentant considérablement les calculs, on n'a tout intérêt à garder le mur fixe.

On l'a vu dans la partie sur la théorie de la dynamique des polymères, la fonction d'autocorrélation est une combinaison linéaire d'exponentielles décroissantes avec des temps caractéristiques τ_p tels que $\tau_p = \frac{\tau_1}{p^2}$. Ainsi, elle ne peut pas être fitée par une exponentielle de la forme $\exp(-t/\tau)$. Pour estimer le temps caractéristique, on détermine alors la valeur de τ lorsque $G(\tau) = \exp(-1)$. Ces valeurs sont reportées sur un graphe en fonction de N (cf. figure 2.2). On représente τ pour les cas avec ou sans mur et avec interaction à cœur dur ou sans. Ils nous est très difficile d'effectuer un fit, les courbes n'étant pas parfaitement linéaires, mis à part le cas polymère libre et idéal. En effet, on ne peut pas utiliser les valeurs pour le polymère petits du fait des effets de petites tailles et les valeurs pour les polymères de grande taille ne sont pas fiables puisque que les temps de simulation n'étaient manifestement pas suffisants. Il devient alors très arbitraire de fiter les courbes car l'ajout ou le retrait d'un point affecte sensiblement le coefficient. On prendra donc soin de manipuler nos résultats avec des gants. Dans le cas idéal libre, on retrouve bien $\tau \propto 2$, comme le prévoit la théorie. Lorsque l'on greffe notre polymère idéal, on constate que l'exposant augmente légèrement. Une explication serait que, le polymère pouvant moins explorer de configurations, sa

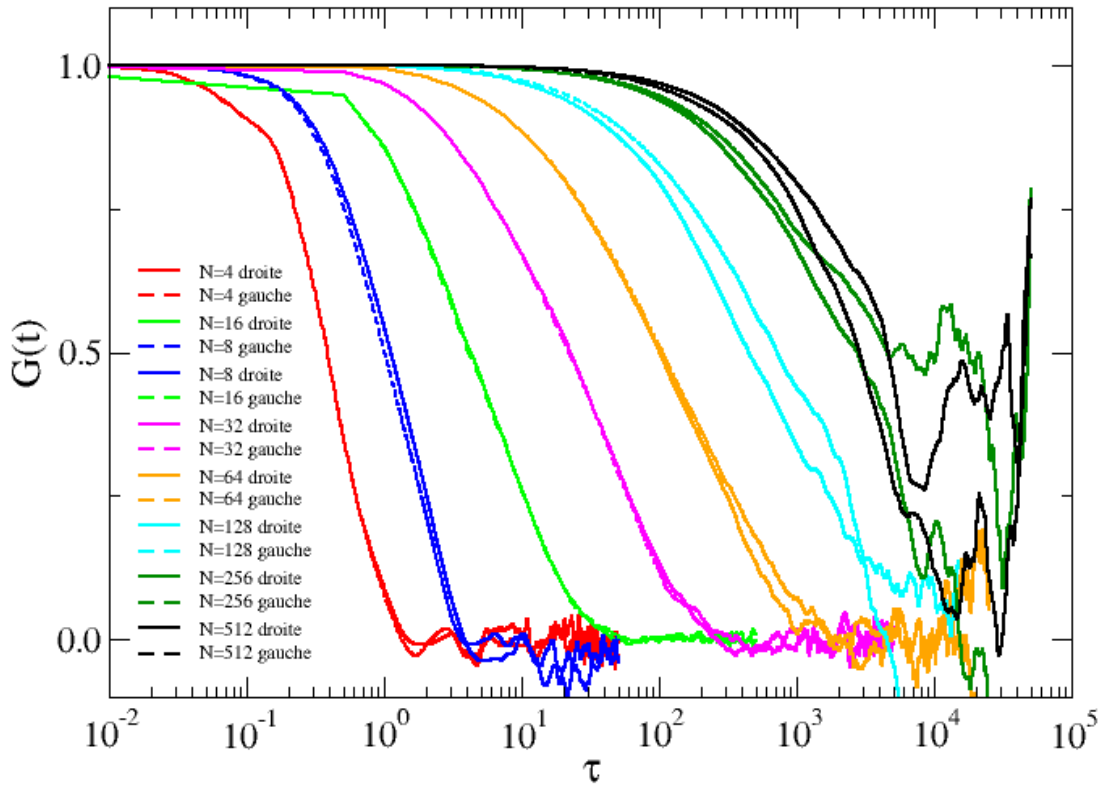


FIGURE 2.6 – Autocorrélation $G(\tau)$ de $Rg(N)^2$ à droite (en traits pleins) et à gauche (en pointillés) pour des polymère de différentes taille N (allant de 4 à 1024) représentées en échelle logarithmique sur l'axe des abscisses.

