



HAL
open science

Etude théorique de la translocation de biomolécules à travers une membrane fine

Timothée Menais

► **To cite this version:**

Timothée Menais. Etude théorique de la translocation de biomolécules à travers une membrane fine. Physique [physics]. Université Grenoble Alpes, 2016. Français. NNT : 2016GREAY003 . tel-01499907

HAL Id: tel-01499907

<https://theses.hal.science/tel-01499907v1>

Submitted on 1 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Physique Théorique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Timothée MENAIS

Thèse dirigée par **Arnaud BUHOT**

et codirigée par **Stefano MOSSA**

préparée au sein du **CEA Grenoble**

Institut Nanosciences et Cryogénie (INAC)

Service : Structures et Propriétés d'Architectures Moléculaires (SPrAM)

Groupe : Chimie pour la Reconnaissance et l'Etude des Assemblages

Biologiques (CREAB)

et de l'**École doctorale de Physique**

Etude théorique de la translocation de biomolécules à travers une membrane fine

Thèse soutenue publiquement le **21 janvier 2016**,

devant le jury composé de :

M. Bertrand FOURCADE

Professeur à l'université Joseph Fourier (Grenoble), Président

M. Nicolas DESTAINVILLE

Professeur à l'université Paul Sabatier (Toulouse), Rapporteur

M. Enrico CARLON

Professeur à l'université Ku Leuven (Leuven, Belgique), Rapporteur

M. Andrea PARMEGGIANI

Professeur à l'université Montpellier II, Examineur

M. Arnaud BUHOT

Ingénieur de recherche au CEA Grenoble, Directeur de thèse

M. Stefano MOSSA

Ingénieur de recherche au CEA Grenoble, Co-Directeur de thèse



Remerciements

Il est temps de tourner la page sur plus de trois ans passés au CEA. Trois années durant lesquelles beaucoup de choses se sont passées. De merveilleux moments de recherche et surtout la création d'une famille.

Je tiens à remercier mes encadrants de thèse, Arnaud et Stefano qui ont toujours été présents et de bon conseils concernant nos projets scientifiques et dont les qualités humaines ont été très utiles pour m'aider à mener de front recherche scientifique et construction personnelle.

Un grand merci à Camille qui m'a soutenu pendant cette thèse et qui a découvert en même temps que moi les joies et difficultés de la parentalité. Zoéline, tes sourires et tatatas m'ont été d'un grand réconfort lorsque je me sentais à bout.

Merci Léo pour les discussions à propos du modèle théorique.

Merci à feu le groupe théorie, Veera Pandian et Yannis ainsi qu'au CREAB peuplé de gens tous aussi intéressants, humainement et scientifiquement, les uns que les autres.

Je tiens aussi à remercier les lecteurs qui prendront la peine de lire ce manuscrit de thèse. C'est le fruit d'un parcours passionné, comportant son lot de difficultés, d'échecs, de persévérance, de solutions et de réussites.

Une pensée émue également aux amis rencontrés lors de concerts et qui nous ont quittés récemment. Cette thèse est une manière pour moi de dire merde aux obscurantistes qui voudraient nous dicter ce qu'il faut penser et nous interdire de boire, rire, écouter de la musique, vivre.

Peace, Love, Death Metal.

Introduction

Ce manuscrit de thèse présente les travaux réalisés au sein du groupe CREAB (Chimie pour la Reconnaissance et l'Etude d'Assemblages Biologiques) et en collaboration avec le groupe PCI (Polymères Conducteurs Ioniques), deux groupes du laboratoire SPram (Structures et Propriétés d'Architectures Moléculaires) de l'INAC (Institut Nanosciences et Cryogénie) au sein du CEA (Commissariat à l'Energie Atomique et aux énergies alternatives) de Grenoble de Novembre 2012 à Novembre 2015.

Le sujet s'intègre dans le cadre de la translocation de biomolécules à travers une membrane fine, thème porté par l'équipe CREAB et étudié avec des outils numériques de dynamique moléculaire, compétences apportées par la collaboration avec le groupe PCI.

La translocation de polymères (notamment l'ADN), est le passage d'un côté à l'autre d'une membrane en traversant un pore situé dans cette dernière. L'étude de ce domaine est très active tant sur le plan expérimental que théorique. Ceci est principalement dû aux applications potentielles en biotechnologies et en médecine, notamment pour le séquençage du génome. En plus des potentielles applications techniques, ce thème est porteur de questions fondamentales très intéressantes d'un point de vue physique statistique des polymères.

La dynamique moléculaire est une technique de simulation numérique que nous avons appliquée au problème de la translocation. Il s'agit de définir les potentiels d'interactions entre les différents sous-systèmes (ou grains) du problème et d'intégrer les équations du mouvement pour obtenir une trajectoire. Cette méthode permet d'envisager des modèles de toutes sortes de complexité, en découpant le système en grains de nature variée, du simple atome à la molécule complète.

Avec ces deux thèmes en tête, nous avons développé un modèle original de polymère adapté à l'étude statistique de la translocation de chaînes structurées (telle l'ADN) à travers des membranes fines. Ce modèle, suffisamment simple pour obtenir des résultats assez nombreux pour être statistiquement significatifs, nous a permis de sonder les effets de l'utilisation de membranes fines sur le phénomène de translocation, que ce soit via la vibration et la déformabilité du nano-pore ou bien encore la flexibilité de la membrane.

Ce manuscrit est structuré de la manière suivante :

Un [premier chapitre](#) introductif présente le contexte technologique du séquençage de l'ADN par nanopores ainsi que la variété de modèles théoriques et numériques pertinents pour aborder la translocation de polymères. Dans le [second chapitre](#), nous détaillons l'élaboration de notre modèle gros grain de polymère structuré et vérifions que ses propriétés sont en accord avec la théorie de la physique des polymères. Le [troisième chapitre](#) présente les théories sur la translocation et les résultats obtenus avec notre modèle dans le cas d'une membrane fixe. Nos résultats numériques obtenus servent de base à un modèle théorique que nous proposons pour la translocation d'un polymère tiré par une de ses extrémités et de référence pour le [dernier chapitre](#) dans lequel nous étudions les effets des propriétés de la membrane sur la translocation, d'abord en se concentrant sur ses vibrations, puis sur sa flexibilité.

Table des matières

1	Introduction au séquençage par translocation à travers un pore	7
1.1	Contexte technologique	11
1.1.1	L'ADN et le séquençage	11
1.1.2	Utilisation de nanopores et types de pores	17
1.1.3	Mesures de courant et séquençage	26
1.2	Modélisation	28
1.2.1	Modèles théoriques	28
1.2.2	Echelles des modèles numériques	28
1.2.3	Types de schémas numériques	29
1.3	Objectifs de la thèse	31
2	Modèle de polymères	33
2.1	Construction d'un modèle gros grain	37
2.1.1	Pertinence du modèle	37
2.1.2	Potentiels d'interaction	38
2.1.3	Conditions de simulation	42
2.2	Validation théorique du modèle	43
2.2.1	Statique, polymères idéaux et non idéaux	43
2.2.2	Dynamique des polymères	49
2.2.3	Traction du polymère	56
3	Translocation avec membrane fixe	61
3.1	Préparation à la translocation	65
3.1.1	Définition de la membrane	65
3.1.2	Polymère greffé et configurations initiales	65
3.2	Théories de la translocation	68
3.2.1	Théories de la translocation non biaisée	68
3.2.2	Théories de la translocation forcée	70
3.2.3	Distribution du temps de translocation	79
3.3	Résultats numériques et théoriques	79
3.3.1	Translocation du polymère simple	80
3.3.2	Théorie sur la translocation d'un polymère tiré à travers un pore	88
3.3.3	Translocation du polymère structuré, pore large	95
3.3.4	Translocation du polymère structuré, pore étroit	98

4 Influences des propriétés de la membrane sur la translocation	103
4.1 Moyens numériques	107
4.2 Membrane vibrante	108
4.2.1 Taille du pore	109
4.2.2 Convergence entre modèles?	110
4.2.3 Fréquences vibratoires et suramortissement	112
4.2.4 Deux paramètres indépendants	115
4.3 Membrane flexible	122
4.3.1 Définition de la membrane	122
4.3.2 Membrane sous tension	124
4.3.3 Membrane initialement relâchée	127
4.3.4 Membrane sous pression	130
Conclusion et perspectives	135
Bibliographie	139
Table des figures	151
Annexe A : Demande de temps de calcul DARI	154
Annexe B : Liste des grains pour LAMMPS	161
Annexe C : Instructions de simulation pour LAMMPS	164
Annexe D : Post-traitement	170

Chapitre 1

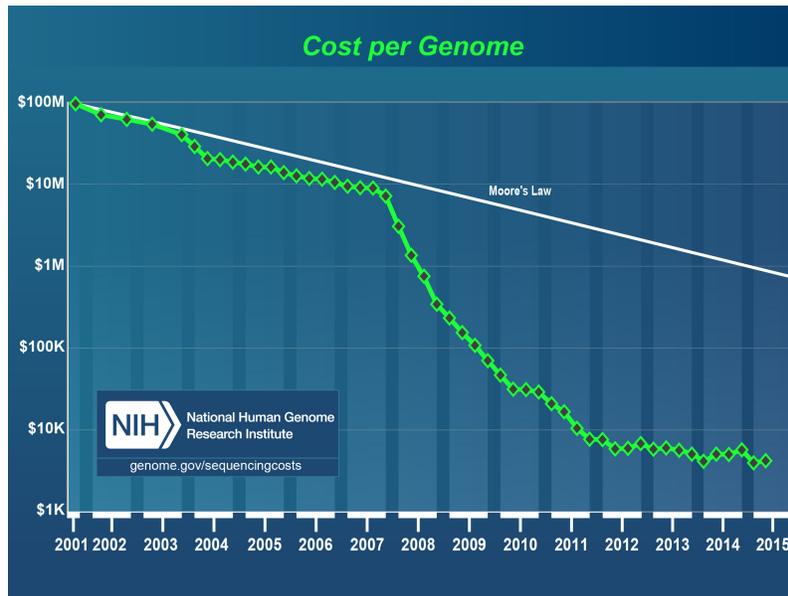
Introduction au séquençage par translocation à travers un pore

Introduction au séquençage par translocation à travers un pore

Dans ce chapitre nous introduisons les notions et concepts nécessaires à la compréhension du séquençage par translocation à travers un nanopore. L'aspect expérimental est abordé dans un premier temps à travers l'ADN et l'historique de son séquençage, puis les différentes utilisations des nanopores et les techniques de mesure de courant de translocation visant à établir la séquence de la biomolécule en translocation. Une introduction brève des modèles théoriques de l'étude de la translocation sera suivie par un inventaire des différentes modélisations numériques. Les objectifs de la thèse seront définis.

Sommaire

1.1 Contexte technologique	11
1.1.1 L'ADN et le séquençage	11
1.1.2 Utilisation de nanopores et types de pores	17
1.1.3 Mesures de courant et séquençage	26
1.2 Modélisation	28
1.2.1 Modèles théoriques	28
1.2.2 Echelles des modèles numériques	28
1.2.3 Types de schémas numériques	29
1.3 Objectifs de la thèse	31



1.1 Contexte technologique

1.1.1 L'ADN et le séquençage

Les bio-polymères, et notamment l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), sont les polymères qui constituent le vivant. Ils interviennent dans de nombreux processus clés en biologie. L'ADN, avec l'ARN (Acide RiboNucléique), est le support de l'information génétique du vivant.

L'ADN, généralement contenu dans le noyau des cellules, a été pour la première fois isolé et identifié par Friedrich Miescher en 1869 à partir de globules blancs. En 1953, Francis Crick et James Watson mettent en évidence sa fameuse structure en double hélice [1]. Cette hélice est le reflet de la conformation dite double brin de l'ADN, il s'agit de l'appariement de deux chaînes dites simple brin qui sont complémentaires. Le simple brin d'ADN est une séquence de quatre monomères différents. Ces monomères, appelés nucléotides sont constitués de phosphate, de sucre et d'une des bases azotées, seul élément distinct entre nucléotides : l'adénine, la guanine (deux purines), ainsi que la cytosine et la thymine (deux pyrimidines). Via des liaisons hydrogènes (aussi appelées liaisons Watson-Crick dans le cas de l'ADN), les bases peuvent s'associer à leur complémentaire, adénine avec thymine et cytosine avec guanine. Les liaisons hydrogènes favorisent une forte affinité lors de l'appariement et contribuent avec les interactions orbitales entre cycles aromatiques des bases azotées à stabiliser cette structure hélicoïdale.

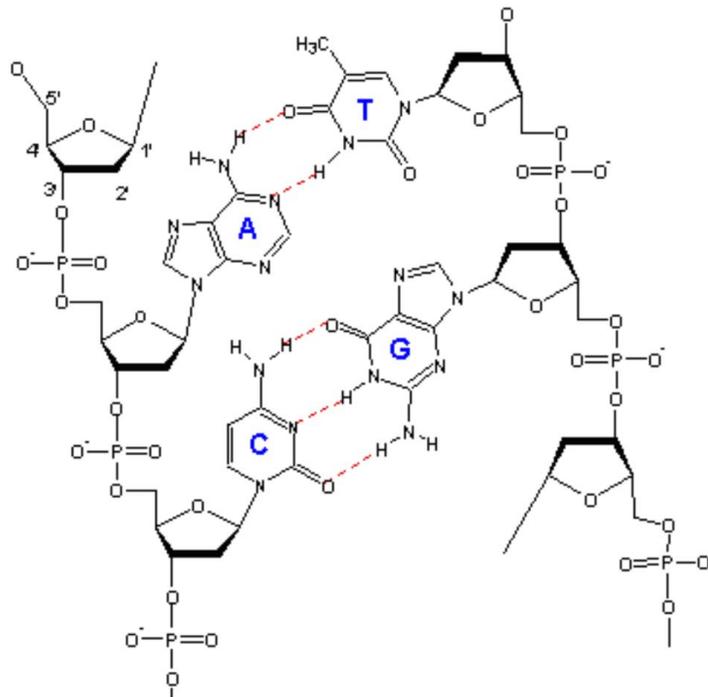


FIGURE 1.1 – Structure chimique de l'ADN. Le squelette est composé d'une succession de phosphates et de sucres liés entre eux. Chacun des sucres est de plus lié à une base azotée. Les bases azotées peuvent interagir par liaisons hydrogènes et interactions orbitales. Les bases s'associent plus facilement avec leur complémentaire (Adénine et Thymine ou Cytosine et Guanine) permettant une certaine variété de structure : repliement d'ADN simple brins ou encore association de deux chaînes complémentaires formant l'hélice caractéristique de l'ADN dite double brin (image empruntée au cours de Sergei N. Smirnov [2]).

La structure chimique de l'ADN et ses interactions (rappelées sur la figure 1.1) génèrent des propriétés qui sont fortement dépendantes de la séquence. L'influence de la séquence et la compréhension du vivant passe par la capacité à séquencer l'ADN, c'est à dire déterminer l'enchaînement des nucléotides.

Les applications sont potentiellement nombreuses : caractérisation d'espèces vivantes [3], identification de souches pathogènes comme les virus ou bactéries [4], diagnostics pour les maladies génétiques [5], étude de la phylogénie [6], analyse de la résistance aux antibiotiques [7], identification de mutations [8], médecine personnalisée [9], identification d'individus pour la police scientifique [10].

Dès la deuxième moitié des années 70, les premières méthodes de séquençage voient le jour. Il s'agit de la méthode de Sanger [11] (voir figure 1.2) basée sur une synthèse enzymatique sélective (inspirée des travaux de Wu et al [12], qui déterminèrent la première séquence de 24 paires de bases) et de la méthode Maxam et Gilbert [13] basée sur une dégradation chimique sélective. Gilbert et Sanger obtiennent tous les deux le prix Nobel de médecine en 1980 pour leurs méthodes. En 1977, grâce à sa méthode, Sanger parvient à séquencer le premier génome complet, il s'agit du bactériophage Φ X174 [14].

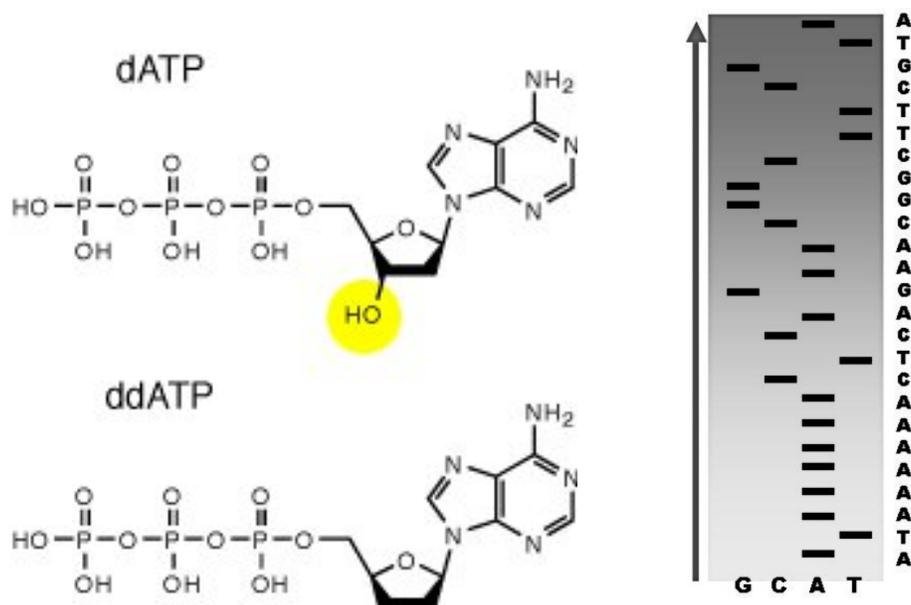


FIGURE 1.2 – Le séquençage par la méthode de Sanger : Le brin d'ADN à séquencer est répliqué parallèlement dans quatre milieux différents contenant chacun les quatre désoxyribonucléotides triphosphates (dATP, dCTP, dGTP, dTTP). Chacun des milieux présente en plus une faible quantité de l'un des didésoxynucléotides triphosphates (ddATP, ddCTP, ddGTP ou ddTTP), qui une fois incorporé dans la chaîne empêche toute croissance supplémentaire (image de gauche). Chacun des quatre milieux présente alors des chaînes de tailles variées terminant toutes par un même nucléotide. Les milieux sont alors analysés par électrophorèse sur gel, ce qui va trier les chaînes par taille. On peut alors remonter à la séquence par lecture directe sur le gel (image de droite).

La méthode de Sanger est rapidement préférée à celle de Maxam-Gilbert car elle nécessite moins de composés chimiques toxiques et de marqueurs radioactifs. Elle a été utilisée du début des années 80 jusqu'à la moitié des années 2000 avec principalement des avancées techniques : marquage fluorescent [15], électrophorèse capillaire [16] ou encore automatisation des procédures [17].

Afin de séquencer de longs génomes, les nouvelles techniques utilisent la méthode dite shotgun, élaborée par R. Staden [18], qui reconstruit un génome complet à partir de fragments de séquences moins coûteux et plus simples à séquencer (voir figure 1.3).

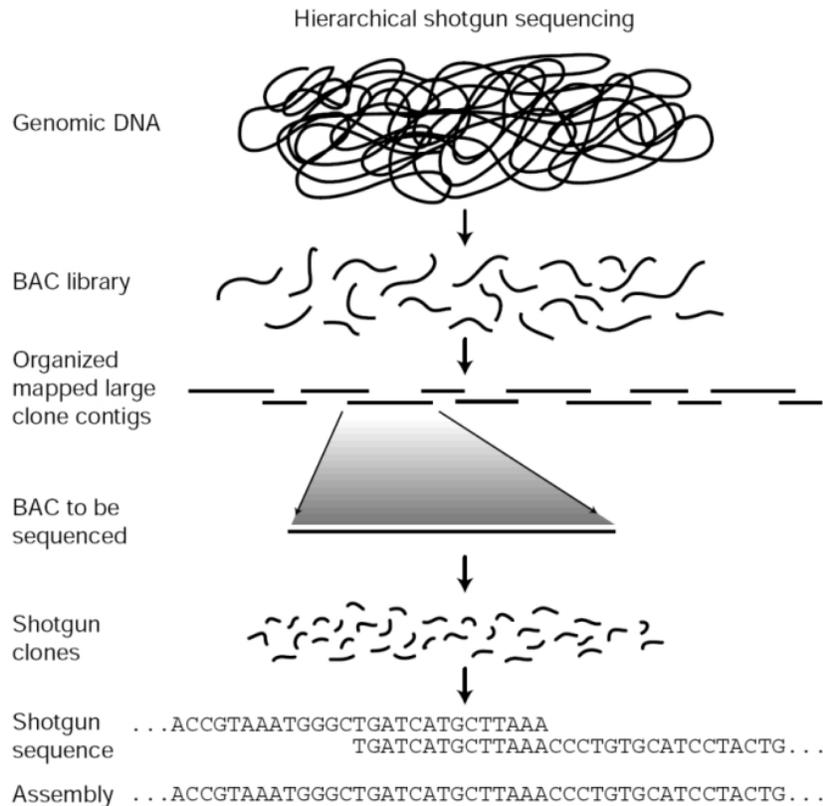


FIGURE 1.3 – Schéma de principe de la méthode shotgun (emprunt à l'article de revue de Eric S. Lander et al. [19]). Le brin étudié est d'abord copié de nombreuses fois par PCR. Les brins sont ensuite fragmentés pour créer une banque de séquences aléatoires plus courtes (et moins compliquées à séquencer) qui sont également marquées. Ces fragments subissent à nouveau une PCR et forment de nombreux clones rassemblés chacun dans une colonie (ou polonie, contraction de PCR et colonie, voir figure 1.4). Chaque colonie est alors séquencée. De lourds traitements informatiques sont enfin employés pour reconstituer la séquence d'origine à partir des parties de génomes qui se chevauchent entre séquences.

En plus de nécessiter une librairie de base, ces techniques impliquent une amplification du signal ADN de départ par PCR (Polymerase Chain Reaction) [20], de lourds traitements algorithmiques et sont sujettes à des erreurs notamment en ce qui concerne les parties de

séquences redondantes dont certaines peuvent être omises.

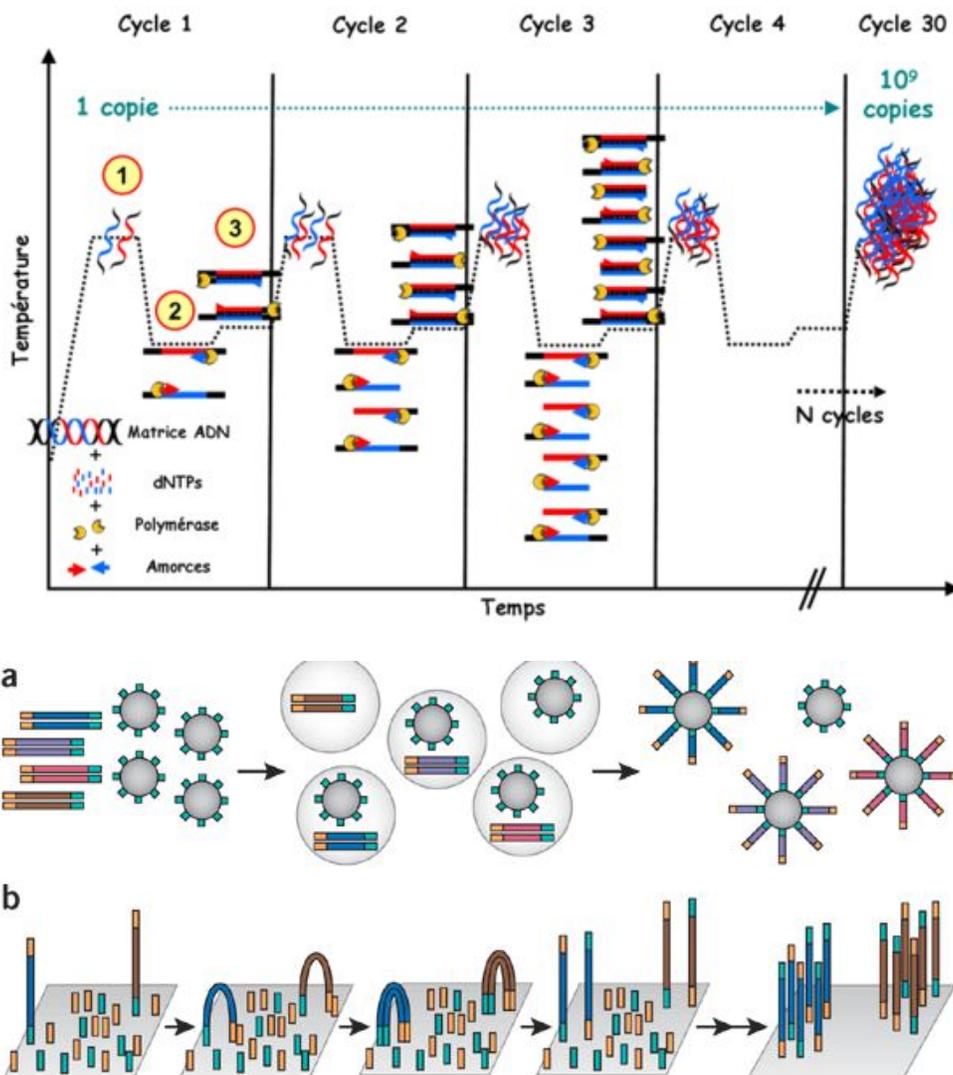


FIGURE 1.4 – En haut, schéma de principe d’une PCR (Polymerase Chain Reaction), emprunt au site de l’Université de Strasbourg [21]. Plusieurs cycles sont effectués dans un milieu contenant la séquence à répliquer, des oligonucléotides amorces spécifiques, des polymérase et des nucléotides. La température est élevée jusqu’à 95°C pour dénaturer l’ADN et le rendre simple brin, elle est ensuite baissée entre 45 et 70°C pour que les amorces s’arriment aux brins de séquence à reproduire, et enfin la température est ré-élevée à 72°C pour réaliser la croissance des brins complémentaires par la polymérase. Chaque cycle permet ainsi un doublement du nombre de chaînes. En bas, illustration de l’article de revue de Shendure [22]. a/ Une PCR réalisée en émulsion, les cycles successifs de température sont réalisés au sein d’une goutte en suspension. b/ Une PCR sur lame de microscope, la multiplication de l’ADN a lieu sur une zone restreinte grâce à un système de liaison covalentes avec les amorces de la réaction. Chaque goutte en suspension ou chaque zone sur la lame de microscope est appelée colonie d’ADN (ou polonie, contraction de PCR et colonie). Une polonie contient un unique fragment de la banque d’ADN. Les différents appareils commerciaux se distingueront dans un premier temps uniquement dans la façon d’effectuer la PCR et/ou de séquencer ces polonies.