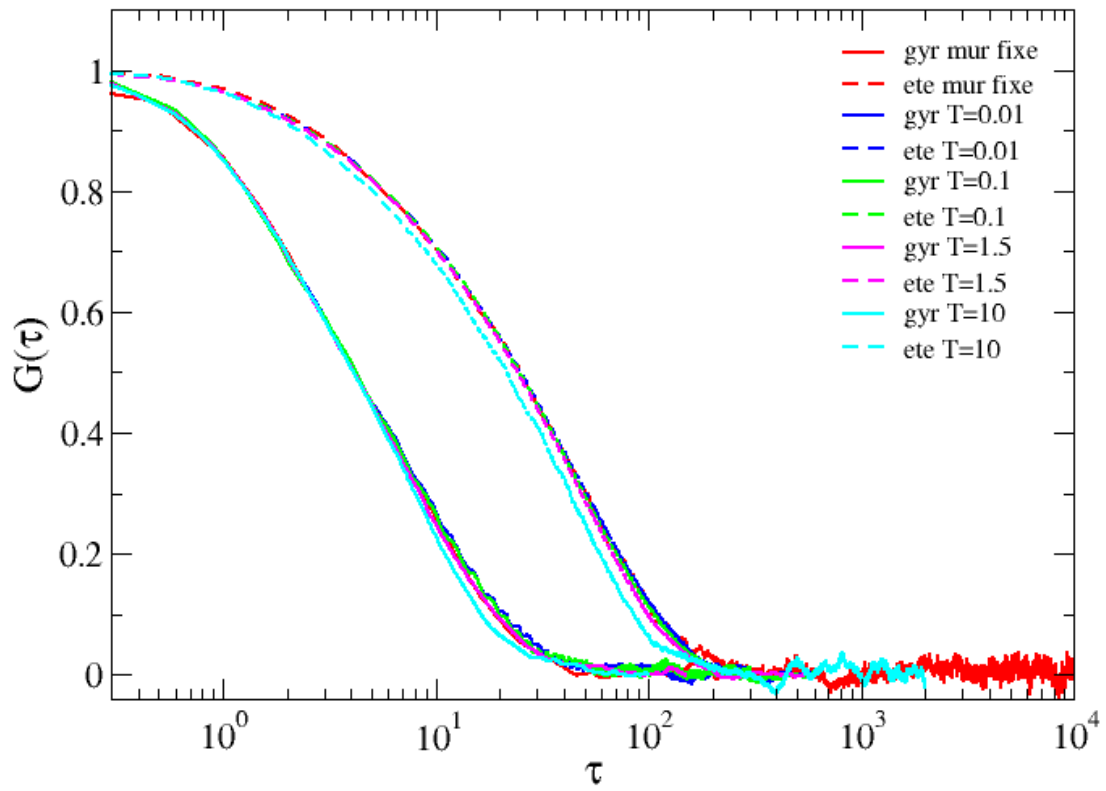


FIGURE 2.7 – Comparaison de l'autocorrelation de $Rg(N)^2$ (en traits pleins) et de $R(N)^2$ (en pointillés) pour différentes température du mur.

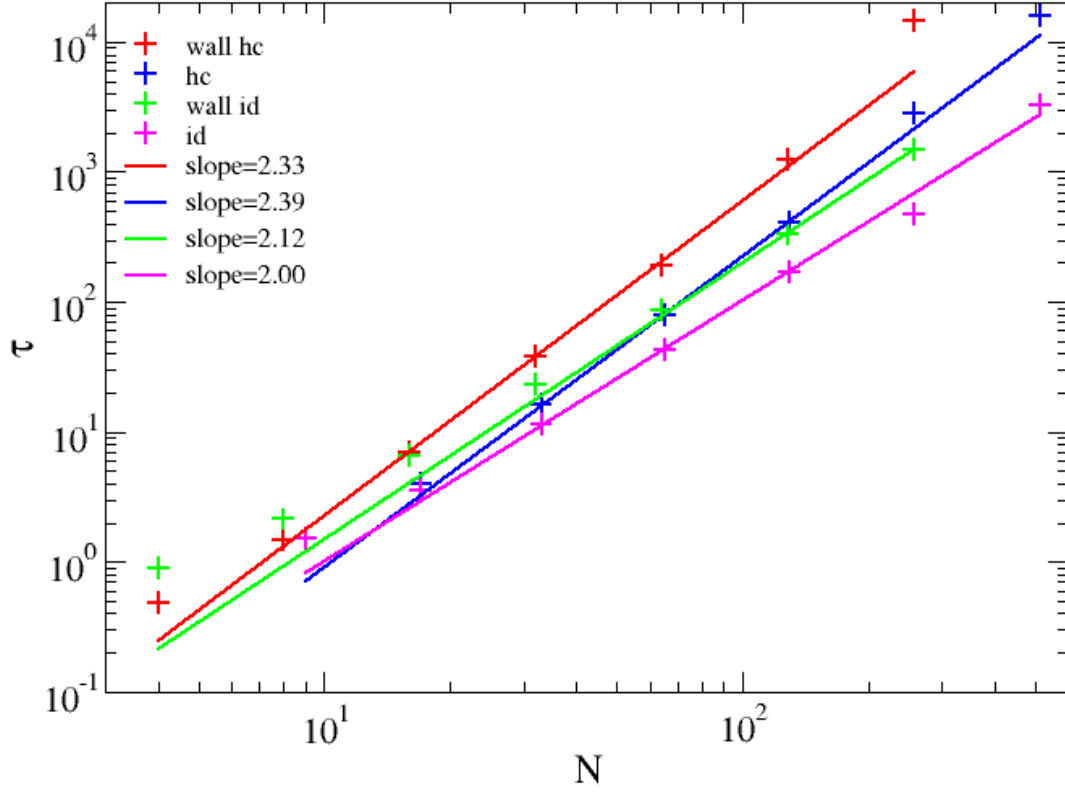


FIGURE 2.8 – Comparaison du temps de relaxation de $Rg(N)^2$. Dans le cas du polymère greffé au mur, les résultats avec cœur dur et idéal sont respectivement en rouges (slope $\simeq 2,33$) et en vert (slope $\simeq 2,12$). Pour le polymère libre, les résultats avec cœur dur et idéal sont respectivement en bleu (slope $\simeq 2,39$) et en magenta (slope $\simeq 2,00$).

dynamique s'en trouverait modifiée et sa relaxation prendrait légèrement plus de temps. Lorsque le polymère a des interactions cœur dur, la loi de puissance n'est clairement plus la même. On trouve $\tau \propto 2,4$. La théorie prévoit $\tau \propto 1 + 2\nu \simeq 1,2$. Au vu de la qualité de nos courbes, on ne peut que constater que 2,4 est très proche de 2,2. Précisons que l'explication précédente à propos de la variation du coefficient lorsque l'on ajoute le mur ne tient plus ici. En effet il aurait tendance à diminuer, mais une fois encore, on ne peut aller plus loin dans l'analyse avec de tels résultats.

Chapitre 3

Translocation à travers un nanopore

Dans le domaine expérimental, l'unique mesure auquel ont accès les chercheurs, lorsqu'ils étudient la translocation des polymères, est la distribution de temps de translocation du polymère. C'est pourquoi cette donnée sera l'objet d'une attention toute particulière dans cette partie. En effet, rappelons qu'une expérience *in silico* ne pouvant être rapprochée à une expérience *in vitro* perd toute valeur. En parcourant la littérature, on s'aperçoit d'ailleurs que deux grandes techniques différentes sont utilisées pour engendrer la translocation du polymère. L'un consiste à tirer le polymère par son extrémité à l'aide de pinces optiques tandis que l'autre applique un potentiel entre les deux extrémités du pore afin d'exercer une force sur les monomères chargés (négativement par exemple pour l'ADN). On verra qu'*a priori* la cinétique n'a aucune raison d'être semblable pour les deux techniques. Une comparaison sera donc faite entre ces deux méthodes de translocation tout au long de ce chapitre. Ainsi, nous étudierons l'influence de l'intensité de la force et de la taille du polymère sur $\langle \tau \rangle$, suivant que le mur soit fixe ou dynamique et que la force soit appliquée sur le dernier monomère ou dans le pore.

3.1 Méthode de simulation

Pour avoir une bonne estimation de la statistique du temps de translocation, il nous faut accumuler une grande quantité de données. Nous avons considéré arbitrairement que chaque point des courbes devaient découler de la moyenne d'au moins 1000 événements pour être fiable. Pour arriver à une telle quantité de donnée, une boucle a été ajoutée dans LAMMPS permettant d'enchaîner les simulations de translocations. Plus précisément, le polymère commence initialement dans la partie droite de la boîte (où les coordonnées y sont positives), greffé au mur par son extrémité

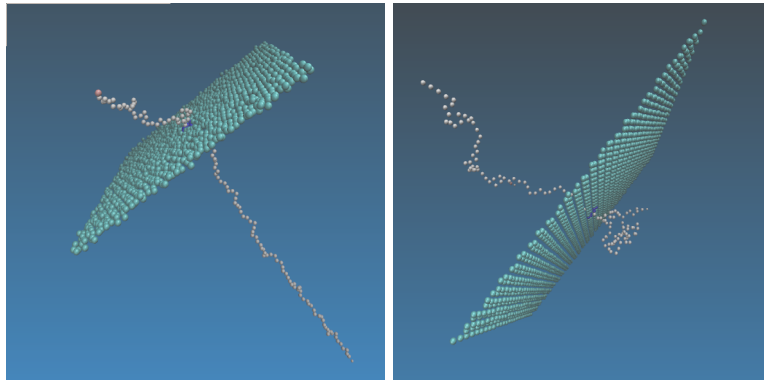


FIGURE 3.1 – Image d'une translocation avec le mur dynamique. La force est appliquée à l'extrémité du polymère en bas à droite.