Deux types de PCR seront successivement utilisées. La PCR en émulsion [23], puis la PCR directement sur lames de microscopes [24]. La figure 1.4 présente le concept de PCR et ces deux exemples. Cette première génération de séquençage a permis en 2001 le séquençage complet du premier génome humain [19, 25], Graal du Human Genome Project pour un coût total estimé de 3 milliards de dollars [26].

Brevetées dans les années 90 [27, 28], les méthodes précédemment décrites vont être utilisées dans des appareils de séquençage commerciaux, ce qui va populariser l'utilisation du séquençage [29]. Ces appareils se distinguent principalement par les moyens utilisés afin de séquencer la banque d'ADN obtenue dans le cadre de la méthode shotgun. Le premier appareil de cette génération, le MPSS (Massively parallel signature sequencing [30]) voit le jour en 2000. Il repose sur une méthode tellement complexe qu'aucun appareil n'a été fourni à des laboratoires indépendants, les séquençages ayant lieu dans les locaux de la compagnie Lynx Therapeutics.

D'autres appareils sont développés en parallèle. En 1996 le pyrosequencing [31], séquençage qui repose sur la détection de l'activité de l'ADN polymérase par un pyrophosphate voit le jour. Ce procédé sera utilisé par un appareil commercial de la société 454 Life Sciences en 2005 [32]. Life Technologies avec le séquençage SOLiD [33, 34] (Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection) commercialise son appareil en 2008. Il s'agit de séquençage par ligation, ce dernier repose sur une identification de la séquence par la forte spécificité de l'ADN ligase, qui va lier à l'aide d'une séquence de référence, un brin complémentaire, préalablement marqué, à la séquence inconnue. La partie liée est caractéristique de deux bases successives. Des lectures successives en décalant les ligations d'une base permettent de déduire la séquence. Ce système a vu le jour dans un premier temps avec une PCR en émulsion puis une version utilisant une PCR sur support solide a été développée. Cette technique est efficace mais présente cependant des erreurs lors de la lecture de séquences formant des palindromes [35].

La société Illumina en 2008 [36] sort le premier appareil basé sur une PCR sur support solide. Le séquençage est réalisé par la lecture de fluorophores lors de l'incorporation de bases modifiées au cours de la PCR. Le marquage est retiré à chaque étape de lecture. Life Technologies utilise quant à elle le séquençage par semi conducteurs pour détecter les ions hydrogènes relâchés lors de la polymérisation de l'ADN (Ion semiconductor sequencing) [37]. Cette méthode est efficace, mais rencontre des problèmes avec les répétitions d'homopolymères [37].

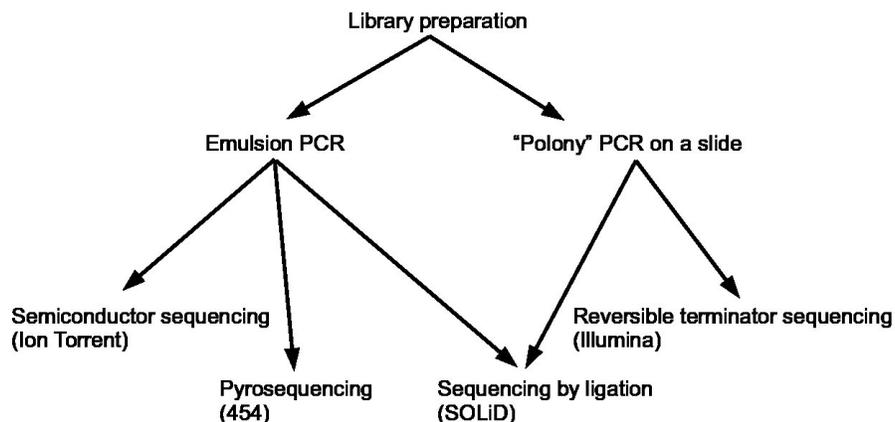


FIGURE 1.5 – Schéma récapitulatif du fonctionnement des premiers appareils de séquençage de nouvelle génération [38].

La figure 1.5 propose un schéma de principe du fonctionnement de ses appareils commerciaux. Comme nous l'avons vu, ces procédés nécessitent une PCR pour amplifier le signal ADN de départ. Cette étape est source d'erreurs, en effet la PCR peut être biaisée et peut générer des artefacts [39].

Deux autres techniques de lecture sans amplification sont développées, il s'agit du DNA nanoball sequencing [40] et de l'Heliscope single molecule sequencing [41], mais restent peu utilisées car elles ne sont utilisables que sur des fragments d'ADN très courts. Une approche originale est également commercialisée, il s'agit du séquençage en temps réel d'une molécule unique (Single molecule real time sequencing), un marquage fluorescent est détecté lors de la création du brin complémentaire lors de la copie de l'ADN [42]. Cependant plusieurs lectures sont nécessaire pour obtenir une précision suffisante [43]. Ces derniers appareils sont précurseurs de la troisième génération de séquençage en manipulant des molécules uniques. Certains de ces appareils sont comparés dans les articles de revue de Quail et al. [44] et de Liu et al. [45].

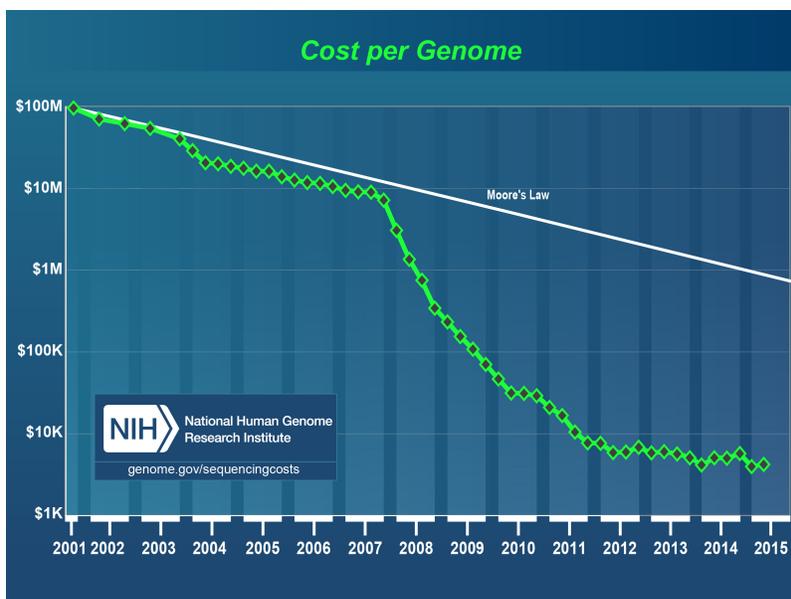


FIGURE 1.6 – Evolution du coût du séquençage d'un génome complet selon le NIH [26]. On observe au départ une diminution normale du coût suivant une loi de Moore. L'arrivée des premiers appareils commerciaux de séquençage de nouvelle génération se traduit par une rupture de pente très nette en 2007. Aujourd'hui, un plateau au dessus de l'objectif des 1000 USD pour un génome complet est atteint, d'où la nécessité de développer des méthodes dites de troisième génération.

Tous ces appareils commerciaux ont fait leurs preuves mais leur utilisation demeure trop coûteuse pour envisager leur usage à grande échelle. Une troisième génération de techniques de séquençage est aujourd'hui envisagée. La figure 1.6 présente l'évolution du coût du séquençage d'un génome complet. Nous sommes toujours au dessus de l'objectif de 1000 USD [46].

Voici une liste de pistes envisagées pour les appareils de séquençage de troisième génération :

- Le séquençage par hybridation [47]. Ce procédé permet de reconnaître des séquences types par leur hybridation avec des bio-puces à ADN (de courtes séquences), cela nécessite un marquage fluorescent ainsi qu'un nombre important de produits chimiques et d'ADN de

base.

- L'utilisation de la spectroscopie de masse [48]. Basée sur la différence de masse entre les nucléotides, cette méthode semble être adaptée à la détection de substitutions de bases dans différents gènes, mais pas pour séquencer des génomes de novo (dans leur intégralité). Elle s'avère utile cependant pour la médecine légale [49].
- La mise au point de techniques de microscopie électronique [50]. Ces techniques sont complexes car elles nécessitent une modification des bases de l'ADN pour incorporer des atomes au numéro atomique élevé, afin d'obtenir un contraste suffisant.
- La manipulation de bio-molécules avec pinces optiques, magnétiques ou AFM [51, 52].
- La mesure du courant obtenu par effet tunnel lors du passage de l'ADN dans un canal microfluidique [53, 54].
- **Le séquençage par nanopore.**

C'est cette dernière possibilité que nous explorons.

1.1.2 Utilisation de nanopores et types de pores

Le séquençage par nanopore a potentiellement de nombreux avantages sur les systèmes commerciaux déjà existants. En effet, cette technique laisse envisager la lecture de longues séquences (supérieurs à 5000 paires de bases) à vitesse élevée (1 paire de base par nanoseconde) [55, 56]. Aucun marquage chimique n'est nécessaire, l'utilisation d'enzymes est moindre et le signal ADN n'a potentiellement pas besoin d'être amplifié (pas de PCR).

Exposons dans un premier temps les concepts de bases et définitions du séquençage par nanopore. On envisage de séquencer la séquence ADN au cours de sa translocation. Il s'agit du passage d'un polymère d'un côté, appelé cis, d'une membrane à l'autre, appelé trans, à travers un pore (voir figure 1.7). Cette translocation peut être naturelle (non biaisée) ou pilotée par une force (biaisée). La translocation est un phénomène biologique fréquent, c'est le cas par exemple lorsqu'un virus infecte une cellule en y translocant son ADN.

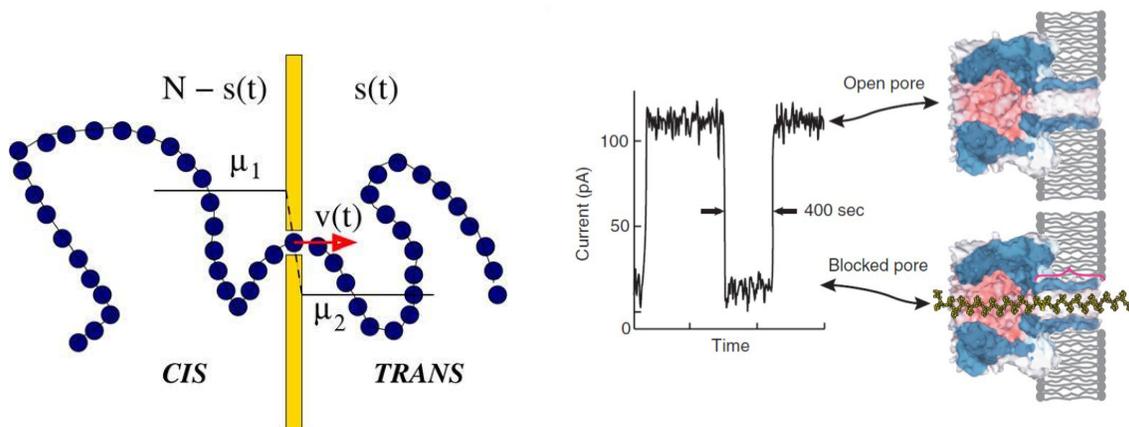


FIGURE 1.7 – Translocation d'un polymère. A gauche : Illustration de la translocation biaisée d'un polymère par l'application d'une différence de potentiel chimique empruntée à l'article de revue de A. Milchev [57]. A droite : Translocation d'ADN à travers un bio-pore et mesure du courant de translocation illustrés par Branton et al. [56].

Au cours de la translocation de l'ADN, on espère pouvoir séquencer en mesurant le courant de

translocation. Le principe est simple, au cours de la translocation, l'occupation du pore entraîne une modification de sa résistance électrique, modification caractéristique de l'entité occupant ce pore. On peut alors espérer déterminer la nature de l'occupant du pore (typiquement la séquence pour l'ADN) en mesurant le courant ionique de blocage du pore (voir figure 1.7). On dispose déjà de certaines applications de ce procédé, notamment pour le comptage de polymères [58], la détection d'ADN et ARN [59] ou encore la discrimination de certains polynucléotides [60, 61, 62]. Cette technique bien que prometteuse admet des limites de résolution spatiales et temporelles qui font qu'elle ne permettra pas de séquencer l'ADN aussi simplement [56]. Nous expliquerons ces limites en décrivant les différents types de nanopores disponibles ainsi que les techniques alternatives qui s'inspirent de la mesure du courant ionique de blocage, dans le paragraphe suivant.

Les biopores

Historiquement, les premiers nanopores utilisés sont ceux fournis par la nature. On peut employer la protéine F située sur la membrane extérieure de *Escherichia Coli* [63, 64] ou encore l' α -hémolysine du *Staphylocoque doré* [65]. Ce dernier est très utilisé car il est disponible commercialement, d'une reproductibilité parfaite et susceptible d'être employé avec de l'ingénierie génétique pour modifier certaines propriétés (blocage au passage d'ADN par exemple [66]). Il s'agit d'ailleurs du bio-pore utilisé par Kasianowicz et al. pour effectuer en 1995 la première translocation d'ADN [59].

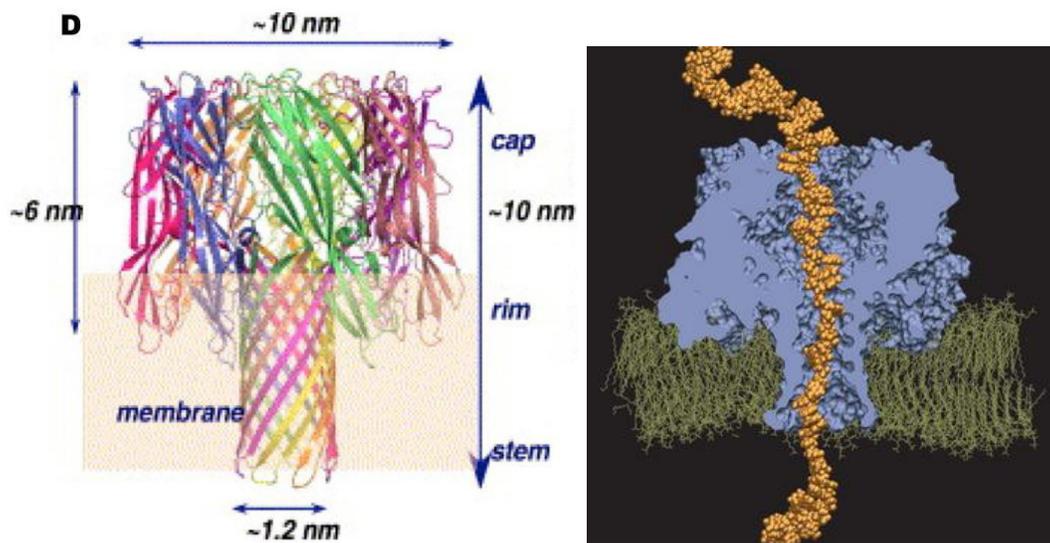


FIGURE 1.8 – Les bio-pores ont été les premiers pores utilisés à des fins d'étude ou d'emploi des phénomènes de translocation. A gauche, modèle du pore heptamérique de *B. cereus* [67]. A droite, simulation de translocation d'ADN à travers un bio-pore (α -hémolysine) [68].

Ces bio-pores ont prouvé leur efficacité pour la translocation d'ADN et ARN simples brins ou encore pour des protéines dépliées [69]. Ils demeurent trop étroit pour les formats double brins car leur diamètre n'est pas réglable. La nature fournit des outils efficaces, car avec l'utilisation en complément de protéines chaperonnes, il est possible d'empêcher l'inversion de la translocation [70] (phénomène qui inspira la fonctionnalisation des autres types de pores dont nous allons parler par la suite). La figure 1.9 présente un inventaire des possibilités offertes par les bio-pores.

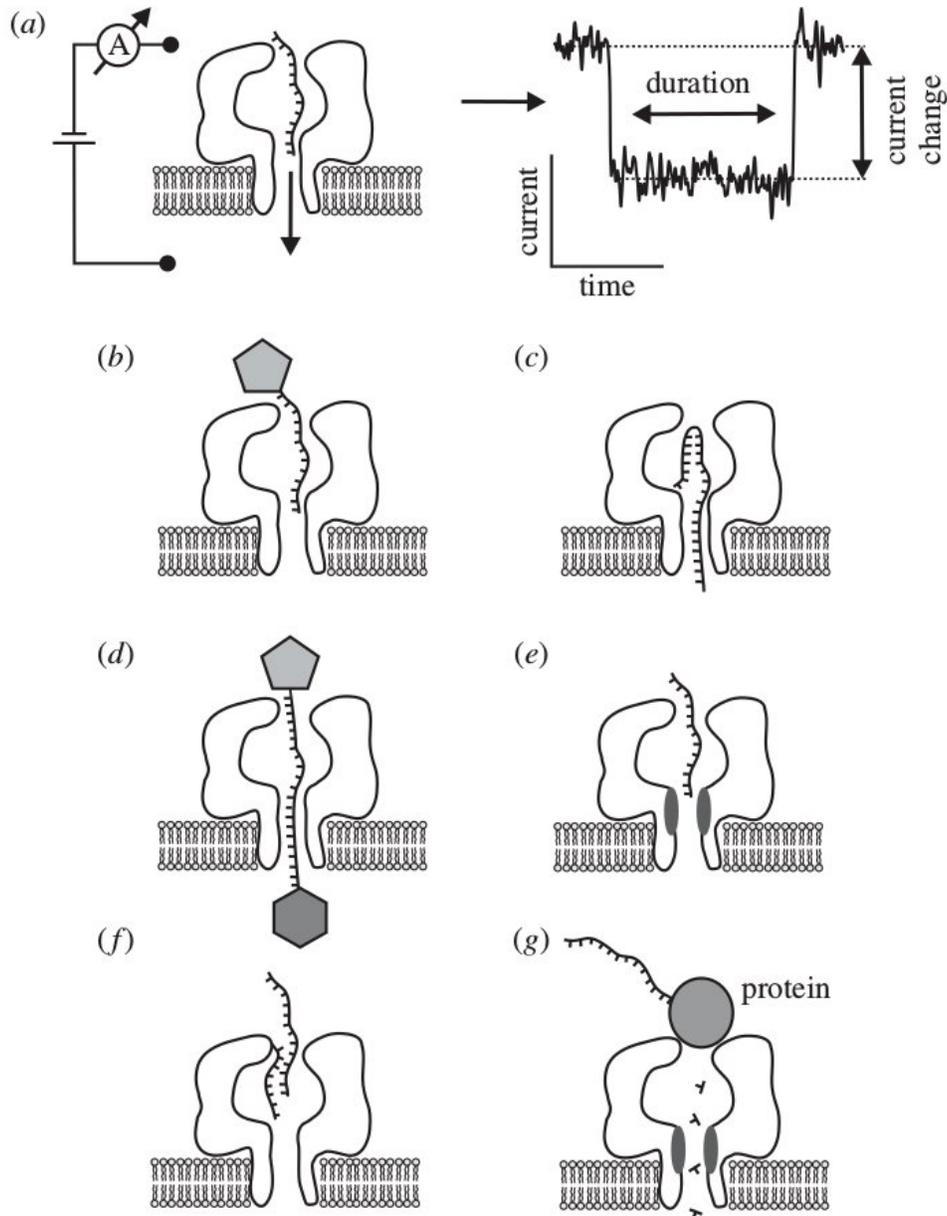


FIGURE 1.9 – Différentes manipulations possibles avec les bio-pores (emprunt à l'article de revue de U. F. Keyser [71]). a/ Mesure du courant ionique de translocation. b/ Une protéine plus large que le pore fixée sur l'ADN permet d'imposer le sens de la translocation. c/ Un brin replié sur lui-même peut stopper la translocation. d/ Attacher une protéine à chaque extrémité de l'ADN peut conduire à une translocation à durée infinie. e/ La modification génétique du pore peut affecter la translocation. f/ Le pore peut être fonctionnalisé avec de l'ADN complémentaire d'une séquence à détecter. g/ Une endonucléase peut être combinée au nanopore pour réaliser une translocation base par base.

Pour effectuer une translocation forcée à travers des bio-pores, l'outil principal demeure l'électrophorèse (potentiel électrique) [59, 72]. Dans une optique de séquençage, les bio-pores sont trop épais pour permettre de discriminer les séquences en cours de translocation car au sein

du pore, se situent simultanément une dizaine de bases.

L'utilisation d'une endonucléase (suggérée sur la figure 1.9) par la société Oxford Nanopore Technologies est une astuce pour surmonter ce problème. Un appareil commercial a vu le jour au cours de la thèse [73] et commence à être testé et utilisé [74, 75, 76]. Leur technologie est déclinée en plusieurs appareils allant du système portable au système de gros débit en format plus imposant [77] (voir figure 1.10).



FIGURE 1.10 – Les appareils de séquençage, MinION et PromethION de la société Oxford Nanopore Technologies [77].

Ces systèmes prometteurs présentent toujours des erreurs de lectures. Ces erreurs sont problématiques car la méthode est destructive pour l'échantillon. Afin de les contrôler il faudrait envisager une amplification du signal ADN de départ et donc l'utilisation de PCR et les mêmes inconvénients que nous avons vus précédemment. L'utilisation de biopores à des fins de séquençage est possible mais présente des contraintes auxquelles la communauté scientifique a cherché un palliatif en développant des nanopores artificiels.

Les premiers pores artificiels

Les limites des biopores ont poussé les chercheurs à développer leurs propres pores. En 2001 le premier nanopore artificiel est créé à des fins de translocation de bio-polymères[78]. Un faisceau concentré d'ions ou d'électrons peut être utilisé pour creuser un pore dans une membrane de matériaux variés [79]. Le silicium a été très utilisé. La figure 1.11 illustre un pore typique vu par AFM.

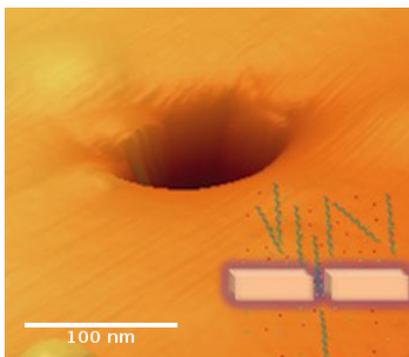


FIGURE 1.11 – Vue par AFM d'un pore artificiel en silicium. Projet de l'Université du Texas [80]. Bien que toujours épais, les nanopores de silicium présentent l'avantage d'être rigides, stables et de diamètres ajustables.

L'arrivée des nanopores artificiels a permis de travailler dans des conditions contrôlées,

variables et ajustables. La possibilité de choisir le diamètre et les propriétés du pore s'accompagne du développement de techniques de manipulation pour forcer la translocation (voir la Figure 1.12). L'électrophorèse est toujours possible [81, 82, 83], cependant l'introduction des pores artificiels a également permis l'essor de l'utilisation de pinces magnétiques [84] ou optiques [85]. Le ralentissement de la translocation en diminuant le diamètre du pore est également une possibilité [86]. Afin de retrouver certaines propriétés des biopores, les pores artificiels peuvent aussi être fonctionnalisés [87]. Certains ont même réalisé un couplage entre biopores et pore artificiels, en greffant une α -hémolysine dans un nanopore de silicium [88], créant ainsi un pore hybride. La figure 1.12 montre les possibilités offertes par ces nanopores artificiels de première génération.

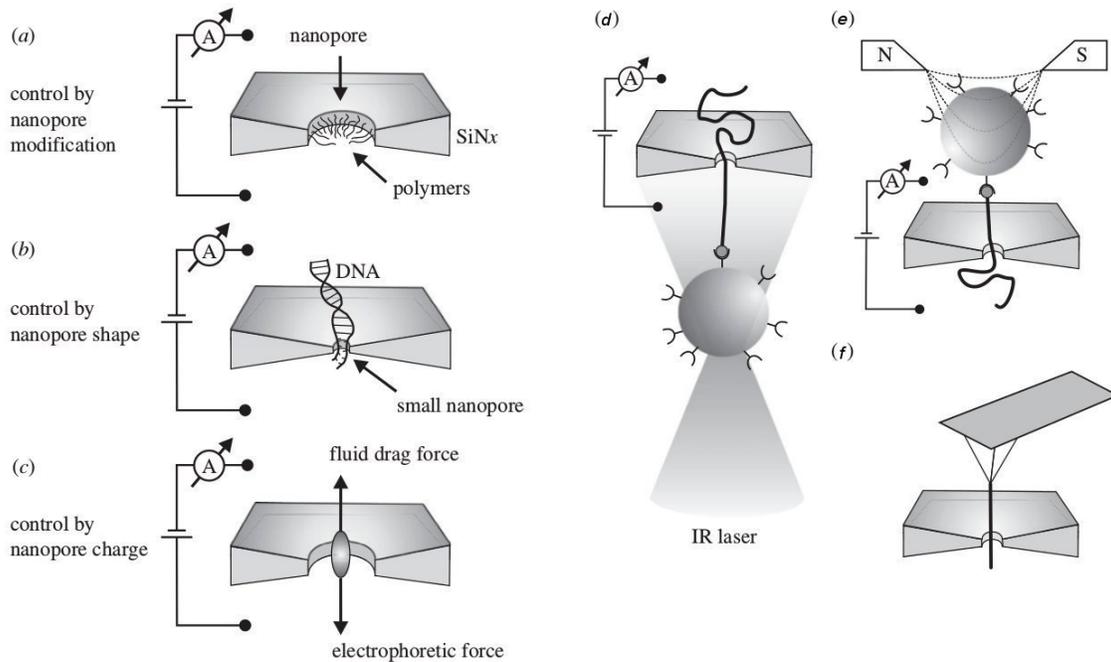


FIGURE 1.12 – À gauche, différentes modifications possibles avec les pores artificiels, à droite, les différents contrôles mécaniques possibles pour la translocation (emprunt à l'article de revue de U. F. Keyser [71]). a/ Fonctionnalisation du nanopore. b/ Gestion de la taille du nanopore. c/ Contrôle de la charge du pore (pouvant ralentir la translocation en générant une résistance hydrodynamique plus importante). d/ Utilisation de pinces optiques. e/ Utilisation de pinces magnétiques. f/ ADN accroché à une pointe d'AFM.

Cette première génération de nanopores artificiels a permis de réaliser des études quantitatives en variant certains paramètres, mais elle ne permet pas de relever le défi du séquençage non destructif. En effet l'épaisseur de ces derniers reste trop importante pour permettre d'envisager la discrimination des séquences au cours de la translocation. Ceci fut un frein, jusqu'à l'isolation du graphène en 2004 par Andre Geim et Konstantin Novoselov [89]. Ces derniers reçurent le prix Nobel de physique en 2010 pour leurs travaux sur le graphène.