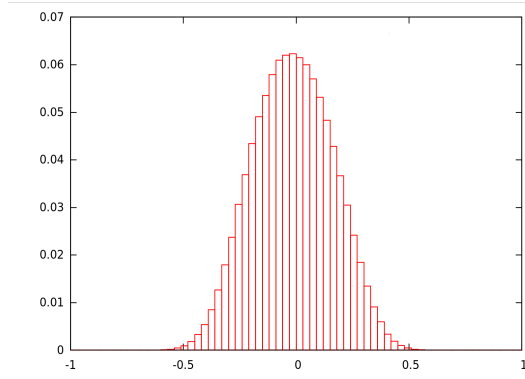


FIGURE 3.2 – Histogramme normalisé de la coordonnée selon (Oy) moyenne des six atomes constituant le pore.

gauche au centre du pore. Le programme effectue dans un premier temps une thermalisation d'une certaine longueur. Cette longueur est choisie de telle sorte que l'autocorrélation de la *end to end distance* du polymère soit nulle. Ainsi, en assumant que la dynamique du système est dominée par celle de $\langle \mathbf{R} \rangle$, on s'assure qu'il n'y a plus aucune corrélation entre sa configuration initiale et celle en fin de thermalisation. Une fois la thermalisation terminée, la configuration du polymère est enregistrée afin de servir de configuration initiale pour la prochaine simulation. La force est ajoutée et le monomère situé dans le pore est libéré. La translocation est considérée finie une fois que la coordonnée y du monomère droit est inférieure à $-0,1$.

Il peut arriver que pour les forces suffisamment faibles que l'agitation thermique fasse sortir le monomère gauche à droite. Dans ce cas, le polymère sort de l'axe (Oy) et la force a pour unique effet de faire percuter le monomère gauche sur le mur. La probabilité pour que le polymère retrouve le pore est faible et donc le temps nécessaire pour qu'il le trouve extrêmement long. Toute cette étape de "recherche" du pore ne nous intéresse pas, si on détecte que le monomère de gauche sort du mauvais côté (sa coordonnée y est supérieure à $0,6$) alors on stoppe la simulation et on passe à la suivante. Il peut également arriver que le monomère droit ne passe pas par le pore mais par une autre maille du mur (phénomène extrêmement rare mais qui a été observé durant nos simulations). Dans ce cas, la simulation est avortée. Pour se faire, nous avons filtré les cas où le monomère droit se retrouve à gauche (coordonnée y inférieure à $-0,1$) avec une coordonnée x ou z dont la valeur absolue est supérieure à 2 .

Comme nous l'avons précisé précédemment, la force a été appliquée sur le monomère gauche ou bien sur les monomères situés à l'intérieur du pore. Dans les deux cas, la force appliquée est dans la direction (Oy) et vers le côté gauche. C'est-à-dire $\vec{F} = (0, -F, 0)$ avec $F > 0$. Pour déterminer si un monomère est dans le pore et donc si on doit ou pas lui appliquer une force (pour simuler la technique du gradient de potentiel aux extrémités du pore), on vérifie s'il est dans le cylindre d'axe (Oy), de rayon 1.5 et de hauteur h à gauche et à droite. Afin de pouvoir comparer au mieux le cas où l'on applique la force à l'extrémité gauche (que l'on nommera *stretched*) et le cas où la force est à l'intérieur du pore (nommé *intopore*) on veut que le nombre moyen de monomère subissant la force dans le pore soit de 1 . Ce nombre moyen dépend de h . Pour choisir h , nous avons estimé la fluctuation de la position y des atomes du pore. Nous lançons une simulation d'un million de pas de temps durant laquelle on établit un histogramme de la position y des atomes du pore (cf. figure 3.2). Aux vues de l'historgramme, on choisit $h = 0,5$. Puis nous lançons une simulation d'une trentaine de translocations où à chaque pas de temps on enregistre le nombre de monomères qui sont dans le pore (et donc qui subissent la force). On constate que ce nombre varie entre 0 et 3 avec comme moyenne $1,05$. Ce nombre est suffisamment proche de 1 pour valider la définition de notre pore.

3.2 Résultats de simulation et interprétation

Appliqué une force à l'extrémité du polymère ou dans le pore n'est pas équivalent. En effet, si le polymère est étiré, sa partie *trans* (à gauche) sera beaucoup plus dépliée que dans le cas intopore. Ainsi, les forces entropiques du coté *trans* ne seront plus les mêmes. Cependant, l'impacte que cela aura sur la cinétique de la translocation n'est pas évident à prédire. D'une part, on peut s'attendre à ce que la diminution des forces entropiques qui favorisaient la translocation vers le coté *trans* entraîne une diminution la vitesse moyenne de translocation. D'un autre coté, en étirant la partie *trans* du polymère, on évite l'accumulation de monomères à la sortie du nanopore et donc un encombrement stérique. Les monomères pouvant alors sortir plus facilement du pore, la translocation du coté *trans* serait donc favorisée. Ces deux phénomènes ont des conséquences opposées et il est difficile de prévoir lequel sera prépondérant. De plus, lorsque l'on applique une force à l'extrémité du polymère, celle-ci n'est pas totalement transmise aux monomères situés dans le pore car la partie *trans* est fortement hors équilibre et très flexible. Ce phénomène laisserait également penser que la translocation serait plus rapide, à force égale, lorsqu'on applique la force dans le nanopore.

Pour éclaircir ce point, il nous faut donc comparer le cas "stretched" et le cas "intopore". Ainsi, pour toutes les analyses qui suivront, les deux techniques seront simulées puis comparées.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'évolution de la moyenne du temps de translocation suivant l'intensité de la force. Pour cela nous avons pris un polymère de taille $N = 17$. L'objectif était de retrouver le régime linéaire, c'est-à-dire la plage de forces pour laquelle $\langle \tau \rangle F$ est constant, dans lequel travaillait le papier de Bhattacharya [1]. Nous avons tout d'abord traité le cas "stretched" avec un mur fixe. Les premiers résultats ont fait apparaître un régime intermédiaire auquel nous ne nous attendions pas. Ceci nous a poussé à suivre la même démarche avec le cas "intopore". Les résultats sont représentés sur les figures 3.2 et 3.2. Afin de mieux mettre en évidence les différents régimes, nous avons tracé $\langle \tau \rangle F$ et $\langle \tau \rangle$ en fonction de F .

Sur 3.2, à force faible, on a un premier régime. Théoriquement, $\langle \tau \rangle F$ converge vers 0 lorsque F tends vers 0 ($\langle \tau \rangle$ étant borné). Malheureusement, nous n'avons pas pu descendre à des forces inférieures à 0.75. En effet, les temps moyens de translocation deviennent beaucoup trop longs mais il y a un autre phénomène qui devient très gênant. Après la thermalisation, lorsque l'on lache le premier monomère, la force est tellement faible que la plupart du temps le monomère sort du coté *cis* et puisque la probabilité qu'il retourne dans le pore est très faible, la simulation est avortée. Ainsi à $F = 0.75$, uniquement 1.1% des thermalisations aboutissent à une translocation. Malgré cette limite, on devine une tendance à converger vers 0. Sur 3.2, il est assez clair avec la courbe "stretched fix" que $\langle \tau \rangle$ atteint une limite. Dans cette zone, il est clair que $\delta > 1$.

A hautes forces on atteint un régime linéaire où $\delta \simeq 1$. 3.2 ne présente pas exactement un plateau. Une explication serait l'apparition de plus en plus fréquente d'événement "anormaux" avec des temps de translocation 100 à 1000 fois plus grand que la moyenne. Une analyse plus détaillée de ces événements serait nécessaire pour vérifier s'il s'agit de trajectoire contenant des erreurs numériques bloquant le polymère dans le pore.

Puis, à forces intermédiaires, on observe un régime transitoire. Sur 3.2 il est caractérisé par un maximum. Dans le cas "intopore", on observe même un régime linéaire dans la plage $F \in [1, 4]$ comme dans [1], malgré quelle n'aille pas jusqu'à 6. Nous pouvons d'ailleurs nous étonner de ne pas trouver exactement les mêmes valeurs que dans [1] car nous avons utilisé exactement les mêmes paramètres. Ceci mis à part, nos résultats semblent montrer que [1] n'était pas dans le régime linéaire à haute force mais en fait dans un régime intermédiaire.

Un autre résultat que nous pouvons tirer de ces courbes est que la cinétique du cas "intopore" est nettement plus rapide que celle du cas "stretched". Le fait que le régime intermédiaire soit moins

net dans le cas "intopore", ajouté au constat que lorsque le mur est dynamique les deux cas convergent, laisse penser que le régime intermédiaire est intimement lié au phénomène de friction dans le pore.

Il serait intéressant d'approfondir ce travail et de déterminer ces courbes pour des polymères de plus grandes tailles pour étudier la dépendance du régime intermédiaire à N .

Nous avons ensuite analysé la dépendance de $\langle \tau \rangle$ à N . Pour cela, nous avons choisi $F = 4$ et $F = 6$ pour comparer nos résultats avec [1] (cf. 3.2). Nous n'avons eu le temps de faire l'étude que pour le cas "stretched". Ce qui en ressort est d'une part que α ne dépend pas de F , tout du moins dans cette plage de forces. Cependant, le coefficient dépend nettement de la dynamique du mur. (ce qui laisse penser qu'il ne sera pas non plus le même dans le cas "intopore"). Ainsi pour le mur fixe $\alpha \simeq 1.18$. Remarquons que ce chiffre est très proche de 2ν et est consistant avec une étude présentée dans le tableau de la partie théorie. Ce qui est étonnant est que ce coefficient devient plus grand lorsque le mur est dynamique : $\alpha \simeq 1,46$.

Pour pouvoir tirer des conclusions il serait nécessaire de suivre la même démarche avec le cas "intopore" mais aussi avec des forces beaucoup plus élevées. De plus, la plage des N étudiée n'est pas très grande et il n'est pas dit que le régime change pour des polymère de plus grande taille.