Les pores artificiels fins

L'arrivée du graphène marque le début d'une ère des possibles dans le domaine du séquençage par nanopores. En effet, le graphène étant un cristal bidimensionnel d'épaisseur mono-atomique stable, les problèmes de discrimination de la séquence au sein du pore sont potentiellement résolue par l'utilisation de membranes ultra fines. En 2010, Schneider et al. présentent la preuve expérimentale de la possibilité d'effectuer une translocation d'ADN à travers un nanopore dans une membrane de graphène [90]. L'utilisation du graphène présente de nouveaux défis expérimentaux et théoriques car il présente, comme l'illustre la figure 1.13, des propriétés vibrationnelles et il est déformable.

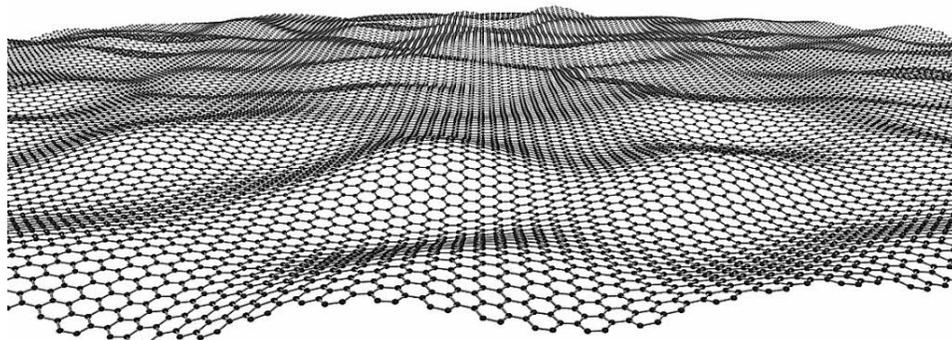


FIGURE 1.13 – Illustration de Jannik C. Meyer, qui a travaillé sur les membranes de graphènes [91]. La faible épaisseur des membranes monoatomiques entraîne une forte influence des vibrations, des déformations et de la flexibilité.

Un autre cristal bidimensionnel est également envisagé, il s'agit du disulfure de molybdène [92], dans lequel des nanopores peuvent être creusés [93] et une translocation effectuée [94].

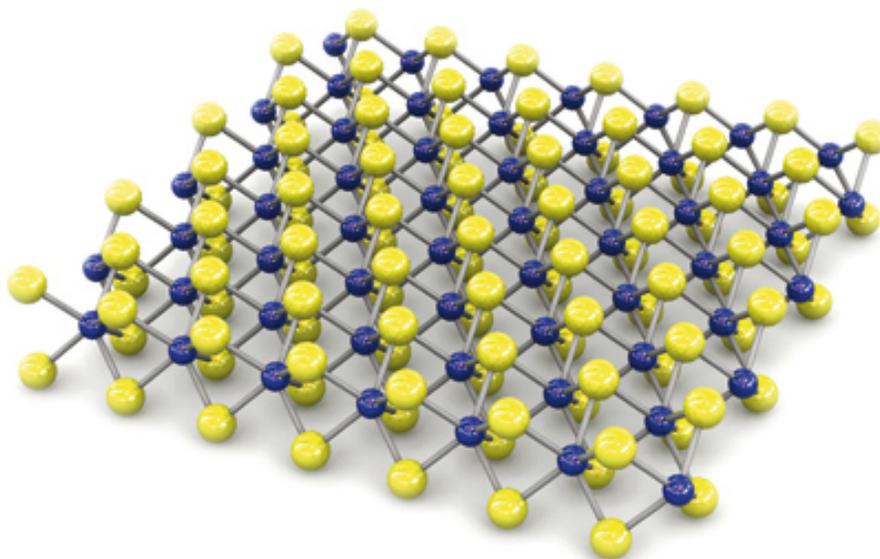


FIGURE 1.14 – Illustration de la structure du disulfure de molybdène [95]. Plus épais que le graphène, ce cristal bidimensionnel peut également être utilisé pour la translocation de polymères.

Pour ces deux systèmes, il est possible d'effectuer une translocation mais sans pour autant pouvoir déterminer la séquence avec suffisamment de précision [90, 94]. Il est même possible d'envisager de créer des structures hybrides entre ces deux cristaux [96]. Ces systèmes ont donc été modélisés pour voir comment améliorer la discrimination des séquences (voir exemples de modèles sur la figure 1.15).

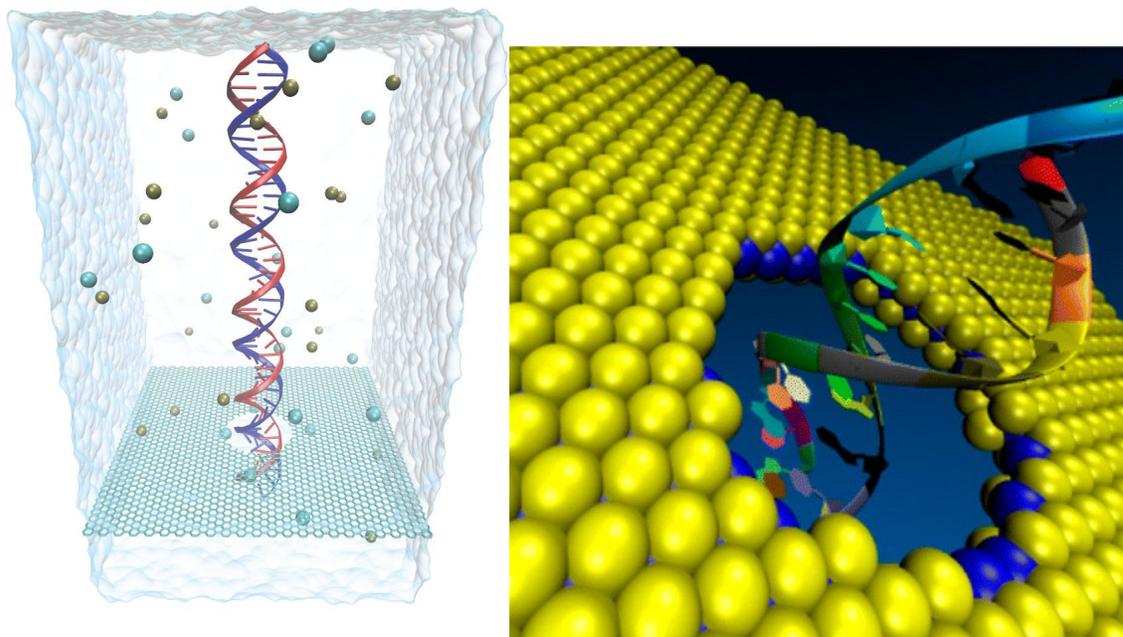


FIGURE 1.15 – Simulations de la translocation d'ADN double brin à travers un nanopore dans des membranes de graphène [97] et de disulfure de molybdène [98].

Les biopores fins

En se basant sur la théorie développée par Seeman [99], Rothemund a montré qu'il était possible de créer des structures 2D d'ADN par autoassemblage [100]. Le nom d'origami d'ADN a été donné à ces structures (pouvant également être développées à 3 dimensions [101]). Des exemples de structures 2D et 3D d'origami ADN sont présentés sur la figure 1.16.

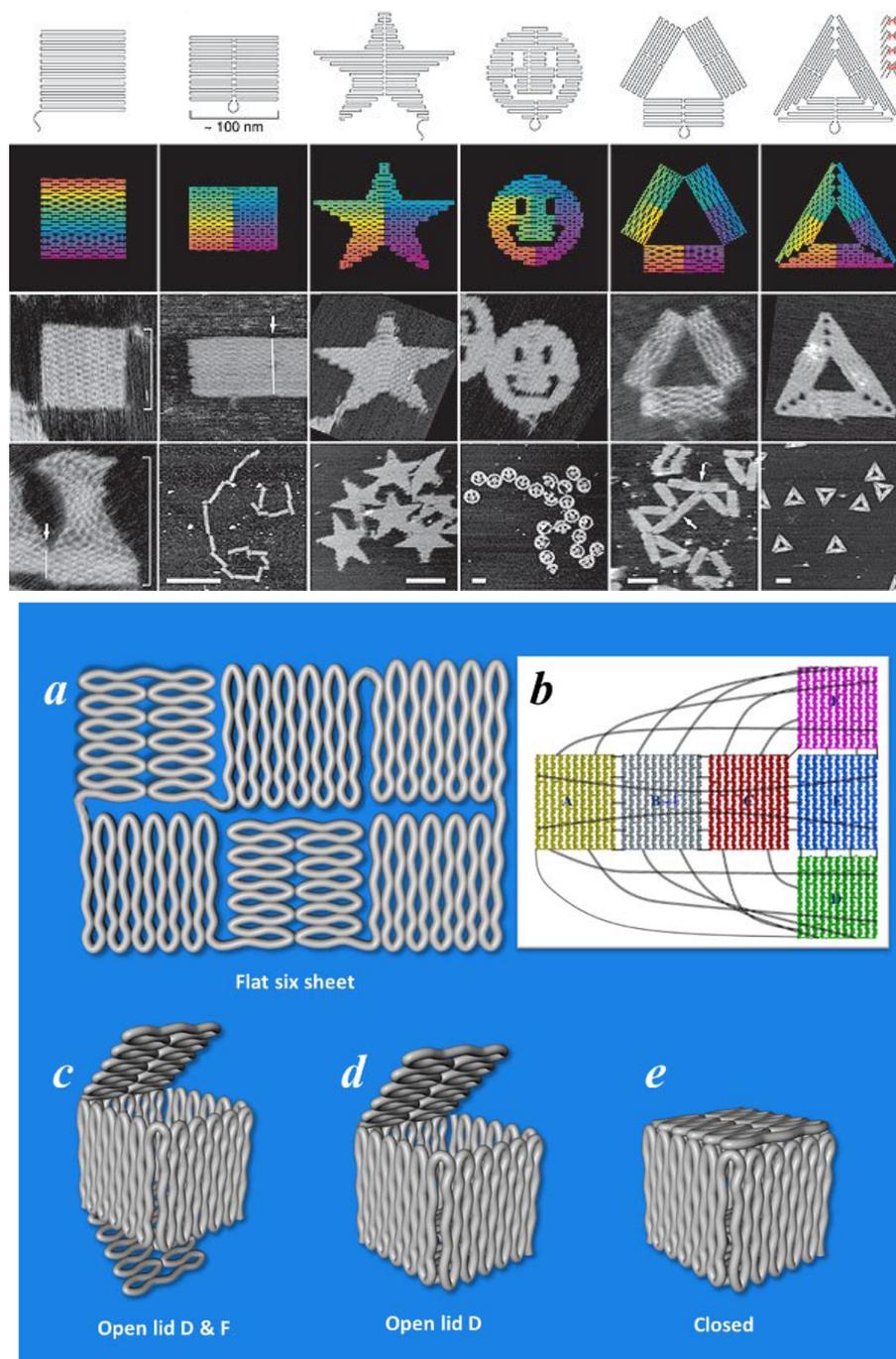


FIGURE 1.16 – Exemples de structures d'origamis ADN à 2 [100] et 3 dimensions [102].

Ces structures d'ADN peuvent être utilisées afin de réaliser une membrane munie d'un nanopore [103], au travers duquel il est possible d'effectuer la translocation d'un ADN [104]. De plus, comme l'illustre la figure 1.17, ces pores peuvent être adaptés en taille et aisément fonctionnalisés.

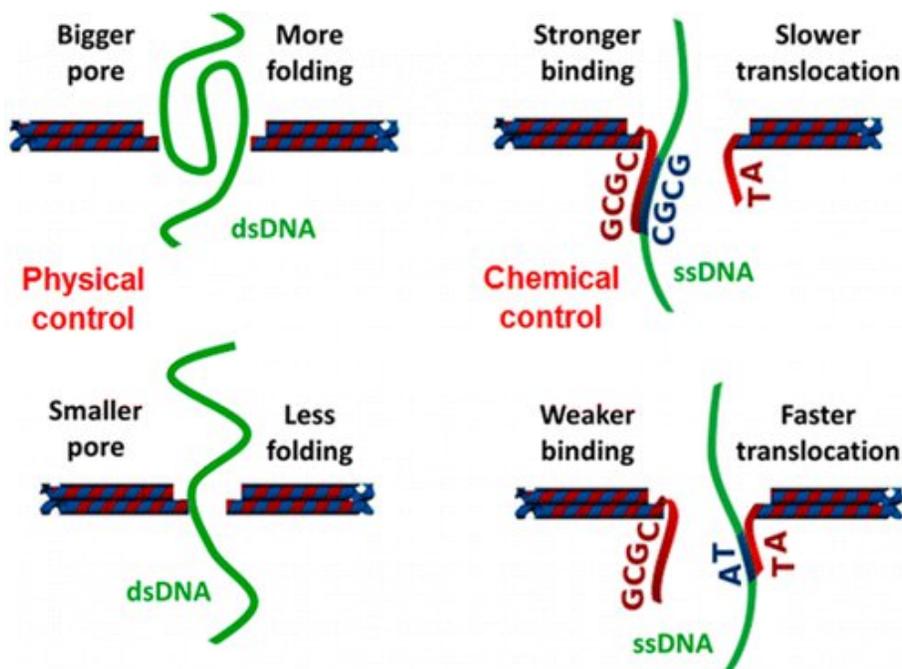


FIGURE 1.17 – Un nanopore dans une membrane d'origami d'ADN [104]. Ce type de nanopore est de taille aisément adaptable, d'épaisseur de 2 nm (le diamètre de la double hélice d'ADN) et peut être fonctionnalisé facilement.

Le fait de pouvoir travailler avec des membranes fines est une nouveauté qui laisse entrevoir une alternative à la mesure de courant ionique afin de déterminer la séquence de l'ADN en cours de translocation.

1.1.3 Mesures de courant et séquençage

Comme nous l'avons vu précédemment, la mesure du courant ionique pendant la translocation est l'idée maîtresse qui a guidé l'utilisation de nanopores afin de séquencer. Cependant l'arrivée des membranes fines laisse envisager une alternative : la mesure du courant transverse lors de la translocation. Comme l'illustre la figure 1.18

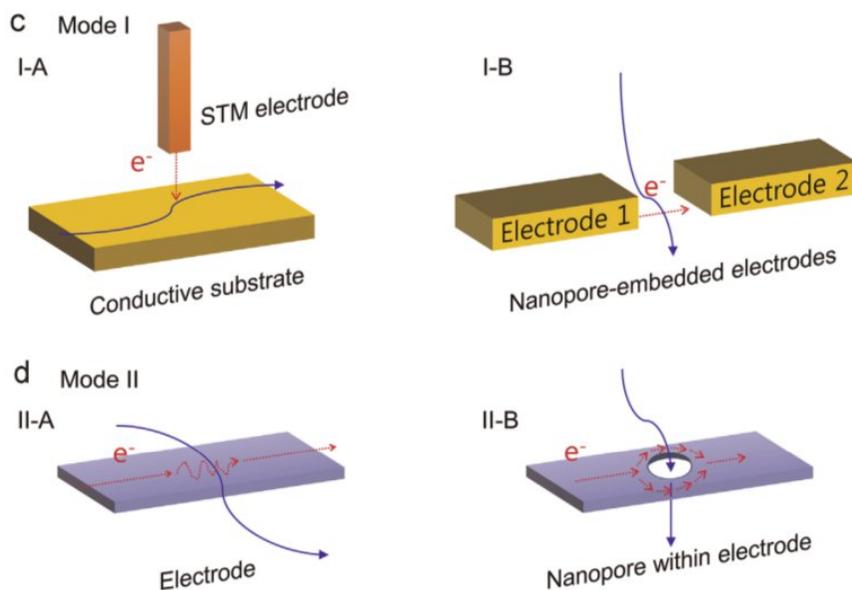
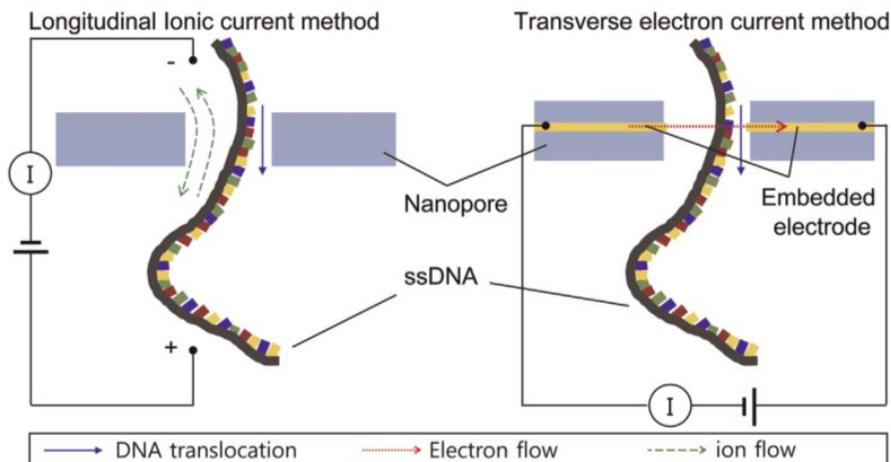


FIGURE 1.18 – En plus de la mesure longitudinale du courant ionique lors de la translocation (a), il est possible avec les membranes fines de mesurer un courant électronique transverse (b) selon deux modes. Pour le premier mode (c), la translocation a lieu entre deux électrodes, alors que pour le deuxième mode (d), le nanopore est situé au sein d'une électrode.

L'article de revue de Kim et al. [105] présente plusieurs exemples de montages expérimentaux permettant de mesurer ce courant transverse (voir figure 1.19). Les exemples donnés concernent principalement le graphène ou les nanotubes de carbone mais il est possible d'imaginer le même type de structures avec du sulfure de molybdène ou des origamis d'ADN pouvant être dopés pour améliorer leur conductivité [106].

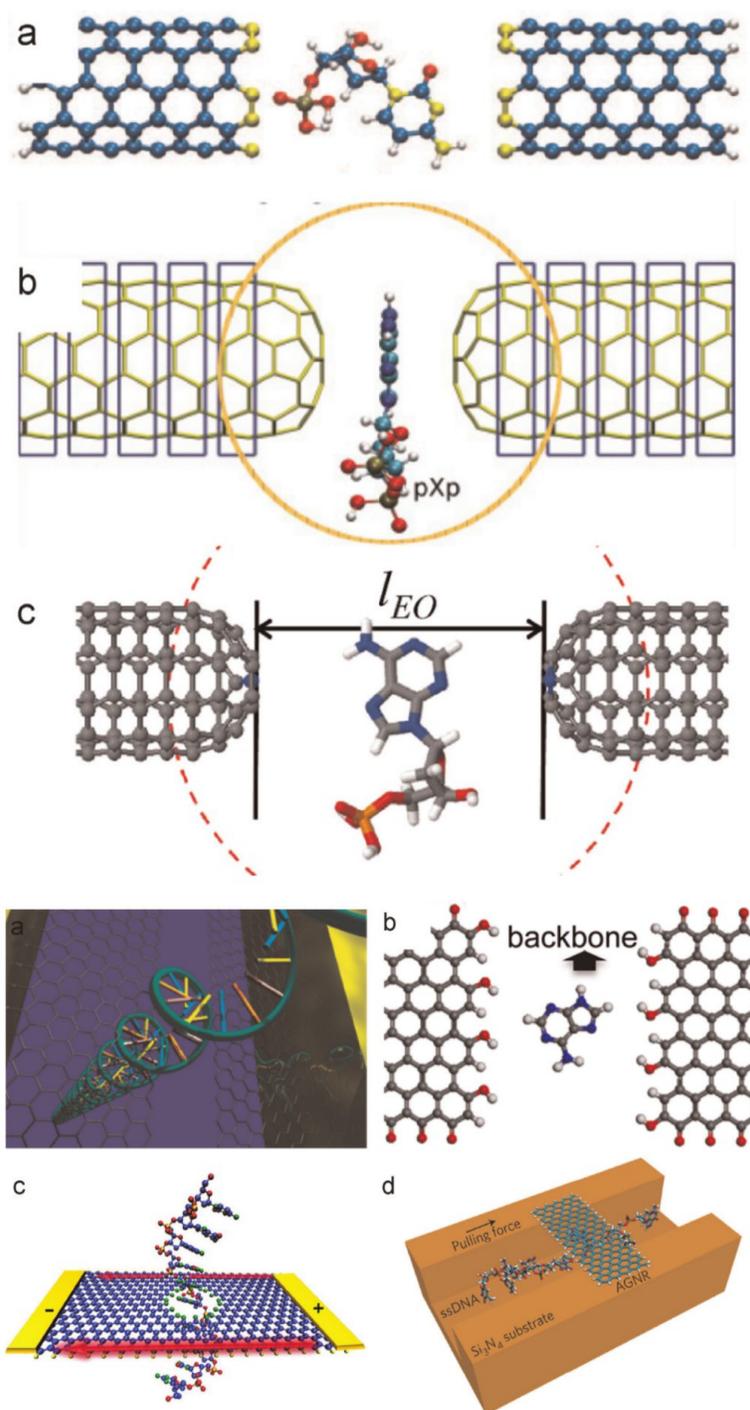


FIGURE 1.19 – Exemples de mesures de courant électroniques transverses lors de la translocation. En haut : a/ membrane de graphène fonctionnalisée avec de l'azote [107] b/ nanotubes de carbone utilisés comme membrane [108] c/ nanotubes de carbone fonctionnalisés avec de l'azote [109]. En bas : a/ nanopore constitué d'une bande [110] b/ fonctionnalisation avec de l'oxygène [111] c/ nanopore au sein d'une électrode [112] d/ Mesure de courant transverse perturbé par interactions orbitales [113]. Tous ces exemples concernent le premier mode sauf la figure c du bas qui montre un exemple de second mode.

1.2 Modélisation

Après avoir vu le contexte technologique dans lequel s’inscrit le séquençage par nanopore, intéressons-nous aux différentes manières de modéliser ce problème.

1.2.1 Modèles théoriques

Comme nous venons de le voir, l’utilisation de la translocation de l’ADN à des fins de séquençage est prometteuse. Ce potentiel a créé un certain engouement au sein de la communauté scientifique. Dès 1996, Sung et Park proposent une première approche purement théorique de la translocation [114], poursuivie en 1999 par Muthukumar [115]. Ils calculent une barrière d’énergie à franchir au cours de la translocation et proposent de résoudre l’équation de Fokker-Planck (propre aux systèmes diffusifs [116]). L’ADN, comme tout polymère, suit des lois générales de physique statistique (voir les travaux du prix Nobel Pierre-Gilles de Gennes [117] et notre [deuxième chapitre](#) qui y consacre une bonne partie), la difficulté réside dans le fait que pour la translocation, les conditions d’équilibres sont rarement remplies et de nombreuses tentatives d’explications théoriques ont eu lieu. Le [chapitre 3](#) consacre une longue partie à toutes les théories développées afin de comprendre la translocation des polymères. Une approche théorique peut également être entreprise afin de prédire les courants ioniques au cours de la translocation [118, 119, 120]. La comparaison aux expériences n’est pas toujours évidente et la mise en place de modèles numériques est nécessaire pour comprendre toutes les subtilités du problème.

1.2.2 Echelles des modèles numériques

Puisque l’ADN est un polymère, en tant que tel il suit des lois communes à tous les polymères. Cependant, il présente également des propriétés qui lui sont propres. Pour attaquer le problème de la translocation, il faut d’abord choisir le niveau de détail souhaité. Si l’on souhaite comprendre le problème de la translocation de polymères en général, des modèles simples, avec un faible niveau de détails, suffisent. Si l’on s’intéresse à la translocation d’une séquence particulière dans un pore ayant ses particularités, un niveau de détail fin, typiquement un modèle tout atome, est nécessaire. De même si l’on souhaite déterminer le courant de translocation attendu.

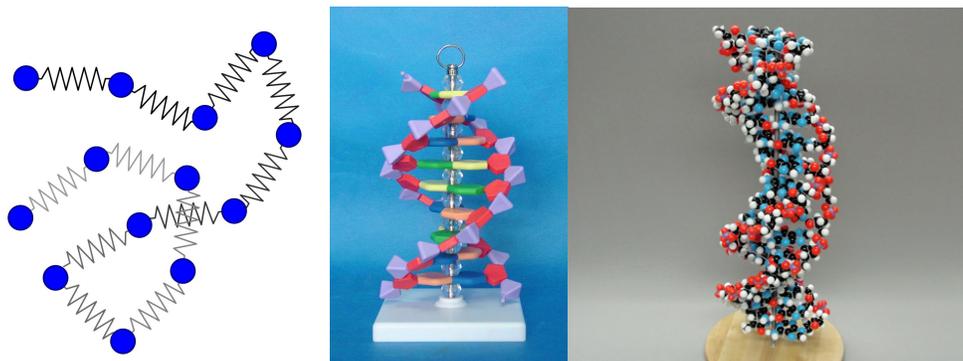


FIGURE 1.20 – Le modèle de Rouse [121] de niveau de détail faible est une simple succession de billes liées par des ressorts [122]. Les modèles gros grains, rassemblant plusieurs atomes en une entité appelée grain présentent un niveau de détail intermédiaire [123]. Le niveau de détail le plus fin est atteint par les modèles tout atome [124].

On peut également se situer à des échelles intermédiaires qui peuvent être un bon compromis,

c'est le cas des modèles dit gros grains. La figure 1.20 présente trois modèles de niveaux de détails croissants.

Le choix de l'échelle joue sur les comportements analysés. Un faible niveau de détail va faciliter l'obtention de lois de comportement générales car un ensemble statistique complet peut être investigué. En revanche si l'on souhaite regarder des propriétés particulières à certaines séquences d'ADN, un modèle à haute résolution est nécessaire. Une fois l'échelle choisie, il devient nécessaire d'employer un type de simulation adapté à cette échelle pour obtenir un modèle pertinent.

1.2.3 Types de schémas numériques

Il existe trois types de schémas numériques adaptés à de la translocation de polymères :

- Les méthodes de type Monte-Carlo
- La Dynamique Moléculaire
- Les simulations de type DFT (Density Functional Theory)

Chacun est adapté à certaines échelles et permet de vérifier des propriétés caractéristiques.

Les schémas numériques de type Monte-Carlo

Les méthodes de Monte-Carlo regroupent une large classe d'algorithmes de calculs qui se basent sur la répétition de tirages aléatoires pour obtenir des résultats numériques. Elles peuvent s'adapter à la résolution de tout problème probabiliste. La physique statistique des polymères donne un ensemble de loi probabilistes qui permettent d'intégrer des trajectoires de polymère par des algorithmes de type Monte-Carlo [125].

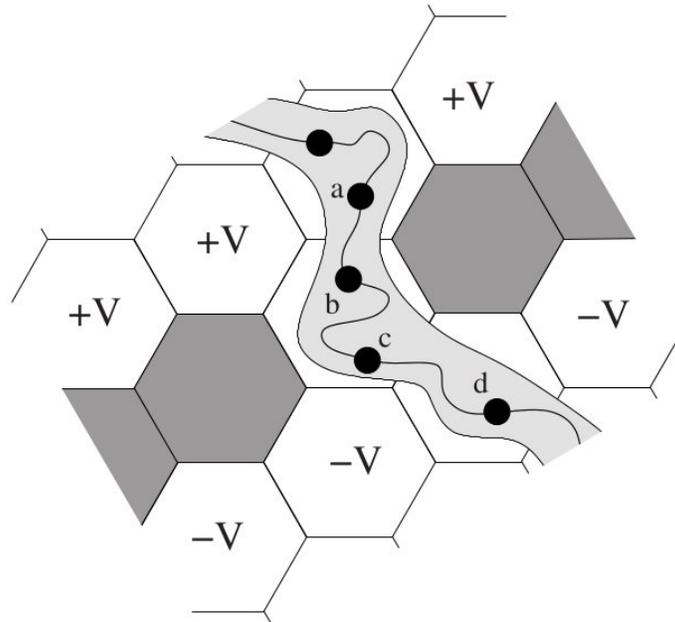


FIGURE 1.21 – Illustration d'un modèle de translocation de polymère résolu par une méthode de type Monte-Carlo [126]. La translocation est biaisée par une différence de potentiel électrique.

Typiquement, un maillage fin est réalisé dans le plan ou l'espace et un tirage de déplacements légers est imposé aux parties constituantes du polymère (voir figure 1.21). Si l'énergie de la nouvelle configuration est inférieure à celle de la précédente, elle est conservée, sinon elle n'est conservée qu'avec une probabilité proportionnelle à $\exp(-\frac{\Delta H}{k_B T})$ (H étant l'Hamiltonien du système et ΔH l'écart d'énergie entre les deux configurations) [127].

Ce type de modèle n'est efficace que pour un niveau de détails très faible et n'a été appliqué que pour des polymères linéaires simples. Les simulations de translocation de polymères par ces méthodes permettent de déterminer des comportements généraux (à travers des exposants critiques que nous définissons au chapitre 3) [128, 129, 130, 131, 132].

La Dynamique Moléculaire

La dynamique moléculaire est une méthode de simulation numérique qui consiste en une intégration des équations du mouvement d'un système à N corps classiques. Ces N corps (que l'on appellera grains) interagissent entre eux via des potentiels. Les équations de Newton sont ensuite résolues par un algorithme aux différences finies [133]. La force de la dynamique moléculaire est qu'elle peut s'adapter à toutes les échelles. En effet, si les N grains représentent des atomes, l'échelle tout atome est décrite, si ils représentent une chaîne d'oscillateurs couplés, un niveau de détail faible est modélisé et si ils représentent des molécules ou collections d'atomes, on obtient la description d'une échelle intermédiaire. Le problème de la translocation peut être abordé à n'importe quelle échelle grâce à la dynamique moléculaire.

Pour le niveau de détails le plus élevé, la première étape consiste à bien définir les interactions atomiques à l'aide d'un ensemble de champs de force moléculaires [134]. Ensuite il faut construire le système qui peut être, dans le cas du tout atome, identique aux conditions expérimentales [97, 98, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 135, 136, 137, 138]. Bien que la précision soit alors très bonne, l'inconvénient de ce type de modèles est qu'ils sont numériquement très gourmands en temps de calculs et les simulations sont donc limitées à une échelle de temps réduite.

Des modèles simples, comme le modèle de Rouse par exemple peuvent également être utilisés pour déterminer des comportements généraux [139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146] (à l'instar des simulations de type Monte-Carlo). Nous allons nous même développer un modèle de polymère simple pour la translocation (voir chapitre 3), avant d'augmenter le niveau de détails. Dans le cadre des modèles simples, l'équation de Newton peut être remplacée par celle de Langevin pour prendre en compte les interactions avec le solvant. On parle alors de dynamique de Langevin, qui peut éventuellement être encore réduite à la dynamique brownienne si les termes inertiels sont négligés.

Il est possible de se situer entre ces deux échelles en utilisant des modèles dits gros grains. Les grains représentent alors un ensemble d'atomes. La translocation peut alors être abordée à l'échelle adaptée aux effets étudiés [147, 148, 149]. Nous utiliserons cette approche pour étudier la translocation d'un polymère structuré chapitre 3.

La DFT

La DFT (Density Functional Theory) est une méthode de calculs dans le domaine quantique qui permet de déterminer la structure électronique d'un système [150]. La DFT n'est pas utilisée pour étudier la translocation à proprement parler, elle est couplée à d'autres simulations afin de prédire les courants au cours de la translocation. Elle n'est pertinente que pour une résolution fine (modèles tout atome) et permet de tenter de déterminer la pertinence des

montages expérimentaux quand à leur capacité théorique à distinguer les différentes séquences par une mesure de courant au cours de la translocation. C'est le cas de la plupart des modèles tout atome présentés précédemment dans le cadre de la dynamique moléculaire.

Pour notre étude, nous avons choisi un point de vue issu de la physique statistique et orienté vers la compréhension du phénomène de translocation de base avec un niveau de détail intermédiaire qui permet de tenir compte de géométries particulières du polymère. Nous avons donc construit un modèle gros grains adapté à la dynamique moléculaire.

1.3 Objectifs de la thèse

Nous avons pour volonté de traiter le problème de la translocation avec la dynamique moléculaire, ce qui nous permet de développer des modèles qui pourront se situer à plusieurs échelles.

Notre première étape consiste à développer un modèle gros grain qui soit pertinent pour le polymère, c'est l'objet du [chapitre 2](#).

Nous testerons ensuite ce modèle dans le cas de la translocation biaisée par l'application d'une force en bout de chaîne, cas moins fréquemment étudié et que nous tacherons d'analyser. Un de nos buts est de comparer ces résultats avec le cas d'un polymère linéaire simple et de vérifier l'équivalence entre les modèles. Le cas de la translocation simple est traité dans le [chapitre 3](#).

Notre objectif principal est de développer un modèle gros grains pour étudier l'influence des propriétés des membranes fines sur la translocation d'un polymère. Nous étudierons donc l'influence des vibrations, de la déformabilité et de la flexibilité des membranes fines dans le [chapitre 4](#).

Chapitre 2

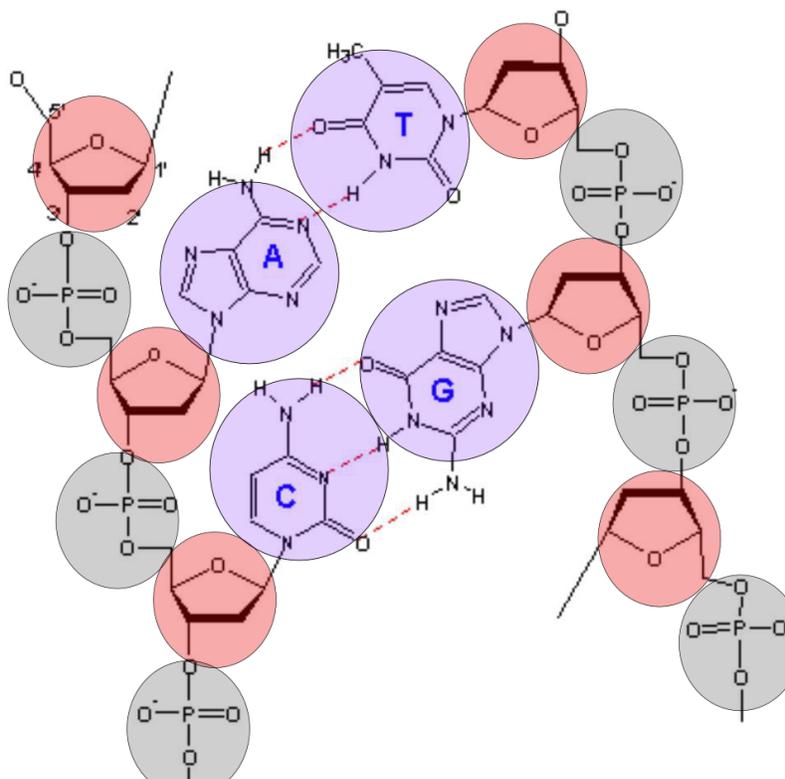
Modèle de polymères

Modèle de polymères

Dans ce chapitre, nous détaillons l'élaboration d'un modèle de polymères que nous utiliserons par la suite pour aborder la translocation. Nous avons opté pour un modèle gros grain et discutons de sa pertinence, des potentiels utilisés ainsi que des conditions dans lesquelles ont lieux les simulations. Ce modèle est ensuite testé et comparé à la théorie dans des situations statiques, dynamiques et de traction.

Sommaire

2.1 Construction d'un modèle gros grain	37
2.1.1 Pertinence du modèle	37
2.1.2 Potentiels d'interaction	38
2.1.3 Conditions de simulation	42
2.2 Validation théorique du modèle	43
2.2.1 Statique, polymères idéaux et non idéaux	43
2.2.2 Dynamique des polymères	49
2.2.3 Traction du polymère	56



2.1 Construction d'un modèle gros grain

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, l'utilisation de modèles gros grains, combinée à la dynamique moléculaire, permet de modéliser la translocation. Nous avons choisi cette méthode pour étudier le problème à une échelle qui n'a, à notre connaissance, pas encore été explorée. Nous nous proposons d'étudier un modèle suffisamment simple pour obtenir des résultats statistiquement pertinents, mais également suffisamment élaboré pour refléter certaines structures de l'ADN.

2.1.1 Pertinence du modèle

Avant même d'aborder le problème de la translocation, il est important de souligner la pertinence de l'utilisation de modèles gros grains et de la dynamique moléculaire dans l'étude de l'ADN. Comme nous l'avons signalé précédemment, une description du polymère prenant en compte tous les atomes est prohibitive en temps de calcul et inutile pour une analyse statistique complète. Il est donc nécessaire de rassembler plusieurs atomes dans un ensemble (un grain) cohérent et de définir proprement les interactions entre ces ensembles. Rappelons que l'ADN est composé d'une chaîne principale, succession de phosphates et de sucres et de bases azotées greffées de manière latérale sur les sucres. Ces trois éléments sont des candidats idéaux pour une description de l'ADN constituée de trois types de grains, comme présenté sur la figure 2.1.

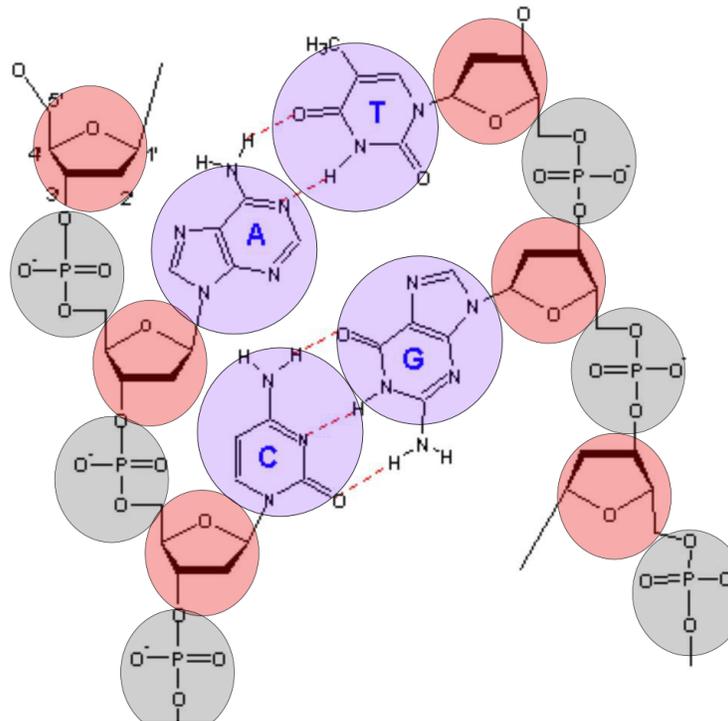


FIGURE 2.1 – Représentation gros grain de l'ADN. Trois types de grains représentant les phosphates (gris), sucres (rouges) et bases azotées (violets) composent un modèle d'ADN. De tailles proches, ces grains sont définis à partir d'éléments rigides et liés de manière covalente simple. Une fois la structure de grain définie, il faut définir leurs interactions.

En effet, plusieurs éléments justifient ce choix. Phosphate, sucres et bases azotées sont de

tailles comparables. Ils sont individuellement très peu déformables, de par sa géométrie pour le phosphate et par la présence de cycles rigides pour les sucres et les bases azotées. Des liaisons covalentes simples permettant une libre rotation sont situées entre ces grains. Une fois les grains choisis, il faut définir la manière dont ils interagissent entre eux. On définit donc des potentiels d'interaction. Pour l'ADN, on peut distinguer trois types de potentiels à définir : les interactions non spécifiques, la torsion au sein de la chaîne et les interactions entre bases azotées. Ces potentiels sont définis à partir d'étalons de distance (σ et R_0) et d'énergie (ϵ) qui traduisent les propriétés physiques du polymère. A partir de ces valeurs, on peut créer des échelles adimensionnées de temps, température, viscosité, force... On parle d'unités de Lennard-Jones. On discutera de la valeur de ces paramètres après avoir justifié les potentiels utilisés.

2.1.2 Potentiels d'interaction

Interactions non spécifiques

Il existe deux types d'interactions non spécifiques : les contacts entre grains et leurs liaisons.

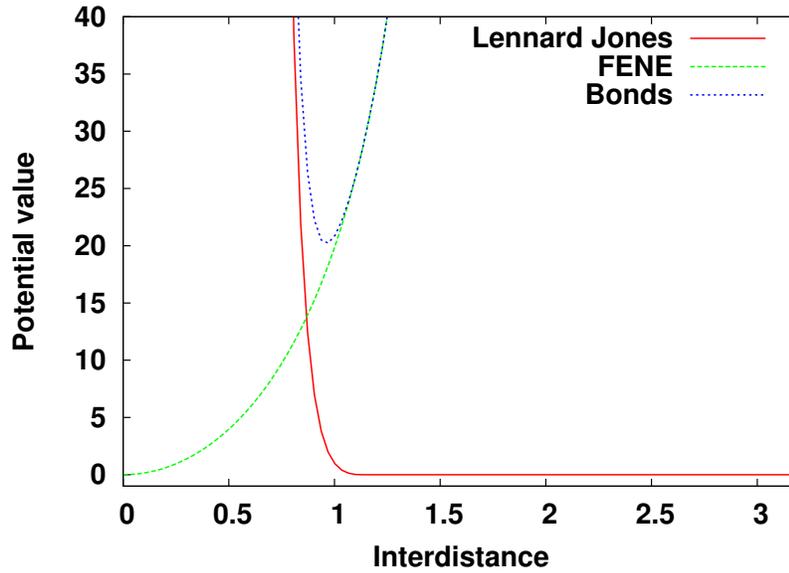


FIGURE 2.2 – interactions non spécifiques pour un modèle gros grain de bio-polymère. Le potentiel de Lennard-Jones représente les interactions de contacts stériques et de Van der Waals entre grains. Combiné avec un potentiel de type FENE, on obtient une bonne représentation de liaison covalente simple.

Pour les contacts, nous avons choisi d'utiliser un potentiel de type Lennard-Jones (LJ) [151], très répandu dans la littérature du fait de son adéquation avec les résultats expérimentaux [152] :

$$U_{LJ}(r_{ij}) = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \epsilon_{ij}, \quad U_{LJ}(r_{ij}) = 0 \text{ pour } r_{ij} > 2^{1/6}\sigma_{ij} \quad (2.1)$$

r_{ij} étant la distance entre les grains i et j . Ce potentiel empêche l'interpénétration à faible distance. On définit une taille de grain σ pour chaque type de grain, une taille moyenne est utilisée pour le contact de grains de tailles différentes ($\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2}$). L'échelle d'énergie ϵ_{ij} sera

dans notre cas toujours égal à ϵ quelque soient i et j . Ceci permettra de limiter le nombre de paramètres ajustables.

Les liaisons covalentes entre grains sont modélisées par un potentiel anharmonique de type FENE (Finitely Extensible Nonlinear Elastic) [153] :

$$U_{FENE}(r_{ij}) = -15\epsilon \left(\frac{R_{ij}}{\sigma_{ij}} \right)^2 \ln \left[1 - \left(\frac{r_{ij}}{R_{ij}} \right)^2 \right] \quad (2.2)$$

Un développement limité montre le comportement harmonique à faible distance et le logarithme impose une extension maximale R_{ij} à la liaison, R_{ij} que nous avons pris égal à 1.5 fois σ_{ij} , taille moyenne des grains liés. Le potentiel FENE représentant la contribution attractive de la liaison covalente est utilisé en complément du potentiel de Lennard-Jones, répulsif à courtes distances. Il en résulte une position d'équilibre très stable qui est caractéristique de la longueur de la liaison. Les potentiels des interactions non spécifiques sont tracés sur la figure 2.2.

Flexion et interactions entre bases

Viennent ensuite les interactions spécifiques particulières à l'ADN. Au sein de la chaîne il y a une certaine rigidité qui peut être modélisée par un potentiel d'interaction à trois corps comme proposé par Linak, Tourdeau et Dorfman [154] :

$$U_{BB}(\phi) = 12\epsilon (1 + \cos(\phi))^2 \quad (2.3)$$

Avec ϵ une échelle d'énergie et ϕ l'angle formé dans le plan Sucre-Phosphate-Sucre, la rigidité de la liaison est traduite par un angle d'équilibre de π , soit une chaîne droite, voir figure 2.3. La flexibilité de la chaîne est permise par une dérivée seconde nulle en π et qui reste faible près de l'équilibre et un puits de potentiel assez large.

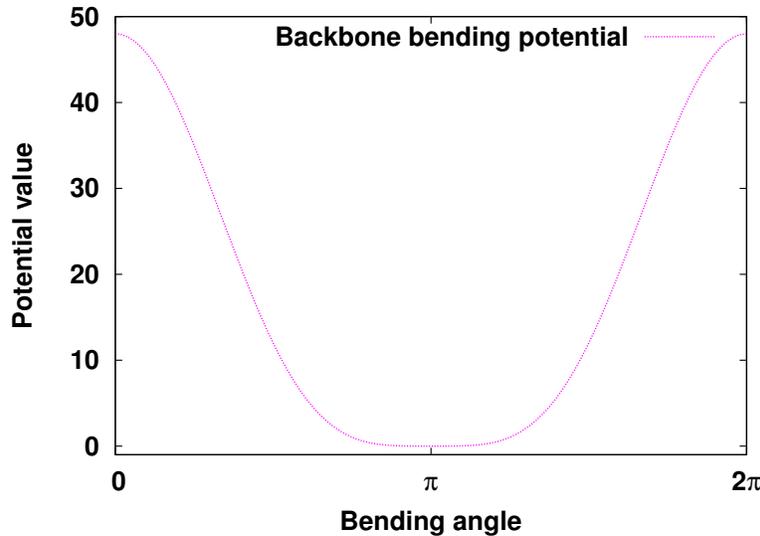


FIGURE 2.3 – La rigidité au sein de la chaîne peut être modélisée par un potentiel de flexion à trois corps. La position d'équilibre de π favorise une chaîne linéaire mais le minimum peu prononcé, permet une certaine déformabilité pour les chaînes longues.

Parmi les interactions spécifiques, on identifie également les interactions entre bases azotées. Elles sont de deux types : liaisons hydrogènes et interactions orbitales directes ou croisées (π stacking en anglais). Ces interactions peuvent (combinées à un potentiel de Lennard-Jones) être modélisées par le produit d'une fonction dépendante de la distance entre grains et d'une fonction caractéristique de leur orientation (avec un angle à définir). La figure 2.4 décrit un exemple de modélisation de ses interactions [154].

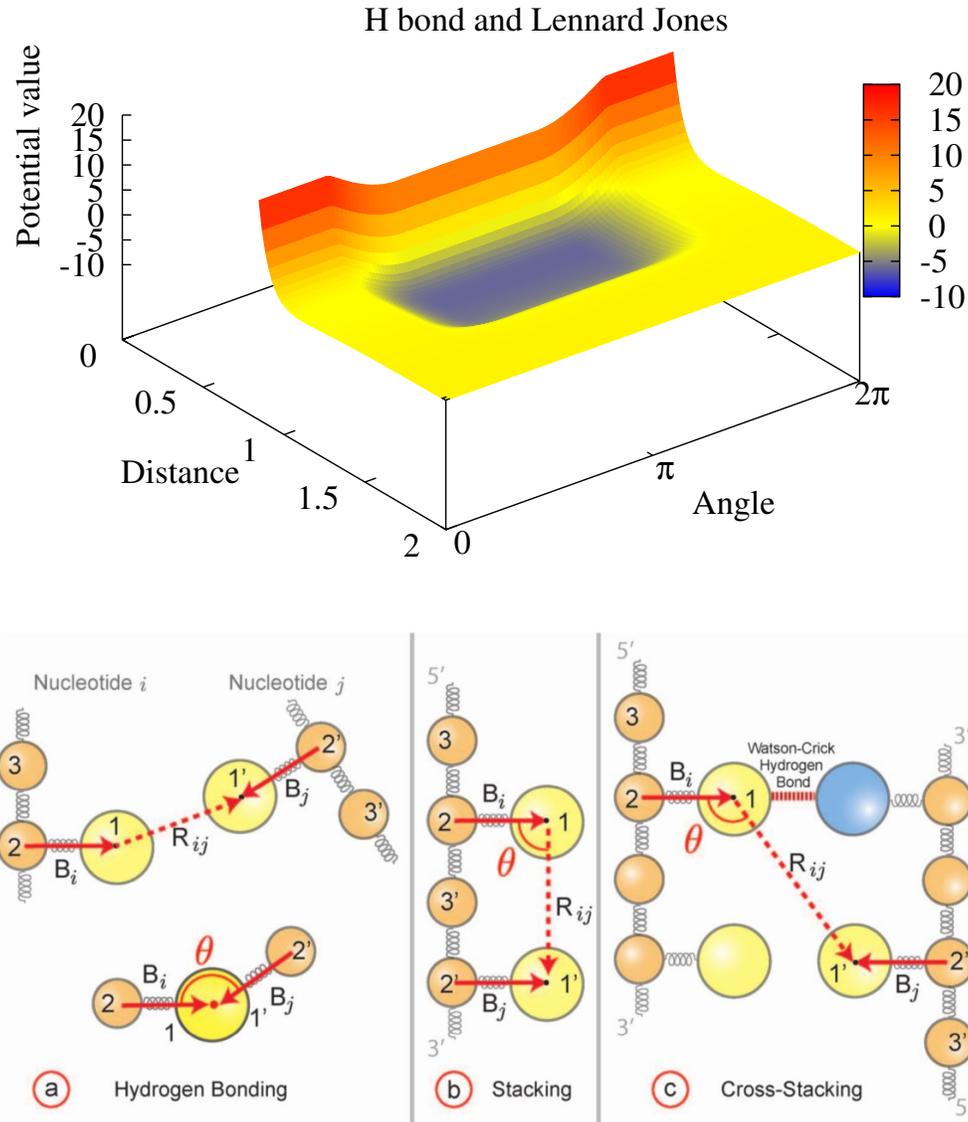


FIGURE 2.4 – En haut : Exemple de potentiel permettant de décrire une liaison hydrogène. Le potentiel (auquel s'ajoute le potentiel de Lennard Jones) est modélisé par le produit d'une fonction caractéristique de l'éloignement des grains et d'une fonction représentant leur orientation. Le même type de potentiel peut être utilisé pour les interactions orbitales en définissant différemment l'angle de l'interaction. En bas : Exemple de définition d'angle [154].

Gains en coût de calcul

Les potentiels décrits précédemment permettent de modéliser efficacement le comportement de l'ADN comme en attestent les travaux de Linak et al. [154] qui décrivent l'ouverture d'épingles au sein de l'ADN ou le repliement d'un aptamère (petite séquence d'ADN synthétique capable de se fixer à un ligand spécifique). Cependant l'utilisation de potentiels élaborés augmente fortement le coût, en terme de calcul informatique, de résolution des trajectoires.

Ainsi, pour les potentiels simples à deux corps des interactions non spécifiques, il suffit de calculer la distance entre chaque couples de grains, une seule grandeur est calculée. On a alors un nombre de calculs à effectuer égal au nombre de paires possibles. Pour N grains on a alors un temps de calcul τ_c proportionnel à N^2 pour N grand comme le montre l'équation 2.4.

$$\tau_c(\text{pairpotential}) \propto \frac{N(N-1)}{2} \underset{N \rightarrow +\infty}{\sim} \frac{N^2}{2} \quad (2.4)$$

On peut même utiliser pour N suffisamment grand des algorithmes plus efficaces basés sur l'utilisation de listes de plus proches voisins [155] qui vont se comporter à l'infini en $O(N \ln(N))$.

En ce qui concerne les potentiels à trois corps, le nombre de calculs nécessaires devient vite plus important. Ils nécessitent de définir un angle (il faut trois éléments pour cela). Le nombre d'opérations par rapport à une interaction non spécifique peut être identique, comme dans le cas du potentiel de torsion (uniquement le calcul de $\cos(\theta)$ via un produit scalaire est nécessaire de par la symétrie du potentiel) ou doubler si le calcul de la distance est également nécessaire. On a alors un nombre de potentiels à calculer qui peut vite devenir prohibitif. Pour la torsion, le nombre de potentiels est lié au nombre de liaisons et va donc varier en $O(N)$. En ce qui concerne les interactions entre bases, avec un possible repliement du polymère et la création de structures en épingles, on a un nombre de potentiels à calculer proportionnel au nombre de triplets de grains représentant les bases et donc un temps de calcul décrit par l'équation 2.5, qui pourra éventuellement être amélioré par l'utilisation d'algorithmes de type liste de plus proches voisin, mais demeurant toujours extrêmement élevé.

$$\tau_c(\text{3bodypotential}) \propto \frac{N(N-1)(N-2)}{6} \underset{+\infty}{\sim} \frac{N^3}{6} \quad (2.5)$$

Afin d'étudier la translocation de bio-polymères, nous allons utiliser des ADN simple brins et des chaînes relativement courtes, les potentiels d'interactions entre bases et de torsion en plus d'être gourmand en effort de calcul ne sont donc pas des plus pertinents. En effet, une chaîne courte représentera donc une tige rigide si on applique la torsion. On s'éloigne alors du problème réel. La longueur de persistance pour un ADN simple brin reste limitée (de l'ordre de 1 à 2 bases), contrairement au double brin, plus rigide (longueur de persistance de l'ordre de 150 paires de bases), qui nécessite alors la prise en compte de la torsion. De plus nous n'avons pas pour objectif d'étudier les effets d'éventuelles épingles dans l'ADN sur la translocation, ce qui fait que des auto-interactions entre bases au sein du polymère ne sont pas non plus pertinentes.

Pour notre modèle de polymère, nous n'allons donc conserver que des interactions non spécifiques afin de créer un polymère simple mais structuré dans des proportions géométriquement proches de l'ADN. On aura uniquement des potentiels de type Lennard-Jones, éventuellement couplés à des potentiels de type FENE pour les liaisons covalentes entre grains.