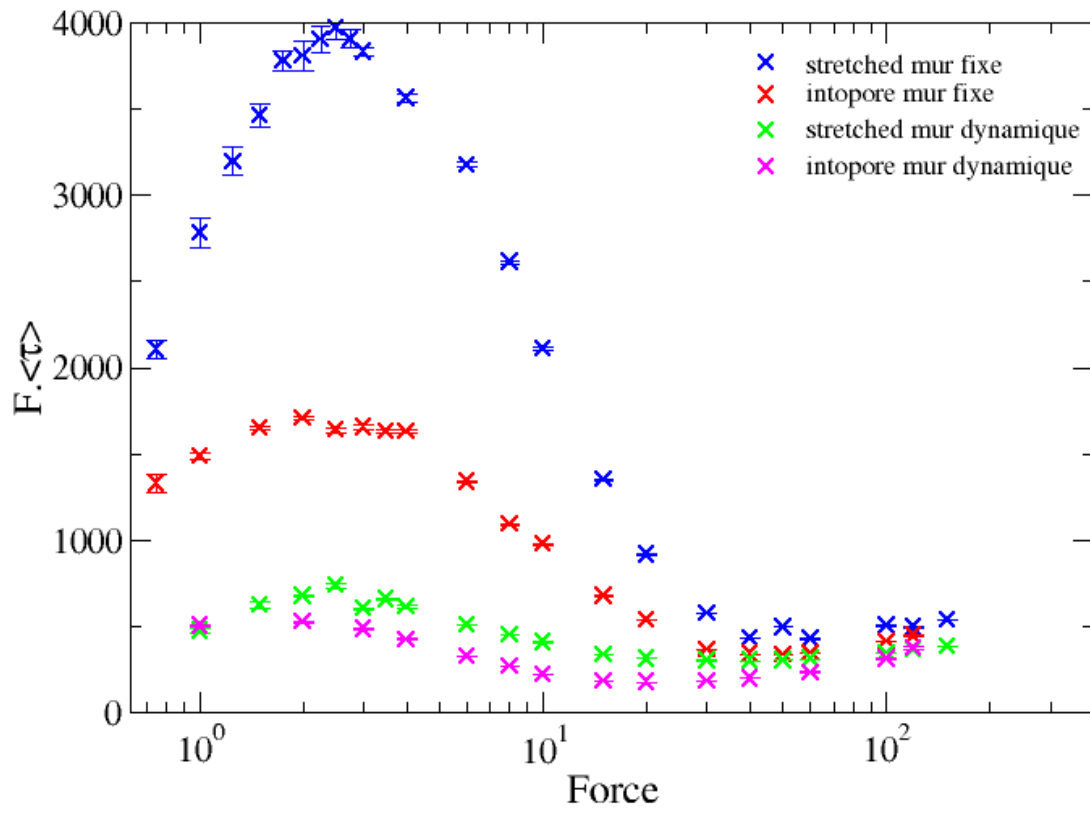


FIGURE 3.3 – Figure de $F. \langle \tau \rangle$ en fonction de F pour un polymère de taille 17. Le mur est soit fixe avec une force appliquée à l'extrémité (en bleu) ou dans le pore (en rouge), soit dynamique avec une force appliquée à l'extrémité (en vert) ou dans le pore (en magenta)