2.1.3 Conditions de simulation

Dynamique moléculaire et résolution des équations du mouvement

Les potentiels choisis, il faut maintenant résoudre les trajectoires de translocation. Nous allons alors définir les conditions de simulation, les équations du mouvement à résoudre, les méthodes numériques utilisées et relier ce qui peut l'être aux conditions expérimentales. Un fichier caractérisant le système ainsi qu'une liste d'instructions sont fournis à un solveur de dynamique moléculaire, LAMMPS [156], afin de réaliser nos simulations.

Conditions thermodynamiques et équations du mouvement

Pour résoudre nos trajectoires, nous nous plaçons dans l'ensemble canonique, nous travaillons donc avec un nombre de grains constant, un volume constant (avec des conditions aux limites périodiques) et température constante. La gravité, faible devant les autres grandeurs du problème n'est pas prise en compte.

Nous prenons en revanche en compte des interactions dont nous n'avons pas encore discuté, celles avec le solvant. Il est naturellement hors de question de représenter toutes les molécules de solvant et de calculer leurs trajectoires. Nous modéliserons la contribution du solvant de deux façons, une partie de frottement fluide (Stokes drag) qui représente le frottement et une partie de bruit thermique.

Nous obtenons ainsi pour les équations du mouvement appliquées à chacun des grains composants notre système, l'équation dite de Langevin [157] :

$$m_n \frac{\partial^2 \mathbf{r}_n}{\partial t^2} = - \frac{\partial U_n}{\partial \mathbf{r}_n} - \nu_n \mathbf{v}_n + \mathbf{g}_n \quad (2.6)$$

avec \mathbf{r}_n la position du grain n , t le temps, U_n la somme des différents potentiels appliqués au grain n , ν_n le coefficient de frottement de n et \mathbf{g}_n la contribution brownienne au mouvement. Cette contribution brownienne présente les propriétés suivantes : sa moyenne est nulle, sa variance est proportionnelle à la température. C'est à dire :

$$\langle \mathbf{g}_n \rangle = 0, \quad \langle \mathbf{g}_n^2 \rangle = 2k_B T \nu_n \quad (2.7)$$

Notons que nous avons choisi de ne pas prendre en compte les interactions hydrodynamiques entre grains via le solvant (on en reparlera par la suite pour la théorie de la dynamique des polymères, voir figure 2.8). De plus nous utiliserons une valeur ν_n identique pour chaque grain.

Paramètres du système et échelle d'unités réduites

Nous avons défini la structure et les potentiels qui vont partiellement caractériser notre polymère, il reste à définir les paramètres et grandeurs physiques que nous rapportons dans le tableau 2.1.

Pour les paramètres des potentiels conservés nous avons choisis les mêmes que Margaret C Linak et al. [154] ont utilisé. La valeur de ϵ est fixée arbitrairement à 1 en unité LJ quel que soit le grain, en effet aucune contrainte sur l'échelle d'énergie ne s'applique pour l'instant. Par la suite, lorsque les unités ne seront pas explicitement précisées, elles seront en unité de Lennard-Jones. La taille d'un grain du squelette linéaire du polymère est prise pour référence : $\sigma = 1$

Quantité observée	Dimension	Symbol	Unité LJ	Valeur S.I.
Distance	m	σ	σ	0.3 nm
Masse	kg	m	m	$1.6 \cdot 10^{-25}$ kg
Energie	J	ϵ	ϵ	$2.74 \cdot 10^{-21}$ J
Température	K	T	ϵ/k_B	200 K
Force	N	F	ϵ/σ	$9.1 \cdot 10^{-12}$ N
Temps	s	t ou τ	$\epsilon^{1/2} m^{-1/2} \sigma^{-1}$	$1.3 \cdot 10^{-12}$ s
Coefficient de frottement	$m^3 J^{-1} s^{-1}$	ν	$\sigma^4 \epsilon^{-3/2} m^{1/2}$	$7.6 \cdot 10^{-9} m^3 J^{-1} s^{-1}$

TABLE 2.1 – Correspondance entre les unités de Lennard Jones et du Système International

correspondant à 0.3 nm pour de l'ADN. Les grains latéraux eux sont plus volumineux donc $\sigma_L = 1.5$. Pour la distance maximale d'extension possible dans le potentiel de liaison FENE, $R_0 = 1.5 \sigma$ pour les liaisons du squelette et $R_0^L = 1.5 \frac{(\sigma + \sigma_L)}{2} = 1.875 \sigma$. Pour la masse des grains, nous avons choisi de simplifier le système en utilisant une même masse ($m=1$) pour tous les grains qui correspond alors à la masse moyenne des grains ($1.6 \cdot 10^{-25}$ kg, soit 100 fois la masse d'un atome d'hydrogène). La température que nous prendrons comme référence vaut 1.5ϵ pour une température ambiante de 300 K. Le rapport des échelles de taille et d'énergie va nous donner une échelle de force a-dimensionnée ϵ/σ dont l'unité correspond à 9.1 pN. De même, on peut définir une échelle de temps avec les échelles d'énergie, masse et de distance (voir tableau) pour obtenir une unité de temps de 1.3 ps. Le dernier paramètre qui va nous intéresser est le coefficient de frottement, caractéristique des interactions avec le solvant pour lequel on construit également une échelle.

On sera amenés par la suite à compléter ces paramètres et ce tableau en incluant les propriétés de la membrane à travers laquelle le polymère va effectuer une translocation et leurs interactions.

2.2 Validation théorique du modèle

2.2.1 Statique, polymères idéaux et non idéaux

Théorie

Nous allons dans un premier temps présenter un modèle naïf de polymère idéal afin de poser les bases admises en physique des polymères [117, 158, 159, 126].

Le polymère évolue sur un réseau périodique (à 2 ou 3 dimensions) de paramètre b . La tête du polymère est placée sur un des nœuds du réseau. Les monomères consécutifs sont placés sur un des z ($z = 4$ pour un réseau carré à deux dimensions) sites plus proches voisins, le polymère réalise alors une marche aléatoire. Dans ce modèle de marche aléatoire simple, le marcheur ne se préoccupe pas de sa trajectoire passée qu'il peut éventuellement croiser (voir figure 2.5).

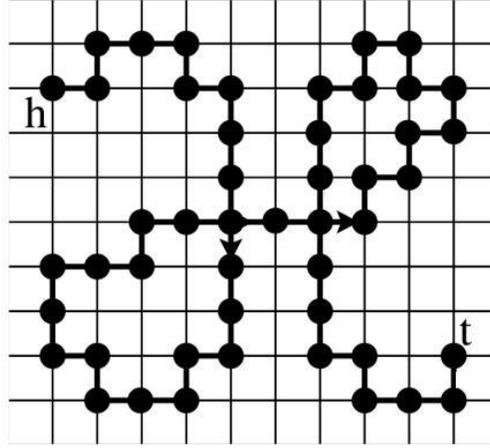


FIGURE 2.5 – Réseau carré montrant la marche aléatoire qui génère une configuration d'un polymère [126].

On déduit facilement que pour un degré de polymérisation $N + 1$, il y a $Z_{ideal} = z^N$ polymères distincts possibles. Recalculons les résultats fondamentaux concernant la marche aléatoire génératrice du polymère. Ces résultats sont indépendants du réseau qui est un artifice de calcul et ne modifie pas les lois d'échelle. La plupart des modèles numériques n'utilisent pas de maillage. Soit \mathbf{r} le vecteur position du marcheur par rapport à l'origine et b la taille d'un pas effectué par le marcheur. Soit \mathbf{r}_n le n -ième pas effectué, au bout d'un nombre de pas N , on a :

$$\mathbf{r} = \sum_{n=1}^N \mathbf{r}_n \quad (2.8)$$

Pour la marche aléatoire idéale, il n'y a pas de corrélation entre les différents pas, ce qui mathématiquement se traduit par $\langle \mathbf{r}_i \cdot \mathbf{r}_j \rangle = \delta_{i,j} b^2$, et implique les relations suivantes :

$$\langle \mathbf{r} \rangle = \sum_{n=1}^N \langle \mathbf{r}_n \rangle = 0, \quad \langle \mathbf{r}^2 \rangle = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \langle \mathbf{r}_i \cdot \mathbf{r}_j \rangle = \sum_{i=1}^N \langle \mathbf{r}_i^2 \rangle = b^2 N \quad (2.9)$$

Puisque la valeur moyenne de \mathbf{r} est nulle, on estime le comportement de la distance entre les extrémités (distance bout-à-bout) moyenne du polymère en prenant la racine carré de la valeur moyenne de \mathbf{r}^2 . Comme le montre l'équation 2.9 la taille du polymère sera proportionnelle à $N^{\frac{1}{2}}$.

Une estimation correcte de la taille du polymère est obtenue en considérant le rayon de giration R_g . Il est défini de la manière suivante en notant \mathbf{r}_{CM} la position du centre de masse du polymère :

$$R_g^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \langle (\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_{CM})^2 \rangle \quad (2.10)$$

avec $\mathbf{r}_{CM} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \mathbf{r}_n$, ou encore, de manière équivalente :

$$R_g^2 = \frac{1}{2N^2} \sum_{i,j} \langle (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)^2 \rangle \quad (2.11)$$

L'équivalence s'obtient en développant les termes des deux expressions et en les identifiant.

On va appliquer la dernière partie de l'équation 2.9 pour la marche aléatoire à l'équation 2.10 du rayon de giration, en notant le fait qu'on effectue une marche aléatoire de $|i - j|$ pas pour aller du monomère i au j dans l'expression $\langle (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)^2 \rangle$,

$$\begin{aligned} R_g^2 &= \frac{1}{2N^2} \sum_{||i-j||} |i-j|b^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{[i>j]} |i-j|b^2 \\ &= \frac{b^2}{N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^i j \\ &= \frac{b^2}{2N^2} \left(\frac{N(N+1)(2N+1)}{6} + \frac{N(N+1)}{2} \right) \end{aligned} \quad (2.12)$$

En prenant la limite $N \gg 1$ dans l'équation précédente, on obtient la loi d'échelle à laquelle le rayon de giration obéit :

$$R_g^2 \sim \frac{b^2}{6} N \Rightarrow R_g \propto N^{\frac{1}{2}} \quad (2.13)$$

La distance bout-à-bout et le rayon de giration obéissent à la même loi d'échelle et sont caractéristiques de l'expansion spatiale du polymère.

Revenons à notre modèle sur réseau afin d'établir une équation différentielle sur la probabilité, $P(\mathbf{r}, N)$, du N -ième monomère d'être en \mathbf{r} (avec le premier monomère à l'origine). Pour cela, introduisons les z \mathbf{b}_i vecteurs les plus proches de la position \mathbf{r} pour obtenir :

$$P(\mathbf{r}, N) = \frac{1}{z} \sum_{i=1}^z P(\mathbf{r} - \mathbf{b}_i, N - 1) \quad (2.14)$$

On effectue ensuite un développement limité à l'ordre 2 afin d'obtenir une équation différentielle à résoudre sur la probabilité de distribution, avec pour hypothèse que $\mathbf{r} \gg \mathbf{b}_i$ et $N \gg 1$,

$$P(\mathbf{r} - \mathbf{b}_i, N - 1) = P(\mathbf{r}, N) - \frac{\partial P}{\partial N} - \mathbf{b}_{i\alpha} \frac{\partial P}{\partial r_\alpha} + \frac{1}{2} \mathbf{b}_{i\alpha} \mathbf{b}_{i\beta} \frac{\partial^2 P}{\partial r_\alpha \partial r_\beta} \quad (2.15)$$

En utilisant la convention de sommation d'Einstein, i varie de 1 à z et α et β représentent les coordonnées spatiales. En considérant les résultats suivants :

$$\sum_{i=1}^z \mathbf{b}_{i\alpha} = 0, \quad \sum_{i=1}^z \mathbf{b}_{i\alpha} \cdot \mathbf{b}_{i\beta} = \frac{b^2 \delta_{\alpha,\beta}}{3} \quad (2.16)$$

On obtient l'équation différentielle qui régit la probabilité de distribution de nos monomères :

$$\frac{\partial P}{\partial N} = \frac{b^2}{6} \frac{\partial^2 P}{\partial^2 \mathbf{r}} \quad (2.17)$$

Cette équation différentielle avec pour condition initiale $\mathbf{r} = 0$ quand $N = 0$ a pour solution :

$$P(\mathbf{r}, N) = \left(\frac{3}{2\pi N b^2} \right)^{\frac{3}{2}} \exp\left(-\frac{3\mathbf{r}^2}{2N b^2}\right) \quad (2.18)$$

La distribution de probabilité de présence des monomères est donc gaussienne, un polymère idéal est d'ailleurs souvent dit gaussien.

Remarquons d'ors et déjà que le logarithme de la distribution de probabilité donne par définition l'énergie libre du système qui n'est pas sans rappeler celle d'un ressort :

$$F(\mathbf{r}) = -k_B T \ln(P(\mathbf{r}, N)) = F(0) + \frac{3k_B T r^2}{2N b^2} \quad (2.19)$$

où k_B est la constante de Boltzmann. Cette énergie sera utilisée par la suite pour décrire des propriétés dynamiques du polymère.

Bien entendu ce modèle est simpliste, un vrai polymère ne peut en aucun cas s'auto-intersecter, il peut ne pas être linéaire mais structuré, comme l'ADN avec ses bases adjacentes par exemples.

Traisons le cas d'un polymère qui ne peut s'intersecter lui-même. Les configurations sont alors générées par des marches aléatoires auto-évitantes (Self Avoiding Walks ou SAW). Soit $v_c \propto b^3$ le volume exclusif occupé par un monomère. La probabilité qu'un monomère de la chaîne de volume R^3 ne se superpose pas à un autre est $(1 - v_c/R^3)$, il y a $\frac{1}{2}N(N-1)$ paires de monomères. La probabilité totale de non superposition est donc :

$$P_{ns}(N) = \left(1 - \frac{v_c}{R^3}\right)^{\frac{N(N-1)}{2}} = \exp\left[\frac{N(N-1)}{2} \ln\left(1 - \frac{v_c}{R^3}\right)\right] \quad (2.20)$$

La probabilité de distribution d'une SAW est donc le produit des deux probabilités précédentes, ce qui donne dans la limite $N \gg 1$, $R^3 \gg v_c$:

$$P_{SAW}(R, N) = P_{ns}(N)P(R, N) \propto \exp\left[-\frac{3R^2}{2N b^2} - \frac{v_c N^2}{2R^3}\right] \quad (2.21)$$

La taille caractéristique du polymère est alors donnée par la valeur R^* qui maximise la distribution de probabilité [117], d'où :

$$\begin{aligned} \frac{\partial P_{SAW}(R, N)}{\partial R} \Big|_{R=R^*} &= 0 \\ \Rightarrow \frac{3R^*}{N b^2} - \frac{3v_c N^2}{2R^{*4}} &= 0 \\ \Rightarrow R^* &\propto N^{3/5} \end{aligned} \quad (2.22)$$

La taille caractéristique du polymère croit donc plus rapidement avec le nombre de monomères

que dans le cas idéal précédent. L'exposant $3/5$ trouvé est très proche de l'exposant de Flory, $\nu = 0.588$, qui fait consensus parmi les différentes simulations numériques.

Le cas de la chaîne auto évitante est adapté aux polymères dilués en solution. Le modèle de la chaîne idéale décrit paradoxalement très bien un contexte de polymères en forte concentration en contact les uns des autres. En effet les termes de volumes exclus s'appliquent pour le polymère aussi bien pour sa propre chaîne que pour la présence de chaînes voisines. L'espace précédemment libre est occupé, le volume exclu apporte une contribution énergétique uniforme dans tout l'espace. Les termes de volumes exclus se compensent donc tous, ce qui permet de se retrouver uniquement avec la contribution d'une chaîne idéale.

Comparons ces prédictions théorique à nos résultats numériques.

Résultats numériques

Pour tous les résultats que nous présentons, ici et par la suite, les barres d'erreurs sur la moyenne d'une valeur A sont calculées en utilisant la déviation standard, M étant le nombre de mesures de la valeur A :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\langle A^2 \rangle - \langle A \rangle^2}{M}} \quad (2.23)$$

De plus quand nous parlerons de la taille N d'un polymère, nous parlerons d'un polymère ayant une chaîne comprenant N grains. Il y a donc N monomères consécutifs pour les modèles simples. Pour le modèle structuré, nous avons choisi de le symétriser (pour pouvoir par la suite redéfinir une des extrémité à laquelle on va appliquer une force). On a alors un nombre impair N de grains formant la chaîne et $(N - 1)/2$ grains latéraux.

Dans cette partie concernant la statique des polymères, nous avons déterminé les valeurs de la distance bout-à-bout et du rayon de giration pour des polymères laissés libres d'évoluer sans contraintes dans un milieu vide (les interactions avec le solvant demeurent). Nous avons étudié en plus de notre système structuré, des polymères linéaires dont un polymère idéal (les seuls potentiels utilisés sont LJ et FENE uniquement pour les liaisons, l'interpénétration est possible entre grains non liés) et un polymère présentant des volumes exclus¹. Les valeurs des exposants caractéristiques sont légèrement supérieures en raison de la taille finie des polymères. En ce qui concerne notre modèle, nous nous attendons aussi à une valeur plus élevée. En effet les mêmes sources d'augmentation sont présentes. De plus, la présence d'un grain latéral sur le squelette linéaire va augmenter la rigidité de notre polymère. Cette rigidité supplémentaire va augmenter les effets de tailles finies. Le squelette sera alors plus longiligne, ce qui aura pour effet d'augmenter plus fortement sa taille effective lorsque N croît. Sur la figure 2.6, nous montrons nos résultats concernant l'évolution des rayons de giration et distance bout-à-bout en fonction du nombre de grains dans la chaîne pour des polymères idéal, linéaire avec volumes exclus et structuré avec volumes exclus. Dans le cas d'un polymère idéal, pour la distance bout-à-bout comme pour le rayon de giration, on approche la valeur théorique de $R \propto N^{\frac{1}{2}}$ par le haut ($R \propto N^{0.53}$ et $R_G \propto N^{0.51}$ respectivement). Pour le polymère linéaire avec volumes exclus, on trouve des valeurs de ν , l'exposant de Flory, plus élevées ($R \propto N^{0.58}$ et $R_G \propto N^{0.64}$) pour les raisons que nous avons avancées et ces valeurs sont encore plus augmentées dans le cas du

1. Modèles réalisés par Gaël Radou lors d'un stage de Master 2 avant mon arrivée au laboratoire.

polymère structuré ($R \propto N^{0.71}$ et $R_G \propto N^{0.70}$).

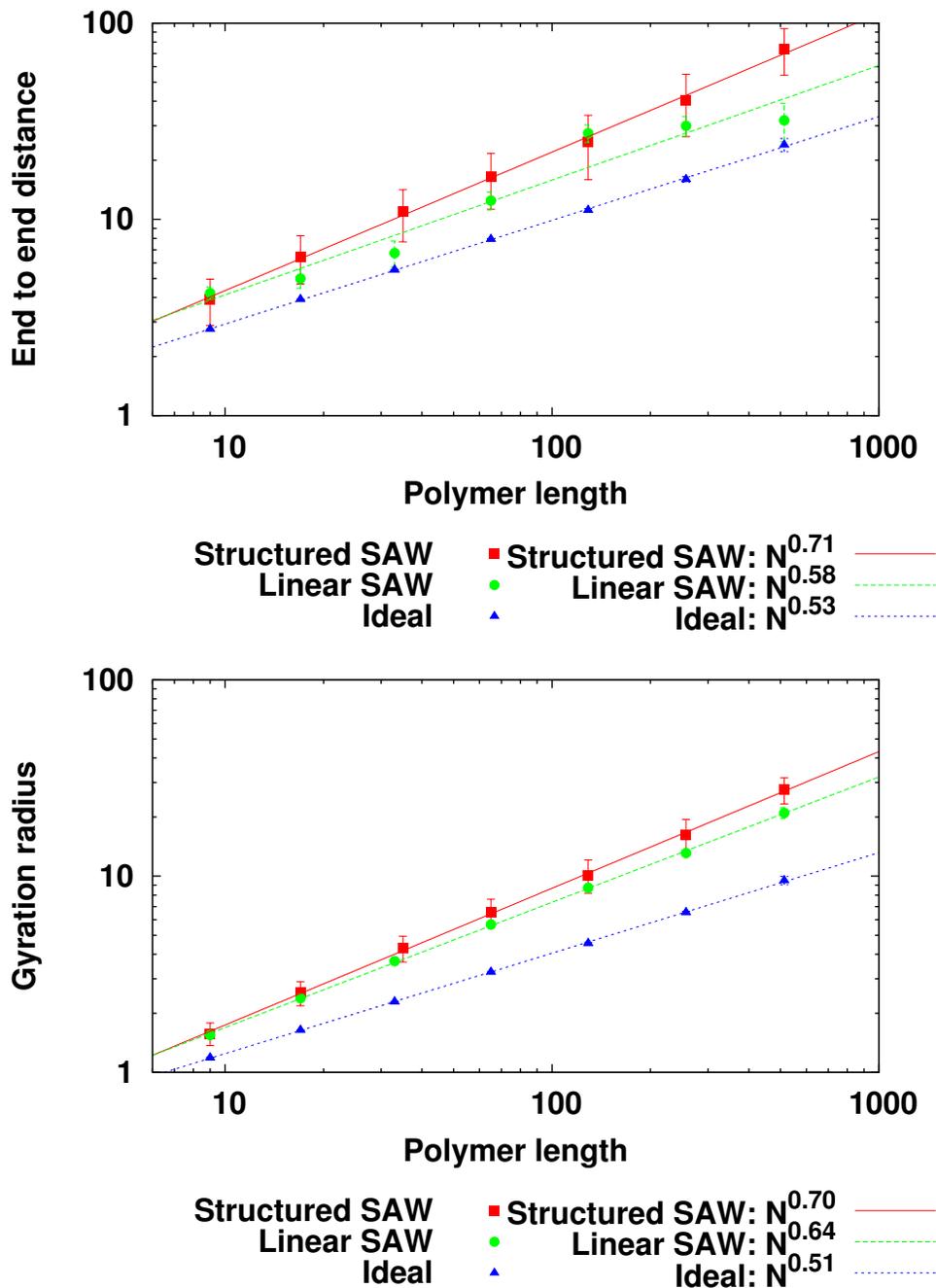


FIGURE 2.6 – En haut : évolution de la distance bout-à-bout du polymère. En bas : évolution du rayon de giration du polymère. Des effets de tailles finies, amplifiés par une rigidité accrue dans le cas du polymère structuré, entraînent une estimation surévaluée des exposants prévus, mais ces derniers sont en bon accord avec la théorie. D'un point de vue statique, les différents modèles de polymères ont un comportement tout à fait normal. Ces données sont issues de trajectoires suffisamment longues pour excéder plusieurs fois les temps de corrélations que nous définirons dans la prochaine sous-partie concernant la dynamique des polymères.

2.2.2 Dynamique des polymères

Théorie

Nous allons maintenant proposer un modèle permettant d'aborder la dynamique d'une chaîne. Il s'agit du modèle de Rouse [121] (Figure 2.7). Comme nous l'avions signalé, l'énergie libre d'un polymère idéal présente les caractéristiques d'un potentiel harmonique de type ressort (cf : équation 2.19), ce qui justifie cette modélisation.

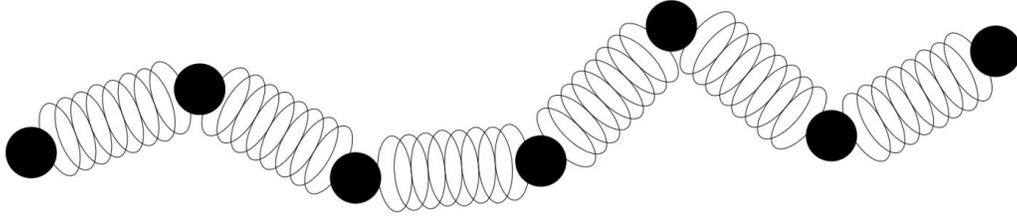


FIGURE 2.7 – Modélisation du polymère par une chaîne d'oscillateurs [126], appelé modèle de Rouse.

Le polymère est modélisé par une chaîne d'oscillateurs (de type billes/ressorts). Physiquement, le ressort ne représente pas une liaison entre monomères mais plutôt une partie du polymère assez longue pour que la statistique gaussienne puisse lui être appliquée. De l'équation 2.19 obtenue précédemment on déduit l'énergie élastique du ressort connectant les billes n et $n + 1$ séparées par une distance d'équilibre moyenne b :

$$F_{n,n+1} = \frac{3k_B T}{2} \frac{(\mathbf{r}_{n+1} - \mathbf{r}_n)^2}{b^2} \quad (2.24)$$

Nous nous plaçons dans des conditions simples en modélisant l'effet du solvant par un simple terme de frottement visqueux (ou Stokes drag), la trajectoire est donc donnée par l'équation de Langevin (2.6). De plus, les dimensions nanométriques du système impliquent un nombre de Reynolds² très faible. On va donc négliger les termes inertiels dans l'équation de Langevin qui s'écrit ici :

$$\frac{d\mathbf{r}_n}{dt} = \frac{3k_B T}{\nu_n b^2} (\mathbf{r}_{n+1} + \mathbf{r}_{n-1} - 2\mathbf{r}_n) + \mathbf{g}_n \quad (2.25)$$

Cette équation se résout en supposant le coefficient de friction, $\nu_n = \nu$ (nous précisons par la suite lorsque le symbol ν désigne l'exposant de Flory) identique pour tous les grains et en prenant n comme variable continue ;

$$\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial t} = \frac{3k_B T}{\nu b^2} \frac{\partial^2 \mathbf{r}}{\partial n^2} + \mathbf{g}_n \quad (2.26)$$

avec les conditions limites $\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial n} = 0$ en bouts de chaîne, on peut résoudre le système en le séparant en plusieurs modes à partir de coordonnées normalisées.

2. Le nombre de Reynolds est le rapport des échelles de temps caractéristiques inertielles et visqueuses.

$$\mathbf{x}_p = \frac{1}{N} \int_0^N \cos\left(\frac{n\pi p}{N}\right) \mathbf{r}(n, t) dn, \quad \frac{d\mathbf{x}_p}{dt} = -\frac{k_p}{\nu_p} \mathbf{x}_p + \mathbf{g}_p \quad (2.27)$$

$$\nu_0 = N\nu, \quad \nu_p = 2N\nu, \quad k_p = \frac{6k_B T \pi^2 p^2}{N b^2}, \quad \langle \mathbf{g}_{p\alpha}(t) \cdot \mathbf{g}_{q\beta}(t') \rangle = 2\delta_{p,q} \delta_{\alpha,\beta} \frac{k_B T}{\nu_p} \delta(t-t') \quad (2.28)$$

En travaillant dans la nouvelle base orthogonale, on peut montrer que :

$$\langle (\mathbf{x}_0(t) - \mathbf{x}_0(0))_\alpha \cdot (\mathbf{x}_0(t) - \mathbf{x}_0(0))_\beta \rangle = 2\delta_{\alpha,\beta} \frac{k_B T}{N\nu} t \quad (2.29)$$

$$\langle \mathbf{x}_{p\alpha}(t) \cdot \mathbf{x}_{q\beta}(0) \rangle = 2\delta_{p,q} \delta_{\alpha,\beta} \frac{k_B T}{k_p} \exp\left(-\frac{t}{\tau_p}\right), \quad \tau_p = \frac{\nu N^2 b^2}{3\pi^2 p^2 k_B T} \quad (2.30)$$

La distance bout-à-bout et le rayon de giration sont des combinaisons linéaires des \mathbf{x}_p et sont donc assujettis au temps de relaxation le plus long, τ_1 qui obéit à la loi d'échelle : $\tau_1 \propto N^2$. De même la position du centre de masse est donnée par \mathbf{x}_0 , ce qui permet d'en déduire le coefficient de diffusion du polymère :

$$\langle (\mathbf{r}_{CM}(t) - \mathbf{r}_{CM}(0))^2 \rangle = \frac{6k_B T}{N\nu} t = 6D_R t \quad (2.31)$$

L'équation précédente (2.31) traduit le théorème de fluctuation dissipation en prenant en compte $N\nu$, le coefficient de Stokes global du polymère. Le temps de relaxation peut également être vu comme le temps mis par le centre de masse pour parcourir sa longueur.

Le temps nécessaire au parcours d'une certaine distance est indépendant de la présence d'interactions entre monomères (chaîne idéale ou SAW), mais la longueur du polymère dépend des conditions du modèle. Ainsi $\tau \propto \frac{R^2}{D}$, soit $\tau \propto N^2$ dans le cas idéal ou $\tau \propto N^{1+2\nu}$ (ν , exposant de Flory) dans le cas de la marche auto-évitante .

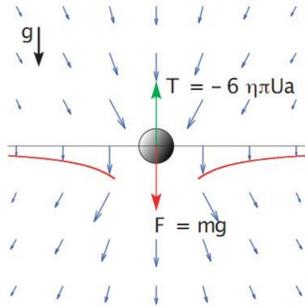


FIGURE 2.8 – Mouvement de fluide généré par une bille en chute libre. Pour chaque objet en mouvement, le fluide déplacé génère un champ de vitesse, ces champs de vitesse décroissent en l'inverse de la distance et se superposent, il y a advection des objets par le fluide. Illustration de Bloen Metzger [160].

Expérimentalement, ces résultats ne sont pas retrouvés car le modèle néglige les interactions hydrodynamiques, des interactions à longues portées entre les monomères via le solvant. La figure 2.8 illustre ce phénomène. Le modèle de Rouse complété par l'ajout d'interactions hydrodynamiques s'appelle le modèle de Zimm [161]. La compréhension de la dynamique des polymères permet de s'attaquer à l'élaboration de modèles pour la translocation.

Résultats numériques

Afin de connaître l'évolution de la taille de notre système avec le nombre de monomères nous avons laissé évoluer librement notre polymère pendant un nombre important de pas de dynamique moléculaire (jusqu'au milliard pour les chaînes les plus longues). Cela génère un nombre important de configurations du polymère à l'équilibre. Toutefois, ces configurations ne sont pas indépendantes les unes des autres.

Pour connaître l'indépendance de nos configurations, nous avons défini une fonction d'auto-corrélation, $G(H, \tau)$ qui dépend d'une observable H et du temps τ écoulé entre deux mesures de cette observable.

$$G(H, \tau) = \frac{\langle H(t + \tau)H(t) \rangle - \langle H(t) \rangle^2}{\langle H(t)^2 \rangle - \langle H(t) \rangle^2} \quad (2.32)$$

Un script en langage C a été utilisé afin de calculer la fonction d'auto-corrélation pour le rayon de giration et la distance bout-à-bout à partir des données brutes générées par LAMMPS. Dans un premier temps la moyenne et la variance de l'observable sont calculées. Ensuite, un balayage avec une fenêtre de largeur glissante est effectué avec plusieurs valeurs de τ afin de calculer la quantité $\langle H(t + \tau)H(t) \rangle$. Un fit exponentiel de la forme $\exp(-t/\tau_c)$ est alors effectué afin de déterminer un temps de corrélation. La figure 2.9 présente $G(R, \tau)$ du rayon de giration et de la distance bout-à-bout pour différentes tailles de chaîne. Une fois ces temps de corrélation définis, nous pouvons nous intéresser à leur évolution en fonction de la taille de notre polymère.

Le fit exponentiel n'est pas toujours parfait, notamment dans la zone des corrélations fortes, mais il a le mérite d'être une bonne définition du temps de corrélation car au bout de $5 \tau_c$, la corrélation entre les différentes valeurs des mesures que nous avons prises est nulle. Ce temps de corrélation est également très proche du temps pour lequel la corrélation est réduite d'un facteur $1/e$. On utilise donc ce fit exponentiel pour estimer nos temps de corrélation.

Sur la figure 2.10, nous montrons nos données tracées en échelle log-log concernant l'évolution avec la taille du polymère du temps de corrélation pour la distance bout-à-bout et le rayon de giration. Nous trouvons respectivement $\tau_c \propto N^{2.13}$ et $\tau_c \propto N^{2.19}$ pour la distance bout-à-bout et le rayon de giration. Ces valeurs sont très proches de la valeur théorique $\tau_c \propto N^{1+2\nu} \approx N^{2.18}$ (ν , exposant de Flory). Nous avons vu que nos estimations précédentes de ν_{static} étaient surévaluées à cause des effets de taille finie. En ce qui concerne les propriétés dynamiques, ces effets sont inexistantes avec un $\nu_{dynamic}$ bien plus proche de la valeur théorique.

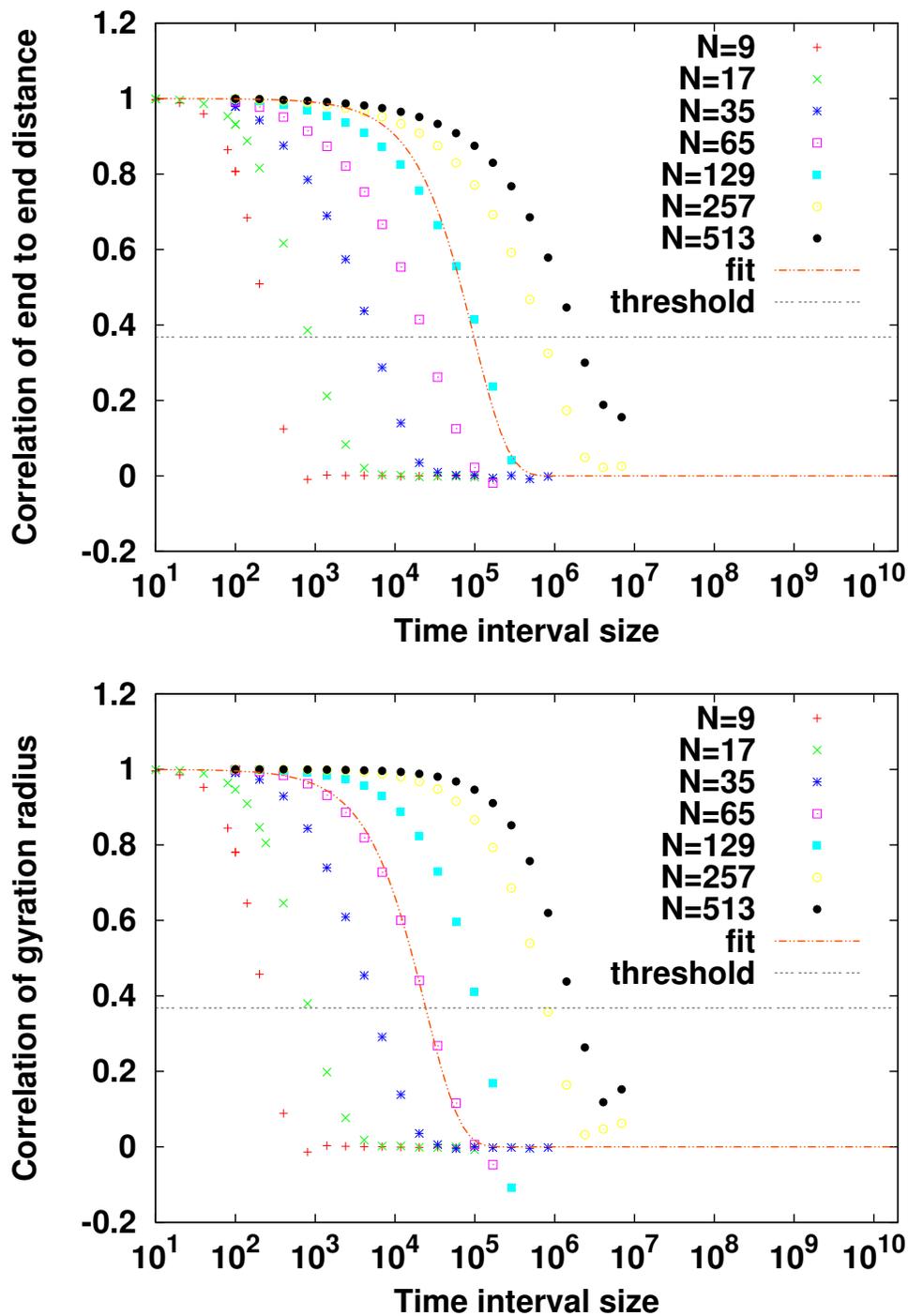


FIGURE 2.9 – Auto-corrélation associées à la distance bout-à-bout et au rayon de gyration pour différentes longueurs de chaîne du polymère structuré. Le fit exponentiel n'est pas toujours parfait, mais il donne une bonne estimation du temps de corrélation cohérente avec une valeur de seuil de $1/e$ (threshold).

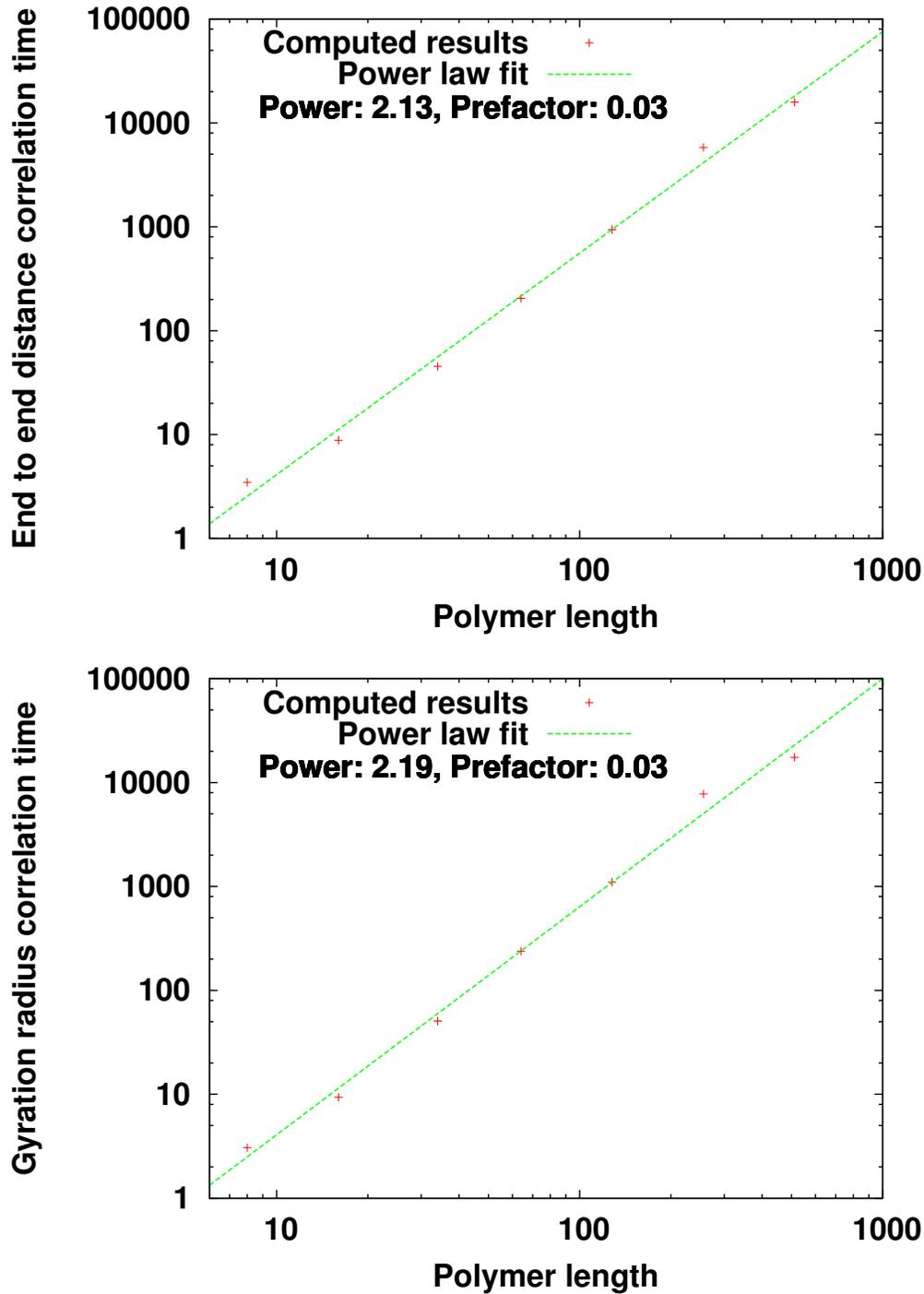


FIGURE 2.10 – En haut : évolution du temps de corrélation de la distance bout-à-bout du polymère. En bas : évolution du temps de corrélation du rayon de giration du polymère. Les valeurs numériques sont très proches de la valeur théorique $\tau_c \propto N^{1+2\nu} = N^{2.176}$. Les effets de tailles finies limitent les configurations accessibles et augmentent l'exposant de Flory statique ν_{static} , par contre ils ne contraignent pas les fluctuations et les temps nécessaires aux transitions entre configurations, on a donc $\nu_{dynamic}$ bien plus proche de la valeur théorique.

Dans l'étude de la dynamique de notre polymère, nous nous sommes également intéressés au coefficient de diffusion D et à son évolution avec la taille du polymère,

$$\langle \Delta \mathbf{r}^2(t) \rangle = \langle (\mathbf{r}_{CM}(t) - \mathbf{r}_{CM}(0))^2 \rangle = 6D_R t \quad (2.33)$$

Comme le rappelle l'équation 2.33, le coefficient de diffusion est lié au déplacement carré moyen du centre de masse. Il ne s'agit pas d'une fonction qui s'évalue à un instant t mais d'une fonction qui s'évalue sur un intervalle de temps. La fonction d'auto-corrélation que nous avons définie précédemment ne peut donc pas être utilisée ici. Nous avons alors fait varier l'intervalle de temps utilisé pour estimer D_R (voir figure 2.11). On remarque que la valeur ainsi évaluée atteint exponentiellement sa valeur réelle de plateau. Le temps caractéristique pour atteindre ce plateau ne dépend pas de la taille de notre polymère. Ce temps ne dépend en effet que d'efforts extérieurs browniens dus à la température. La figure 2.12 montre, en accord avec la théorie que D varie bien de manière inversement proportionnelle à la longueur du polymère.

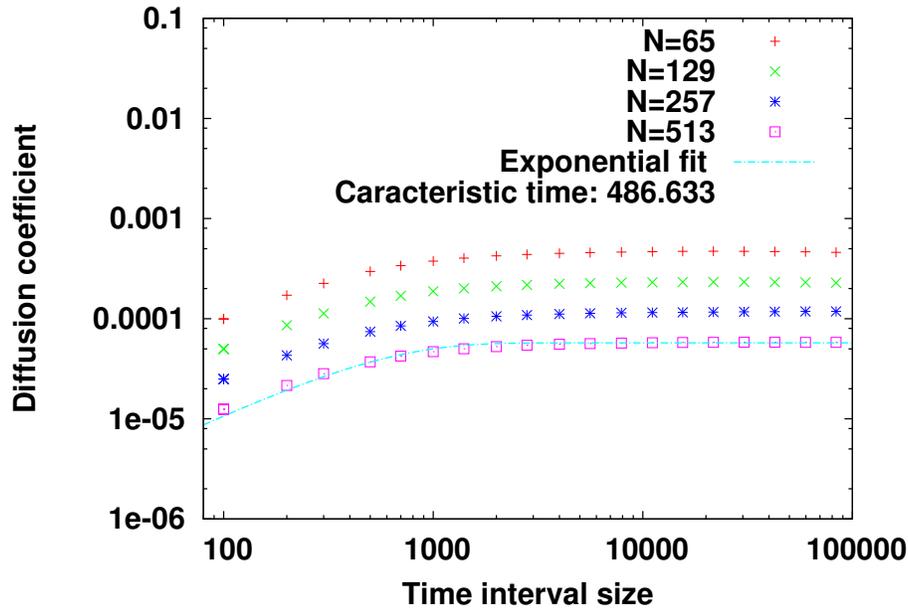


FIGURE 2.11 – Le coefficient de diffusion D_R est caractéristique de la distance au carrée moyenne parcourue par le centre de masse en un temps t : $\langle \Delta \mathbf{r}^2(t) \rangle = 6D_R \cdot t$. Nous avons évalué différentes valeurs de D à l'aide de fenêtres glissantes de tailles Δt différentes. Pour les petites fenêtres, la valeur de D est fortement sous évaluée. Nous avons remarqué qu'un fit exponentiel de type $D(1 - \exp(-t/\tau))$ fonctionne bien et donne quasiment la même valeur de τ quelque soit le nombre de monomères. D_R est une caractéristique du centre de masse, il est normal que son amplitude varie avec N car le frottement fluide total évolue avec N , et que τ reste inchangé car il résulte d'efforts extérieurs. Nous avons choisi une fenêtre de taille $5 \cdot \tau$ pour évaluer $\langle D_R(N) \rangle$.

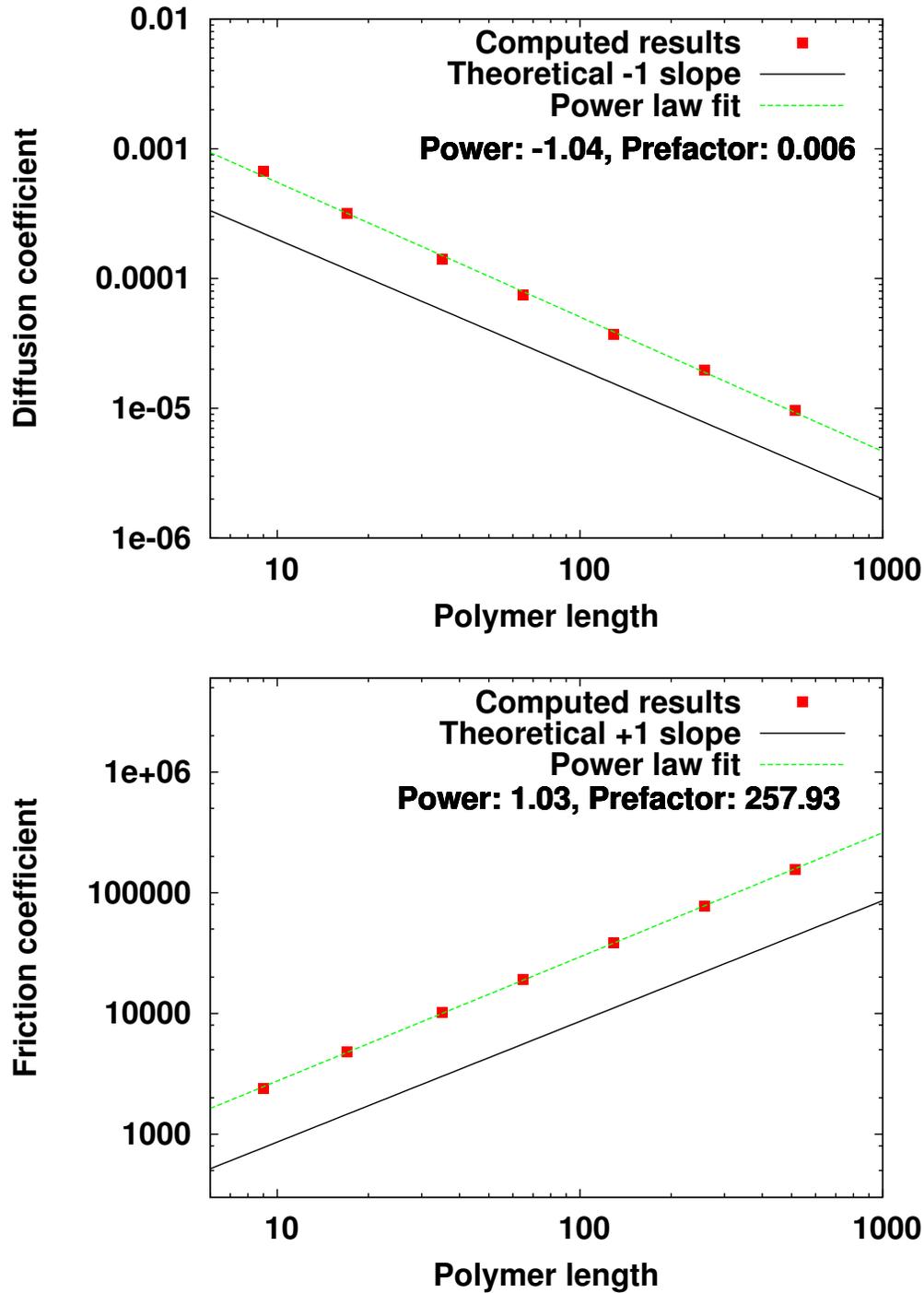


FIGURE 2.12 – En haut : Décroissance inverse du coefficient de diffusion D_R avec la taille du polymère. En bas : Evolution linéaire du coefficient de friction total avec la taille du polymère. Le produit des pré-facteurs (1.548ϵ) donne une bonne estimation de la température du système (défini à 1.5ϵ). Le théorème de fluctuation-dissipation est ainsi bel et bien vérifié.

Reste maintenant à vérifier le théorème de fluctuation dissipation. Pour cela nous avons imposé une force à une des extrémités du polymère. On observe alors un déplacement linéaire

du centre de masse (voir figure 2.13). La pente de ce déplacement est calculée pour estimer le coefficient de frottement total du polymère. L'évolution du coefficient de frottement est linéaire. Cette linéarité est attendue car le frottement total est la somme du frottement sur chaque grain. Comme l'illustre la figure 2.12, le calcul de la valeur de ce coefficient de frottement et du coefficient de diffusion sont en accord avec le théorème de fluctuation dissipation.

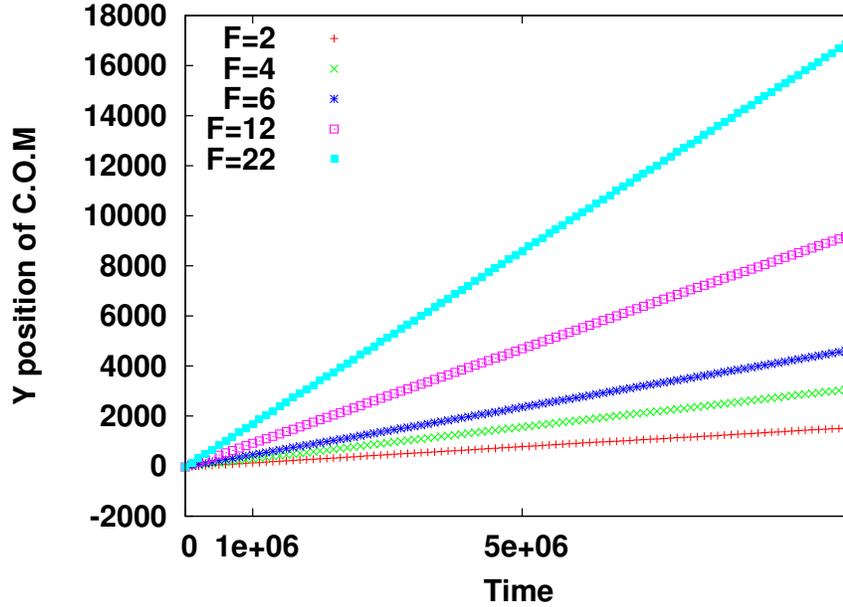


FIGURE 2.13 – Evolution de la position, le long de l'axe de traction du centre de masse pour un polymère de longueur $N=129$. Le centre de masse évolue linéairement dans l'axe de la force imposée à une extrémité du polymère. Cette évolution linéaire permet d'estimer un coefficient de frottement fluide global pour notre polymère.

2.2.3 Traction du polymère

Afin de vérifier le théorème de fluctuation dissipation, nous avons imposé une traction à notre polymère. Par la suite, au cours de nos simulations de translocation, le polymère sera également tracté à travers le pore. Il nous a donc semblé intéressant d'exploiter les données ainsi créées.

Théorie

En restant dans le cadre du modèle théorique présenté dans la partie précédente, rappelons l'équation du mouvement régissant notre polymère :

$$\frac{\partial \mathbf{r}(n, t)}{\partial t} = \frac{3k_B T}{\nu b^2} \frac{\partial^2 \mathbf{r}(n, t)}{\partial n^2} + \mathbf{g}(n, t) \quad (2.34)$$

Introduisons maintenant une force en bout de chaîne comme le suggèrent Sakaue et al. [162] :

$$\frac{\partial \mathbf{r}(n, t)}{\partial t} = \frac{3k_B T}{\nu b^2} \frac{\partial^2 \mathbf{r}(n, t)}{\partial n^2} + \mathbf{g}_n + \frac{\mathbf{F}(n, t)}{\nu} \quad (2.35)$$

$$\mathbf{F}(n, t) = 2F\delta(n) \cdot \mathbf{e}_y, \text{ tel que } \int_0^N \mathbf{F}(n, t) dn = F \cdot \mathbf{e}_y \quad (2.36)$$

Une force F est appliquée au monomère $n = 0$. Par définition, la position du centre de masse peut s'écrire :

$$\mathbf{r}_{CM}(t) = \frac{1}{N} \int_0^N \mathbf{r}(n, t) dn \quad (2.37)$$

et sa vitesse s'obtient en dérivant cette expression et en substituant l'équation 2.35 dans l'intégrale :

$$\mathbf{V} = \langle \dot{\mathbf{r}}_{CM}(t) \rangle = \frac{F \cdot \mathbf{e}_y}{N\nu} \quad (2.38)$$

Cette équation 2.38 justifie la relation linéaire dont nous parlions précédemment (voir figure 2.15).