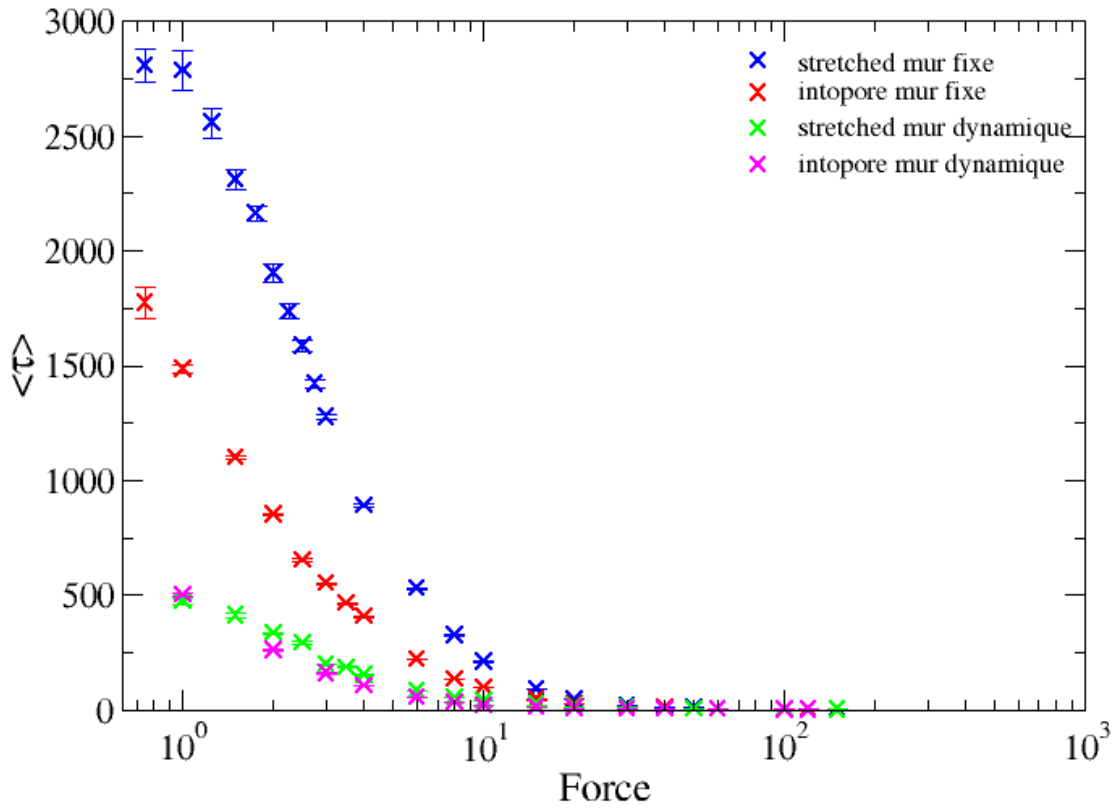


FIGURE 3.4 – Figure de $\langle \tau \rangle$ en fonction de F pour un polymère de taille 17. Le mur est soit fixe avec une force appliquée à l'extrémité (en bleu) ou dans le pore (en rouge), soit dynamique avec une force appliquée à l'extrémité (en vert) ou dans le pore (en magenta).

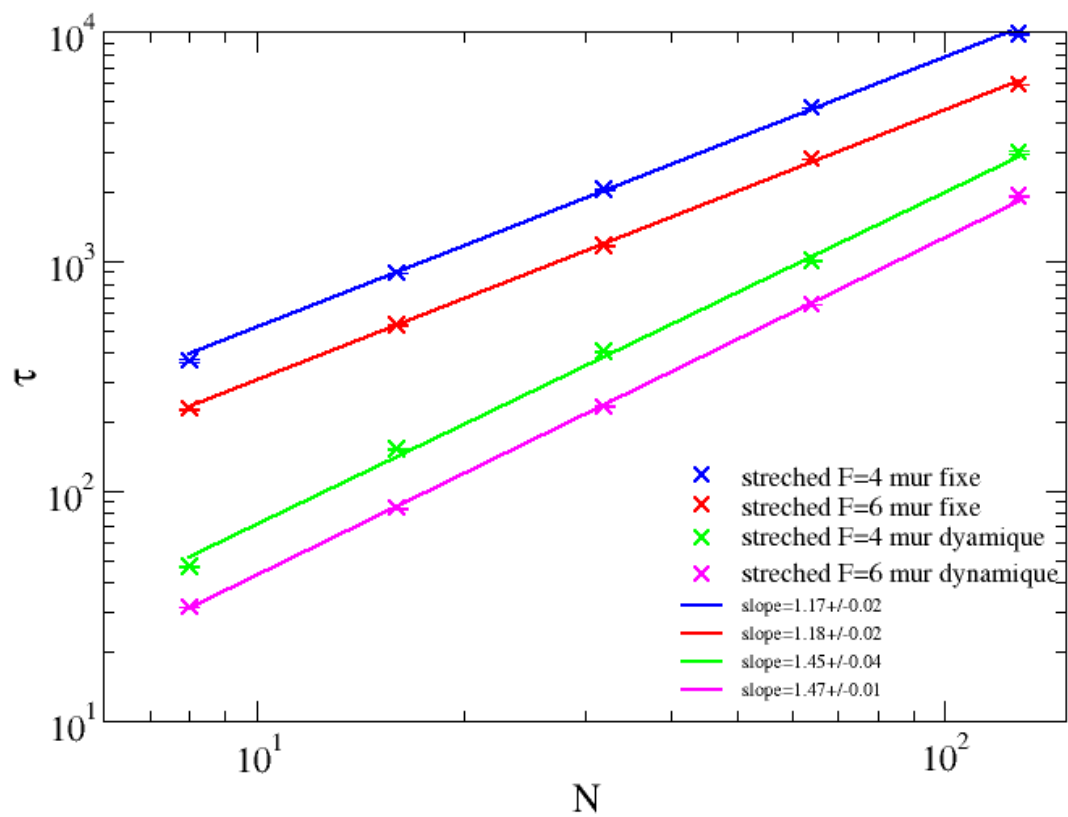


FIGURE 3.5 – Figure de $\langle \tau \rangle$ en fonction de N (allant de 8 à 128) lorsque la force est appliquée à l'extrémité du polymère. Le mur est soit fixe avec une force de 4 (en bleu) ou de 6 (en rouge), soit dynamique avec une force de 4 (vert) ou de 6 (magenta).