La déformation de la chaîne peut être calculée en étudiant les modes normaux déjà définis précédemment. On peut en déduire la relation suivante :

$$\langle \mathbf{r}(n, t) - \mathbf{r}_{CM}(t) \rangle = \frac{Nb^2F}{k_B T} \left[\frac{1}{9} - \frac{1}{3} \left(\frac{n}{N} \right) + \frac{1}{6} \left(\frac{n}{N} \right)^2 \right] \quad (2.39)$$

et par conséquent pour L , l'élongation de la chaîne :

$$L = |\langle \mathbf{r}(0, t) - \mathbf{r}(N, t) \rangle| = \frac{Nb^2F}{6k_B T} \quad (2.40)$$

On peut également déterminer la propagation de la tension le long de la chaîne du polymère :

$$T(n) = -\frac{3k_B T}{\nu b^2} \left\langle \frac{\partial \mathbf{r}(n, t)}{\partial n} \right\rangle \cdot \mathbf{e}_y = F \left(1 - \frac{n}{N} \right) \quad (2.41)$$

$T(n)$ peut être reliée à la taille moyenne $\xi(n)$ du "blob" [163] formé en n (voir figure 2.14) :

$$\xi(n) \simeq \frac{3k_B T}{T(n)} \quad (2.42)$$

Bien entendu, ce modèle ne prend pas en compte l'extension maximale finie des liaisons du polymère, il n'a une certaine validité que pour les faibles forces. A fortes forces, la distance entre monomères atteint l'extension maximale en début de chaîne.

Regardons la taille de la première liaison en utilisant l'équation 2.39 :

$$|\langle \mathbf{r}(1, t) - \mathbf{r}(0, t) \rangle| = \frac{Nb^2F}{3k_B T} \left(\frac{1}{N} - \frac{1}{2N^2} \right) \xrightarrow{N \rightarrow +\infty} \frac{b^2F}{3k_B T} \quad (2.43)$$

On remarque que pour une force critique F_c , l'extension maximale b est atteinte.

$$F_c = \frac{3k_B T}{b} \quad (2.44)$$

Le modèle décrit précédemment n'est plus valable dès que F dépasse F_c . Considérons la chaîne étirée sur m segments depuis le point d'application de la force, on a alors une extension jusqu'au monomère m où la tension est égale à F_c . Pour les $N - m$ segments restants, le modèle précédent demeure pertinent. L'extension totale est alors la somme des deux segments :

$$L = mb + \frac{(N - m)b^2 F_c}{6k_B T} = mb + \frac{(N - m)b}{2} = \frac{(N + m)b}{2} \quad (2.45)$$

Il est alors possible de relier m à F_c et de déterminer L :

$$F = N\nu V = F_c + m\nu V \rightarrow m = \frac{F - F_c}{\nu V} = N \left(1 - \frac{3k_B T}{Fb} \right) \quad (2.46)$$

$$L = Nb \left(1 - \frac{3k_B T}{2Fb} \right) \quad (2.47)$$

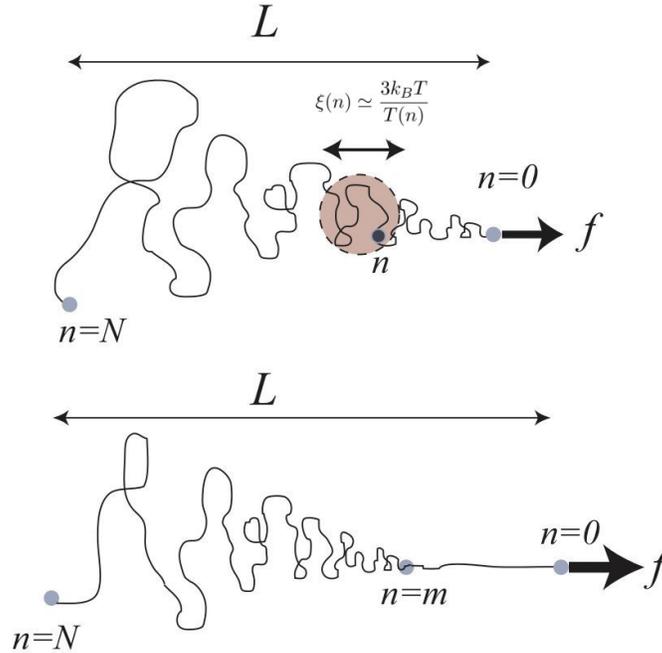


FIGURE 2.14 – Modèle simple de l'élongation d'un polymère en traction dans un solvant basé sur un polymère suivant la dynamique de Rouse proposé par Sakaue et al. [162]. En dessous d'une certaine force F_c , on observe une légère perturbation de la marche aléatoire du polymère (figure du haut). Le polymère est alors une succession de "blobs" dont la taille dépend de la tension. Lorsque la force de traction est élevée, la chaîne est étirée au maximum jusqu'à ce que la tension retombe à la valeur F_c (en bas).

Ces résultats théoriques sont valables pour un polymère idéal. Dans notre cas, avec des volumes exclus. Sakaue et al. [162] ne proposent plus de résolution analytique, mais uniquement des raisonnements basés sur des lois d'échelles à faibles forces (à fortes forces, les volumes exclus n'interviennent plus sur un polymère étiré).

Résultats numériques

Lors de l'évaluation du coefficient de friction de notre polymère, nous l'avons tracté avec une force donnée en bout de chaîne. Précédemment pendant l'évolution du polymère libre, nous avons évalué sa distance bout-à-bout en analysant les coordonnées des monomères de tête et de queue. Ces coordonnées sont maintenant exploitées dans le cas de la traction.

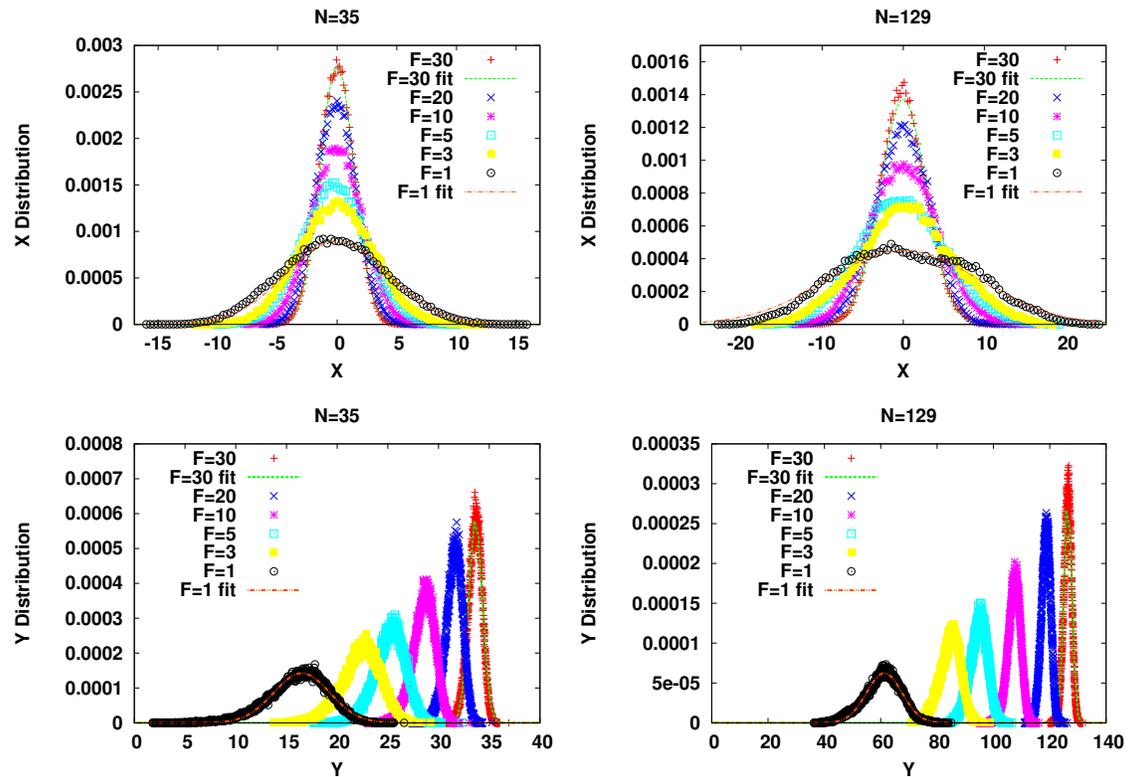


FIGURE 2.15 – Distribution des composantes perpendiculaires et parallèles à la force de traction de la distance bout-à-bout de notre polymère. Lorsque la chaîne est tractée à fortes forces (ici dans la direction y), elle s'étire. On voit comme conséquence de cet étirement que selon la coordonnée x (x queue - x tête), les effets de volumes exclus de la SAW n'interviennent plus. Les distributions perpendiculaires à la force appliquée retrouvent une distribution gaussienne. Cependant la largeur de cette distribution dépend de la force de traction ; plus on tire fort, plus la queue est rabattue vers le centre. En ce qui concerne la direction y , on constate qu'il existe une distribution également gaussienne qui est de plus en plus éloignée de la tête et de plus en plus resserrée au fur et à mesure que la force augmente.

Pour des forces faibles, on observe des distributions qui ne sont pas gaussiennes car les effets des volumes exclus sont importants sur le polymère qui peut se replier car la traction n'efface pas la diffusion. Pour des forces de traction plus élevées, le polymère est étiré, les distributions redeviennent gaussiennes comme pour un polymère idéal (voir figure 2.15).

L'élongation de notre polymère a été évaluée grâce aux moyennes de la distribution (y queue - y tête) présentées sur la figure 2.15. Cette élongation est comparée au modèle théorique simple (équations 2.40 et 2.47) proposé précédemment dans la figure 2.16. Les résultats obtenus sont satisfaisants, car il n'y a pas de paramètres ajustables, et permettent de valider notre modèle de polymère lorsqu'il est tracté.

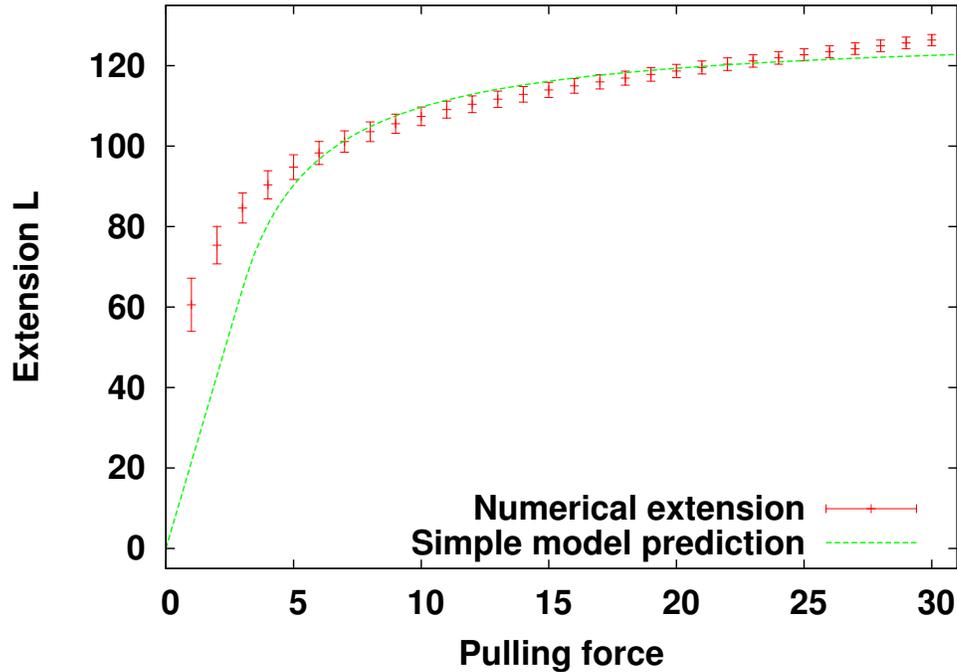


FIGURE 2.16 – Comparaison de l'extension de notre polymère de taille $N=129$ en traction avec le modèle simple proposé par Sakaue et al. [162]. A très faibles forces, on observe une déviation qui est due à la présence de volumes exclus, les grains latéraux ayant tendance à favoriser l'élongation du polymère. A fortes forces, la comparaison est plus juste, notre extension est légèrement plus élevée, ce qui peut venir de l'utilisation d'un potentiel pour les liaisons présentant une longueur d'équilibre de σ , mais une possibilité d'extension maximale (à force infinie) de 1.5σ .

Ces prédictions théoriques et résultats numériques semblent être en accord avec les images obtenues expérimentalement lors de la traction d'un ADN marqué par fluorophores [164].

Nous venons de montrer que notre modèle de polymère est consistant vis à vis de la physique statistique des polymères, nous sommes donc à présent en mesure de nous intéresser au problème de la translocation.

Chapitre 3

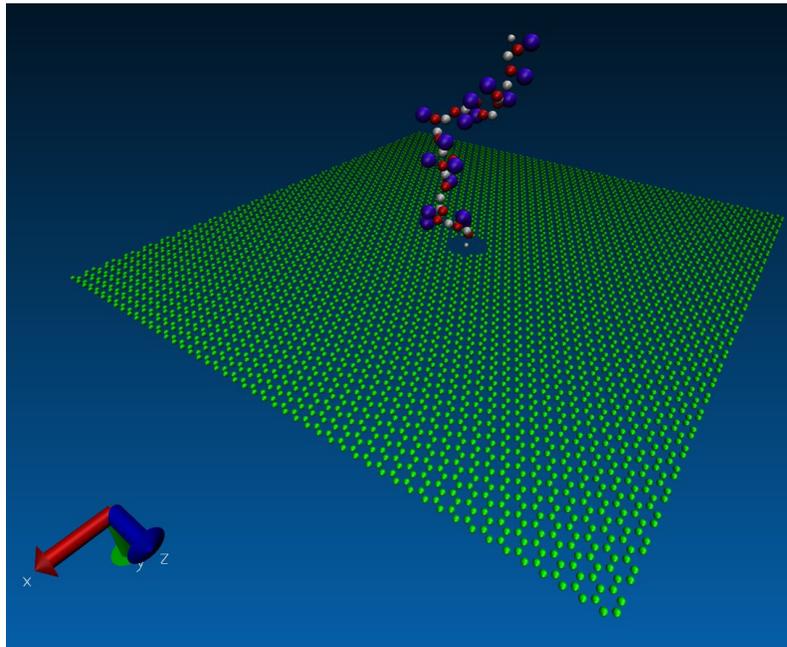
Translocation avec membrane fixe

Translocation avec membrane fixe

Dans ce chapitre, nous discutons dans un premier temps des préliminaires afin d'aborder la translocation. Après avoir défini la membrane et les conditions d'équilibration précédant la translocation, nous présentons les différentes théories de la translocation non biaisée puis de la translocation forcée et terminons sur les distributions de temps de translocation attendues. Dans un second temps, nous testons notre polymère dans le cas simple de la translocation à travers une membrane fixe. Cette deuxième partie permet de comparer polymère linéaire simple et polymère structuré ainsi que pore large et pore étroit. Nous proposons également un modèle théorique permettant d'expliquer les différentes phases de la translocation biaisée par l'application d'une force en bout de chaîne et de déterminer le temps de translocation.

Sommaire

3.1	Préparation à la translocation	65
3.1.1	Définition de la membrane	65
3.1.2	Polymère greffé et configurations initiales	65
3.2	Théories de la translocation	68
3.2.1	Théories de la translocation non biaisée	68
3.2.2	Théories de la translocation forcée	70
3.2.3	Distribution du temps de translocation	79
3.3	Résultats numériques et théoriques	79
3.3.1	Translocation du polymère simple	80
3.3.2	Théorie sur la translocation d'un polymère tiré à travers un pore	88
3.3.3	Translocation du polymère structuré, pore large	95
3.3.4	Translocation du polymère structuré, pore étroit	98



3.1 Préparation à la translocation

3.1.1 Définition de la membrane

Bien que d'autres cristaux bidimensionnels existent, le graphène reste le candidat principal pour le séquençage en utilisant des nanopores dans des membranes fines. Nous avons donc considéré un modèle de membrane proche de ce dernier. Afin de modéliser la membrane à travers laquelle notre polymère va effectuer une translocation, nous avons choisi de respecter les dimensions relatives entre le graphène et l'ADN. Un réseau hexagonal de paramètre de maille $\frac{\sigma}{2}$ a été généré (voir figure 3.1). Le plan de graphène est suffisamment étendu pour qu'avec des conditions aux limites périodiques (pour simuler un plan infini), le polymère le plus grand utilisé ne puisse jamais se retoucher lui-même, soit 5488 grains (ou atomes de carbone). Cette étendue importante implique que les atomes de notre membrane seront les atomes majoritaires.

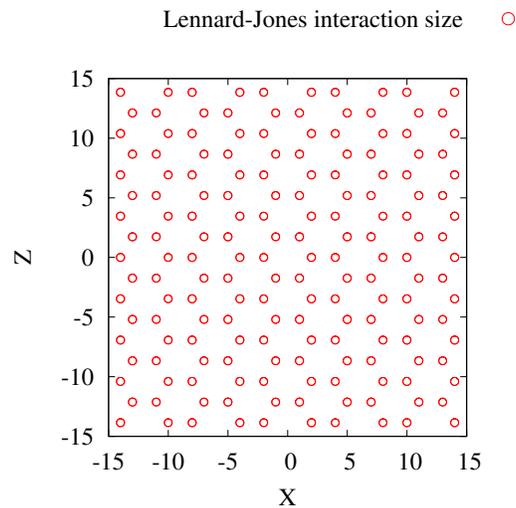


FIGURE 3.1 – Réseau hexagonal constituant la membrane

Le réseau est ensuite amputé en son centre de tous les grains situés dans un rayon fixé pour créer le pore. Dans ce chapitre, les grains de la membrane sont fixes, les équations du mouvement ne sont pas intégrées pour la membrane. La membrane fixe n'existe qu'à travers l'interaction avec le polymère par des potentiels stériques de type Lennard-Jones. Afin d'éviter que le polymère ne pénètre entre les grains de notre membrane, nous avons choisi $\sigma_{ij} = \sigma$ pour toute interaction avec un grain du squelette de la chaîne du polymère et $\sigma_{ij} = 1.25\sigma$ pour un grain latéral. Cette valeur est supérieure à l'espacement entre grains de la membrane. Physiquement, dans le cas du graphène ces tailles correspondent à la taille des orbitales atomiques de type π du graphène avec lesquelles le polymère interagit.

3.1.2 Polymère greffé et configurations initiales

Dans un premier temps, rappelons comme nous l'avons décrit dans le [chapitre 1](#) que la translocation peut se dérouler dans différents contextes. Elle peut être due uniquement aux fluctuations thermiques, on parle alors de translocation non biaisée, ou être pilotée par une force extérieure, on parle alors de translocation forcée (driven translocation). Les forces extérieures peuvent être de natures variées, on citera notamment l'utilisation de champs électriques (électro-

phorèse), de gradients de potentiels chimiques, de flux imposé sur le solvant, ou encore de l'emploi de pinces optiques ou magnétiques [71]. Nous avons choisi de nous placer dans ce dernier cas, notre polymère est donc tracté par une de ses extrémités. En effet, l'alternative plus courante d'appliquer une force au centre du pore (ce qui représente un gradient de potentiel chimique ou électrique) impose de définir une zone d'application de la force qui est clairement définie dans les modèles simples, mais qui deviendrait vite compliquée dans les cas de déformation de la membrane, comme nous l'envisagerons au [chapitre 4](#). Puisque nous souhaitons que les conditions soient comparables, nous opterons pour la traction de notre polymère en bout de chaîne.

Nous avons dans le [chapitre 1](#) parlé d'une barrière d'énergie à franchir pour effectuer la translocation d'un polymère, calculons-la. Pour cela, nous devons dans un premier temps déterminer la probabilité de distribution d'un polymère idéal greffé à une paroi. La chaîne idéale présente comme conditions aux limites, la non pénétration des monomères à travers la paroi. On note $P(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, n)$ la probabilité de trouver le n -ième monomère en position \mathbf{r} , pour $n \gg 1$, le premier monomère étant greffé en \mathbf{r}_0 . P_0 est la distribution calculée dans le [chapitre précédent](#) pour un polymère idéal libre :

$$P_0(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, n) = \left(\frac{3}{2\pi nb^2} \right)^{\frac{3}{2}} \exp \left(-\frac{3(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)^2}{2nb^2} \right) \quad (3.1)$$

A l'instar de nombreux problèmes d'électromagnétisme ou de mécanique des fluides, on utilise la méthode des images miroirs afin de déterminer $P(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, n)$. En effet, on a :

$$P(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, n) \propto P_0(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, n) - P_0(\mathbf{r}, -\mathbf{r}_0, n) \quad (3.2)$$

La membrane joue alors le rôle de miroir plan (analogie optique [165]), de conducteur (analogie électrostatique [166]) ou encore d'obstacle sur lequel rebondi un jet (source miroir en mécanique des fluides [167]).

Dans le cas idéal, la probabilité de distribution du monomère de queue est à variables séparables. En posant $\mathbf{r}_0 = \epsilon y$ avec $\epsilon \ll 1$, un développement limité au premier ordre donne :

$$P(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, n) \propto \left(\frac{3}{2\pi nb^2} \right)^{\frac{3}{2}} \left(\frac{6y\epsilon}{nb^2} \right) \exp \left(-\frac{3\mathbf{r}^2}{2nb^2} \right) \quad (3.3)$$

Cette probabilité est à variables séparables, c'est à dire qu'elle peut s'écrire comme le produit d'une fonction de x , d'une fonction de y et d'une fonction de z . Selon x et z (la membrane occupant le plan $y = 0$), la distribution reste inchangée (et donc gaussienne) par rapport au cas du polymère libre, il n'y a une influence sur les configurations interdites par la membrane que selon l'axe y . Pour le cas d'un polymère non idéal, les termes supplémentaires introduits dans P_0 ne permettent pas de séparer les variables et d'obtenir une expression analytique. Cependant l'allure de la distribution du monomère de queue reste proche du cas idéal tout en présentant des caractéristiques dues aux volumes exclus (voir [figure 3.2](#)). Afin d'aborder la translocation, nous avons dû créer des configurations indépendantes de polymères à l'équilibre, juste avant l'application d'une force. Lors de ce processus de génération, nous avons laissé le polymère évoluer librement en fixant une extrémité au centre du pore. Nous générons ainsi 1000 configurations initiales toutes séparées d'au moins dix temps de corrélation du polymère afin de garantir leur indépendance statistique.

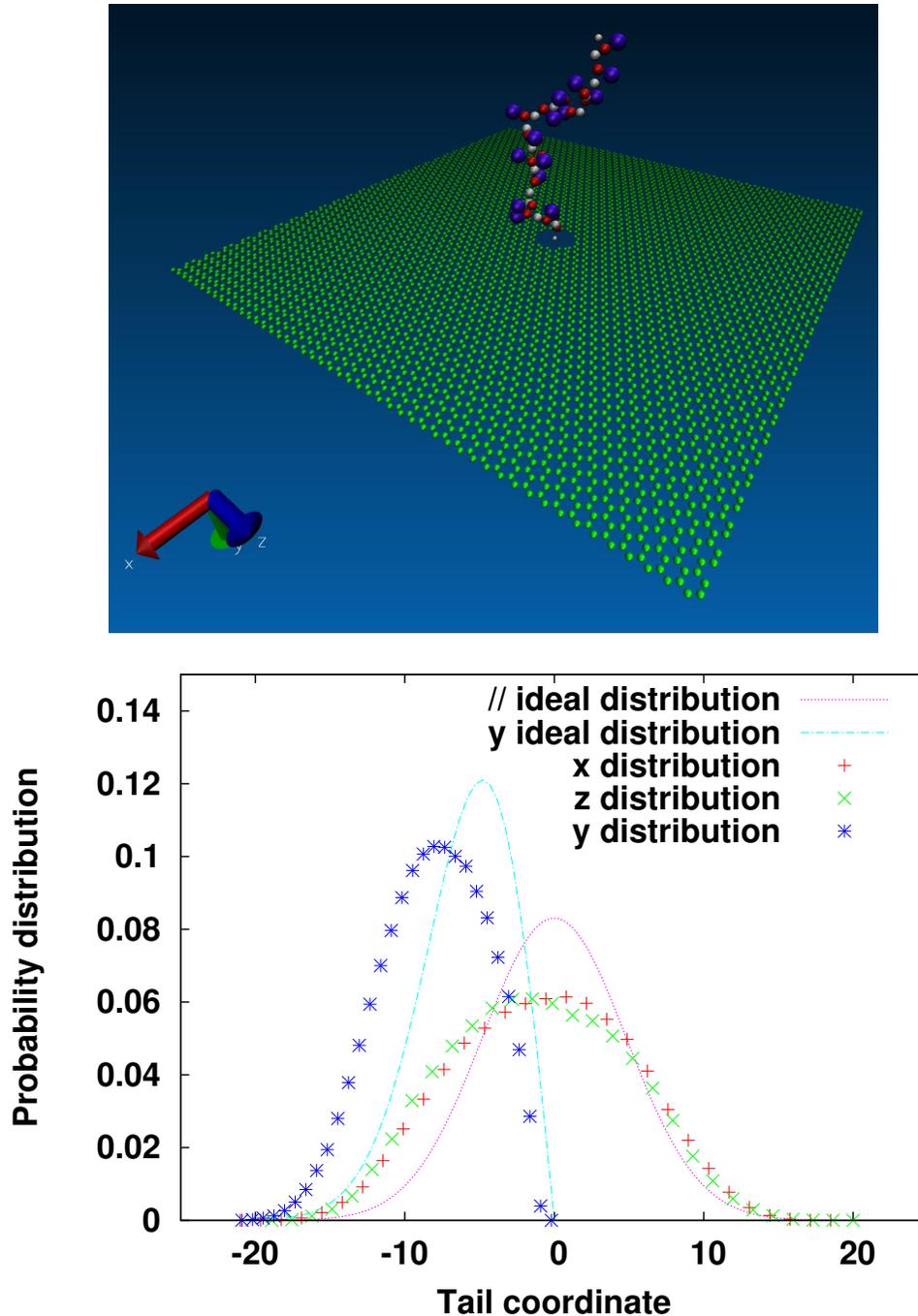


FIGURE 3.2 – En haut : Capture d’écran de la visualisation avec VMD [168, 169] d’une configuration de notre polymère structuré évoluant avec une extrémité fixée au centre du nanopore. En bas, probabilité de distribution théorique du monomère de queue pour un polymère idéal et résultats numériques pour notre polymère ($N=35$ grains latéraux). Parallèlement à la membrane, la distribution gaussienne idéale est aplatie au centre à cause de la zone d’exclusion des autres monomères (la symétrie n’est pas parfaite car la simulation est un peu trop courte). De même pour la direction perpendiculaire, le pic maximum est repoussé par la présence d’autres monomères. Dans les deux cas, l’éloignement maximal n’est pas modifié car le cas idéal correspond déjà à des chaînes étirées sans superposition de monomères.