Conclusion

En conclusion,...
faire changer température du mur
regarder les régime pour des tiale plus grtande
regarder la dependance en N avec la force dans le pore

Bibliographie

- [1] A. Bahttacharya, W.H. Morrison, K. Luo, T. Ala-Nissila, S.-C Ying, A. Milchev, and K. Binder. Scaling exponents of forced polymer translocation through a nanopore. *Eur. Phys. J.*, 29 :423–429, june 2009.
- [2] S. M. Bezrukov, I. Vodyanoy, R. A Brutyan, and J. J. Kasianowicz. Dynamics and free energy of polymer partitioning into a nanoscale pore. *Macromolecules*, 29, December 1996.
- [3] David Ceperley and M.H Kalos. Computer simulation of the dynamics of polymer chain. *American Chemical Society*, 41(5), july 1978.
- [4] David Ceperley, M.H Kalos, and Joel L. Lebowitz. Computer simulation of the static and dynamic properties of a polymer chain. *American Chemical Society*, 14 :1472–1479, december 1980.
- [5] Pietro Cicuta. *Soft Condensed Matter and Biophysics*. 2009.
- [6] Daoud and de Gennes. *J Physique*, 38 85, 1977.
- [7] de Gennes. Scaling concepts in polymer physics. *Ithaca, NY : CornellUniversity Press*, 1993.
- [8] P.G. de Gennes. Conformations of polymers attached to an interface. *American Chemical Society*, 13 :1069–1075, april 1980.
- [9] Masao doi. *Introduction to polymer physics*. Oxford science publication, 1996.
- [10] Brochard F and de Gennes. Scaling concepts in polymer physics. *J. Chem. Phys.*, 67, 1977.
- [11] Kapahnke F, Schmidt U, Heermann D W, and Weiss M. *J. Chem. Phys.*, 132, 2010.
- [12] Yan-Dong He, Hu-Jun Qian, Zhong-Yuan Lu, and Ze-Sheng Li. Polymer translocation through a nanopore in mesoscopic simulations. *elsevier polymer*, 48 :3601–3606, april 2007.
- [13] D. Stei J. Li, C. McMullan, D. Branton, M. J. Aziz, and J. A. Golovchenko. Ionbeam sculpting at nanometre length scales. *Nature*, 412, July 2001.
- [14] J. J. Kasianowicz, E. Brandin, D. Branton, and D. W. Deamer. Characterisation of individual polynucleotide molecules using membrane chanel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, November 1996.
- [15] Ulrich F. Keyser, Bernard N. Koeleman, Stijn Van Dorp, Diego Krapf, Ralph M. M. Smeets, Serge G. Lemay, Nynke H. Dekker, and Cees Dekker. Direct force mesasurements on dna in a solid-state nanopore. *Nature*, 2, july 2006.
- [16] O. V. Krasilnikov, R. Z. Sabirov, V. I. Ternovsky, P. G. Merzliak, and J. N. Muratkhodjaev. A simple method for determination of the pore radius of ion channels in planar lipid bilayer membranes. *FEMS Microbiol Immunol*, 5, september 1992.
- [17] Kurt Kremer and Gary S. Grest. Dynamics of entangled linear polymer melts : A molecular-dynamics simulation. *American Institut of Physics*, 92(8), april 1990.
- [18] Bin Li, Neal Madras, and Alan D. Sokal. Critical exponents, hyperscaling, and universal amplitude ratios for two- and three-dimentional self avoiding walks. *Journal of Statistical Physics*, 80, september 1994.
- [19] Andrey Milchev. Single-polymer dynamics under constraints : scaling theory and computer experiment. *Journal of Physics : Condensed Matter*, 23, february 2011.

- [20] M. Muthukumar. Polymer translocation through a hole. *Journal of Chemical Physics*, 111(22), december 1999.
- [21] Melchionna S, Bernaschi M, Fyta M, Kaxiras E, and Succi. *Phys. Rev. E*, 79, 2009.
- [22] Z. S. Siwy and M. Davenport. Nanopores graphene opens up to dna. *Nature Nanotechnology*, 5, October 2010.
- [23] Arnold J. Storm, Cornelis Storm, Jianghua Cen, Henny Zandbergen, Jean-François Joanny, and Cees Dekker. Fast dna translocation through a solid-state nanopore. *American Chemical Society*, 5, july 2005.
- [24] Arnold J. Storm, Cornelis Storm, Jianghua Chen, Henny Zandbergen, Jean-François Joanny, and Cees Dekker. Fast dna translocation through a solid-state nanopore. *American Chemical Society*, 5, 2005.
- [25] W. Sung and P.J. Park. Polymer translocation through a pore in a membrane. *The American Physical Society*, 77(4), july 1996.
- [26] Sakaue T. *Phys. Rev. E*, 81, 2010.
- [27] Christophe Tasserit. *Transport d'ions et d'objets dans des naopores*. PhD thesis, Polytechnique, 2011.
- [28] Lehtola V V, Linna R P, and Kaski K. *Phys. Rev. E*, 78, 2008.
- [29] Henk Vocks. *Simulation of polymer translocation*. PhD thesis, Utrecht, 2004.