3.2 Théories de la translocation

3.2.1 Théories de la translocation non biaisée

La probabilité de distribution du polymère accolé à une membrane permet, à partir de la fonction de partition stérique, $Z_S(n) = \int_{y>0} P(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, n) d\mathbf{r}$, de calculer l'énergie libre d'origine entropique d'un tel système. Dans la limite $n \gg 1$, le premier terme non nul du développement limité impose la loi d'échelle : $Z_S(n) \propto n^{\gamma'-1}$ (on aura un facteur $\gamma'=1/2$ pour un polymère gaussien, 0.68 pour un polymère avec volumes exclus (exposant de Flory, $\nu=0.588$) ou 1 pour une chaîne rigide). Pour un polymère idéal de N monomères en cours de translocation, lors du passage du n -ième monomère, Sung et Park [114] décrivent la valeur de l'énergie libre en prenant en compte les effets entropiques de part et d'autre de la membrane :

$$F(N, n) = -k_B T \ln (Z_S(n)Z_S(N - n)) = \frac{1}{2}k_B T \ln (n(N - n)) + cste \quad (3.4)$$

Cette barrière d'énergie à franchir au cours de la translocation peut être altérée en appliquant une différence de potentiel, chimique ou électrique, ou encore en appliquant directement une force sur la chaîne. La Figure 3.3 montre cette barrière d'énergie. Dans le cas d'un polymère non idéal avec volumes exclus, Muthukumar [115] a montré que l'équation pour un polymère idéal (3.4) était une simplification de l'équation suivante plus générale :

$$\frac{F(N, n)}{k_B T} = (1 - \gamma'_2) \ln(n) + (1 - \gamma'_1) \ln(N - n) + cste \quad (3.5)$$

avec γ'_i l'exposant caractéristique de la taille du polymère dans le milieu i ($\gamma'_i=0.5$ pour un polymère idéal ou un milieu saturé en polymère, $\gamma'_i=0.68$ pour un polymère avec volumes exclus ($\nu=0.588$) ou encore 1 pour des polymères ultra rigides ou rod-like en anglais).

Dans le cas général, $\gamma'_1=\gamma'_2$ et la translocation est biaisée par une différence de potentiel (chimique, électrique...), la relation devient alors :

$$F(N, n) = -k_B T(1 - \gamma') \ln (n(N - n)) + n\Delta\mu + cste \quad (3.6)$$

Dans notre cas, nous n'avons pas une différence d'énergie qui s'applique à la barrière entropique, mais la contribution du travail d'une force (sa transmission le long de la chaîne sera discutée avec les résultats).

Sung, Park et Muthukumar [114, 115] utilisent cette énergie pour résoudre l'équation dite de Fokker-Planck qui traite l'évolution de la probabilité d'avoir n monomères qui ont effectué la translocation :

$$\frac{\partial P(n, t)}{\partial t} = \mathcal{L}_{FP}(n)P(n, t) \quad (3.7)$$

Avec l'opérateur $\mathcal{L}_{FP}(n) = (1/b^2)(\partial/\partial n)D(n)[\exp(-F(N, n)/k_B T)](\partial/\partial n)[\exp(F(N, n)/k_B T)]$

Chuang, Kantor et Kardar [170] notèrent que cette équation, dans le cas non biaisé, peut être réduite à :

$$\frac{\partial P(n, t)}{\partial t} = \frac{\partial^2 P(n, t)}{\partial^2 n} + (1 - \gamma') \frac{\partial}{\partial n} \left(P(n, t) \frac{1 - 2n}{(1 - n)n} \right) \quad (3.8)$$

grâce aux changements de variable : $n \rightarrow nN$ et $t \rightarrow tD/N^2$

Gardons à l'esprit que ces équations sont valables dans la mesure où le polymère demeure à l'équilibre thermodynamique au cours de la translocation, hypothèse de travail qui sera remise en cause par la suite.

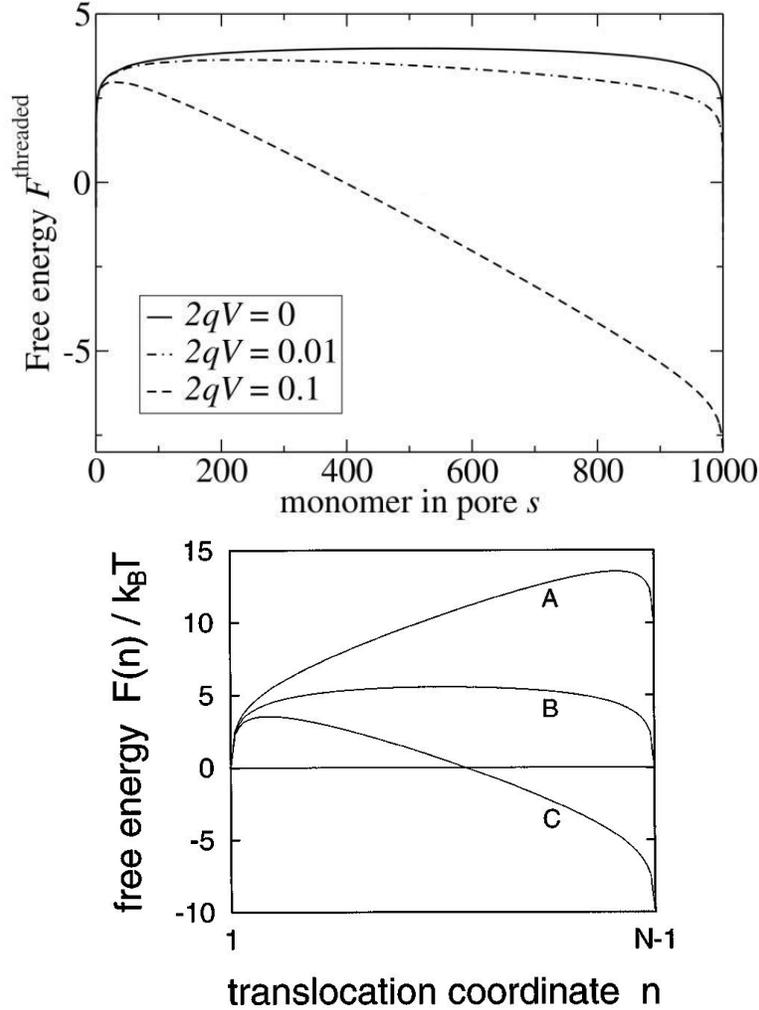


FIGURE 3.3 – Modification de la barrière entropique par une différence de potentiel électrique (en haut [126]) et de potentiel chimique (en bas [114]). A : différence de potentiel opposée à la translocation, B : différence de potentiel nulle, C : différence de potentiel favorable.

L'équation précédente (3.8) ne faisant plus apparaître N , on peut en déduire qu'il existe un paramètre α universel qui permet de décrire le temps de translocation.

$$\tau \propto N^\alpha \quad (3.9)$$

Reste à déterminer α . En utilisant des conditions aux limites appropriées (réfléchissante en 0 pour empêcher le retour du polymère et absorbante en bout de chaîne) la résolution de l'équation de Fokker-Planck donne $\tau \propto N^2/D$. Le coefficient de diffusion à utiliser reste sujet de discorde, Sung et Park [114] considèrent le coefficient de diffusion comme étant celui du polymère libre et donc inversement proportionnel à N (voir chapitre 2), ce qui leur fait prédire $\tau \propto N^3$,

Muthukumar [115] lui, considère que c'est le coefficient de diffusion du polymère au sein du pore qui est pertinent (D est donc une constante) d'où son affirmation $\tau \propto N^2$.

Cependant, ces exposants sont vite remis en question par Chuang, Kantor et Kardar [170]. Ils arguent que le temps de translocation ne peut pas être plus court que le temps de relaxation du polymère, proportionnel à $N^{1+2\nu}$ (comme nous l'avons vu au chapitre 2 avec ν , exposant de Flory dans toute cette partie théorique), qui est caractéristique d'un déplacement du polymère sur une distance de l'ordre de son rayon de giration (comme s'il n'y avait pas de membrane à franchir). Si l'exposant associé au temps de translocation est plus faible que le temps de relaxation, cela voudrait dire que la chaîne n'a pas le temps de s'équilibrer au cours de la translocation et donc qu'on ne peut pas appliquer l'équation de Fokker-Planck au système. Le phénomène de translocation est alors sous-diffusif.

Des essais de résolution ont été menés en utilisant une équation de Fokker-Planck fractionnelle [171] (qui s'applique dans un cas plus général) et permettent de trouver $\tau \propto N^{2+2\nu-\gamma'}$. Une approche suggère une translocation avec plusieurs échelles de temps représentant l'équilibration des liaisons et la diffusion, on aurait alors $\tau \propto N^{2+\nu}$. Une autre tentative d'approche théorique est à partir de l'équation de Langevin généralisée [172] et prédit $\tau \propto N^2$ pour un polymère idéal, $\tau \propto N^{2+\nu}$ dans le cas de Rouse et $\tau \propto N^{1+2\nu}$ dans le cas de Zimm (avec interactions hydrodynamiques). Il est intéressant de noter que Luo et al. [130] trouvent une évolution de $\alpha = 1 + 2\nu$ à $\alpha = 1$ lorsque la longueur du pore augmente.

Les simulations numériques effectuées n'apportent pas de consensus et estiment des exposants compris entre 2.2 et 2.6, suggérant une forte dépendance aux conditions de simulation et une possibilité d'existence de différents régimes en fonction de l'importance de la friction. En effet une transition entre les deux exposants $1 + 2\nu$ et $2 + \nu$ a été reportée [173]. Le lecteur intéressé pourra trouver un tableau récapitulatif des valeurs de α obtenues lors de la translocation non biaisée dans l'article de revue de Palyulin, Ala-Nissila et Metzler [174].

3.2.2 Théories de la translocation forcée

La question de la translocation non biaisée qui ne fait pas consensus n'a pas empêché la communauté scientifique d'aborder le cas de l'introduction d'une force pour faciliter le phénomène. Il vient naturellement à l'esprit que la contribution d'une force appliquée vers le côté trans va favoriser la translocation. On s'attend donc à pouvoir décrire le temps de translocation de la manière suivante, toujours avec un paramètre α caractéristique du nombre de monomères et un nouvel exposant critique δ pour la force :

$$\tau \propto N^\alpha / f^\delta \quad (3.10)$$

Il est évident que l'amplitude de la force va influencer sur la valeur des exposants critiques α et δ . Dans le cas d'une force extrêmement faible, on s'attend à se retrouver dans le cas précédent de la translocation non biaisée avec α compris entre 2.2 et 2.6. En ce qui concerne l'autre extrême, une force très importante, la translocation est entièrement régie par la force (il n'y a plus la moindre influence de la température) et on attend $\tau \propto 1/f$. La plupart des études théoriques et numériques se concentrent sur le cas de l'application de la force au sein du pore. Le cas du polymère tracté est plus rarement abordé.

Dans le cas général, l'hypothèse de quasi-équilibre utilisée pour résoudre analytiquement le cas de la translocation non biaisée est encore moins pertinente avec l'ajout d'une force. Il est par

contre toujours possible de définir une limite inférieure à la valeur de α . En effet si on considère le cas de l'application d'une force en l'absence de membrane, la translocation est effectuée quand le polymère a franchi une membrane virtuelle, il a donc été déplacé sur une distance de l'ordre de son rayon de giration. Or avec la friction, la vitesse moyenne du centre de masse s'écrit : $v \propto f/N$, d'où $\tau \propto N^{1+\nu}/f$. On envisage donc $\alpha = 1 + \nu$ comme limite inférieure correspondant à un pore très large [129].

Dans le cas d'une force appliquée au sein du pore, cet exposant a été tantôt confirmé tantôt infirmé. Une transition entre exposants allant de $\alpha = 2\nu$ à $\alpha = 1 + \nu$ a vite été observée dans des modèles à deux dimensions [140, 130, 175]. Pour les simulations à 3 dimensions, Luo et al. [145] suggèrent de distinguer la translocation lente donnant une valeur de α proche de $1 + \nu$ trouvée par certains auteurs [129, 176], de la translocation rapide donnant une valeur de α plus faible $\alpha \approx 1.4$ [143, 142, 177] (ce qui va à l'encontre de la limite inférieure proposée). Pour de faibles forces, une équation de Fokker-Planck fractionnelle en prenant en compte des effets de mémoire à longue portée [178] et un coefficient $\alpha = 1 + 2\nu - \gamma' = 1.56$ (proche $1 + \nu = 1.59$) est proposé par Dubbeldam et al. [132]. En utilisant la théorie de la réponse linéaire avec effets de mémoire, Vocks et al. [179] s'opposèrent aux explications de Dubbeldam et al. en proposant $\alpha = \frac{1+2\nu}{1+\nu} = 1.37$. Luo et al. [145] ont donc permis, comme l'illustre la figure 3.4 de distinguer deux régimes d'application différents pour ces approches avec un phénomène fortement hors équilibre à fortes forces.

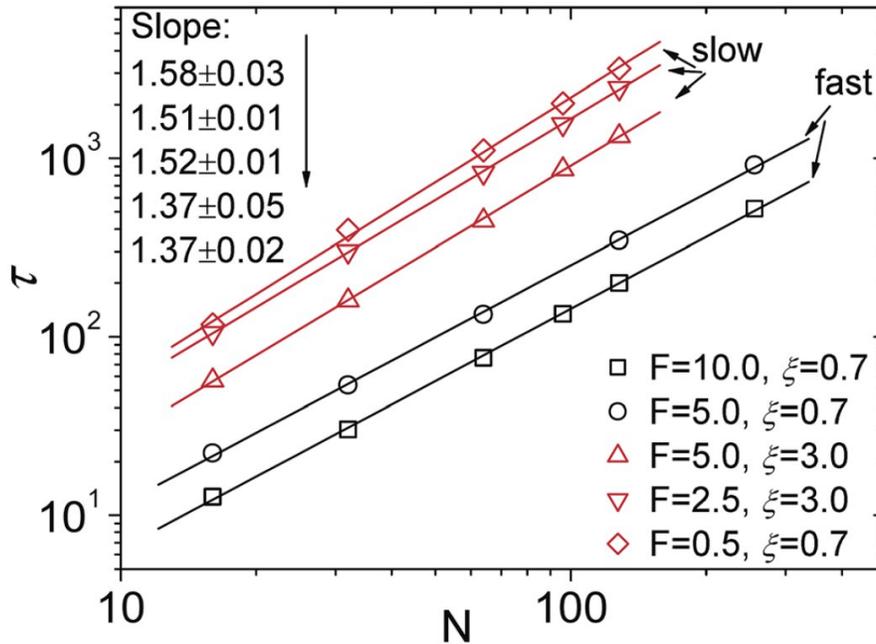


FIGURE 3.4 – Régimes proposés par Luo et al. de translocations rapides et lentes dépendants de la friction [145].

Pour la valeur de δ , à force modérée, la valeur 1 ($\tau \propto 1/f$) semble faire consensus. En revanche, à fortes forces certains auteurs trouvent un exposant modifié : $\tau \propto 1/f^{0.8}$ pour Luo et al. [145] ou encore $\tau \propto 1/f^{0.95}$ pour Ikonen et al. [180].

Un tableau (3.1) résumé des différentes valeurs obtenues pour α et δ permet d'y voir un peu plus clairs dans les résultats et théories très variés.

Valeur de α	Valeur de δ	Méthode	Auteur et référence
1	-	3D MC	Chern [181]
1	-	Théorie	Lubensky [182]
1	-	Expérience	Meller [183]
1	1	3D BD	Tian [139]
1.65 ± 0.08	-	3D MC	Milchev [128]
$1+\nu$, 2 (traction)	1	Théorie, 2D MC	Kantor [129]
$1+\nu$	-	Théorie	Matsuyama [184]
1.6	-	3D MC	Tsuchiya [131]
1.46 ± 0.01 (courts)	-	2D FB	Luo [185]
1.72 ± 0.06 (longs)	-	2D FB	Luo [185]
1.50 ± 0.01 (courts)	-	2D LD	Huopaniemi [140]
1.69 ± 0.04 (longs)	-	2D LD	Huopaniemi [140]
1.40 (courts)	-	Expérience	Wanunu [83]
2.28 (longs)	-	Expérience	Wanunu [83]
$1+2\nu - \gamma'$	1	3D MC	Dubbeldam [132]
≈ 1.9 (traction)	0.94 ± 0.01	2D LD, Théorie	Huopaniemi [141]
$\frac{1+2\nu}{1+\nu} \approx 1.37$	1	2D,3D Théorie MC	Panja, Vocks [173, 179]
1.27	-	Expérience	Storm [81]
1.42 ± 0.01	-	3D MD	Luo [142]
1.36 ± 0.01	-	3D LD	Bhattacharya [143]
1.36 ± 0.03	-	3D LD	Fyta [144]
$1+\nu$ (lente)	1	3D LD	Luo [145]
1.37 ± 0.02 (rapide)	0.79 ± 0.02	3D LD	Luo [145]
$1+\nu$	1	Théorie	Saito [186]
$1+\nu$ (lent)	0.9-1 fortes forces	Théorie	Ikonen [146]
$1+\nu$ (lent)	0.9-0.95 fortes forces	3D LD et BD	Ikonen [146]

TABLE 3.1 – Valeurs des exposants critiques α et δ trouvées dans la littérature avec différentes méthodes. Courts ou longs fait référence à la taille du polymère. Abréviations : MC : Monte-Carlo, FB : Monte-Carlo prenant en compte la méthode des liaisons fluctuantes (Fluctuating Bond method), LD : Langevin Dynamics, MD : Molecular Dynamics, BD : Brownian Dynamics.

En ce qui concerne la compréhension physique du phénomène, dans une série de papiers, Sakaue et al. [177, 187, 188, 186, 162] affirment que lorsqu'une force est appliquée sur le polymère, elle n'est pas ressentie directement dans tout le polymère. Il y a alors un front de propagation de la tension. Pour la translocation forcée, avec force au sein du pore, ils distinguent quatre régimes (voir figure 3.5).

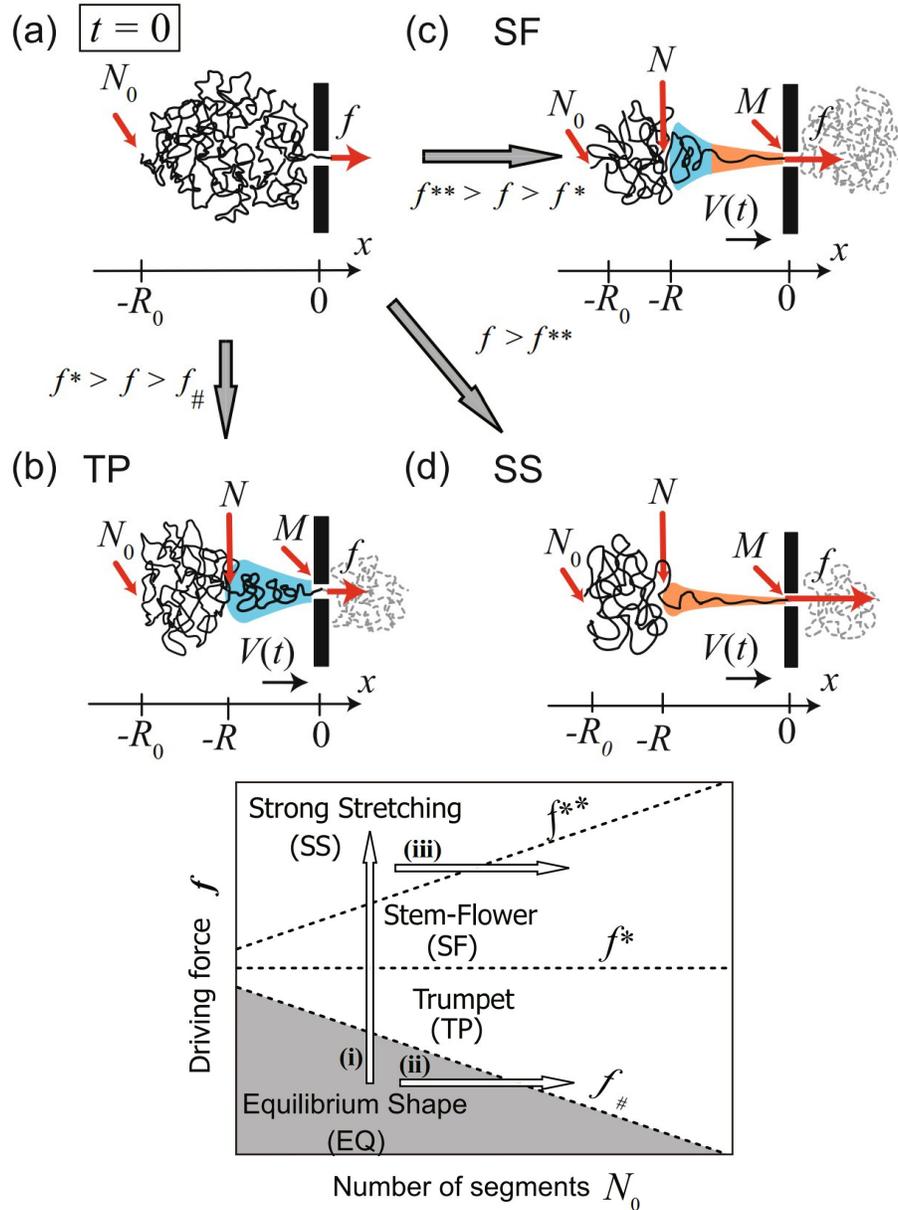


FIGURE 3.5 – Régimes proposés par Sakaue [188]. (a) Régime d'équilibre (EQ) lors des translocation très lentes. (b) Régime trompette (TP) : propagation de la tension le long de blob jusqu'au front où le polymère est à l'équilibre. (c) Régime Tige-fleur (SF : Stem-Flower) : Une partie du polymère sous tension est étirée. (d) Régime d'étirement fort (SS : Super-Stretched) : La totalité du polymère qui ressent la tension est étirée. La frontière entre les régimes (EQ) et (TP) $F_{\#}$ décroît en $N^{-\nu}$. La valeur F^* entre les régimes (TP) et (SF) correspond à F_c que nous avons défini au chapitre précédent. La frontière entre (SF) et (SS), F^{**} , évolue elle en N^{ν} .

Pour une force très faible (régime avec α compris entre $2 + \nu$ et $1 + 2\nu$), le polymère est toujours à l'équilibre et la translocation est lente, Il n'y a pas propagation de la tension le long de la chaîne car les fluctuations thermiques dominent. Pour une force qui augmente, mais qui ne dépasse pas la valeur F_c définie au chapitre 2 on observe un régime en trompette (TP sur la figure 3.5). Le polymère présente alors des blobs de tensions jusqu'au front de propagation de la tension qui sépare les blobs de la partie toujours à l'équilibre. Ensuite apparaît le régime tige fleur (SF sur la figure 3.5). Pour une force supérieure à F_c , une partie du polymère est en extension comme dans le chapitre 2, jusqu'à ce que la tension retombe à F_c (partie tige), puis on observe un schéma similaire au régime trompette (partie fleur composée des blobs et de la partie à l'équilibre). A forces très importantes, s'installe le régime d'étirement fort (SS sur la figure 3.5). Le polymère est composé d'une partie étirée jusqu'au front de propagation et d'une partie à l'équilibre qui n'a pas encore ressenti la force. Sakaue et al.[188] trouvent alors dans les 3 régimes (TP), (SF) et (SS), $\alpha = 1 + \nu$ et des valeurs de δ définies pour chaque régime. Ce modèle est alors utilisé et corrigé par plusieurs travaux [189, 190, 191, 192].

La continuation la plus pertinente de ces travaux provient de Ikonen et al. , qui ont construit la théorie de la propagation de la tension-dynamique brownienne (Brownian Dynamics-Tension Propagation theory ou BDTP) [146, 180, 193]. Leur théorie est basée sur la combinaison de la dynamique brownienne appliquée à la coordonnée de réaction (le nombre de monomères ayant effectué la translocation) avec une description explicite de la propagation du front de tension dans la chaîne qui génère un terme de mémoire dépendant du temps. Cette théorie prédit que $\alpha = 1 + \nu$ dans les trois régimes (TP, SF et SS) lorsque N tend vers l'infini. En ce qui concerne l'exposant lié à la force, un passage de $\delta \approx 0.9$ à $\delta = 1$ pour les fortes forces est prédit [193].

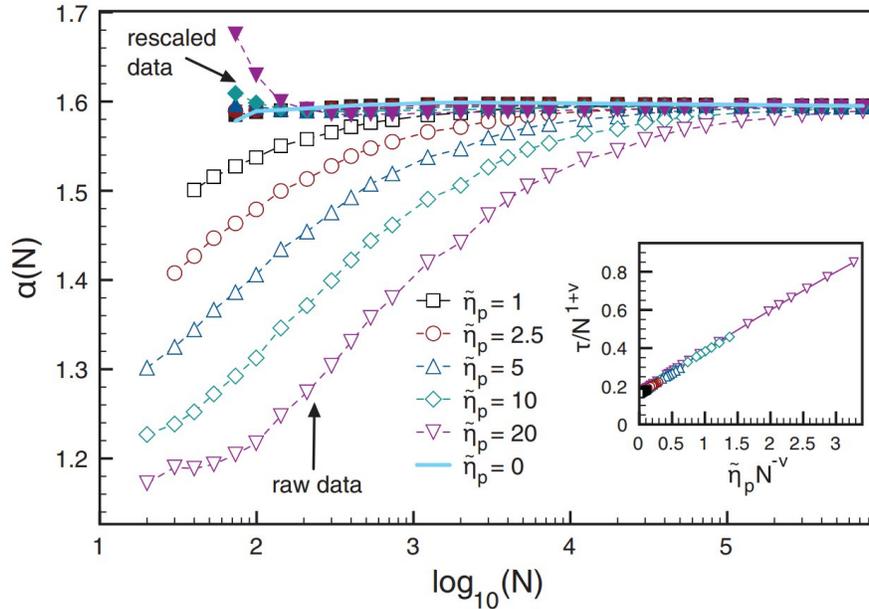


FIGURE 3.6 – Evolution du paramètre α en fonction de la friction prévue par la théorie BDTP [193]. Lorsque N tend vers l'infini, la limite est $\alpha = 1 + \nu$. Les simulations numériques usuelles trouvant des valeurs inférieures n'utilisent pas des valeurs de N suffisamment élevées.

L'aspect le plus intéressant de cette théorie est qu'elle permet d'expliquer la large disparité des valeurs de α trouvées dans la littérature. En effet, le terme correctif lié à la propagation de

la tension est assez grand et linéaire en N , ce qui explique que même pour des valeurs aussi élevée que 10^5 , α soit sous évalué (voir figure 3.6). Ce terme correctif est physiquement en partie du à la phase dite de rétractation de la queue du polymère (voir figure 3.7). Dans leur article de revue, Palyulin, Ala-Nissila et Metzler [174] présentent un tableau de comparaison entre cette théorie et des simulations numériques de plusieurs références.

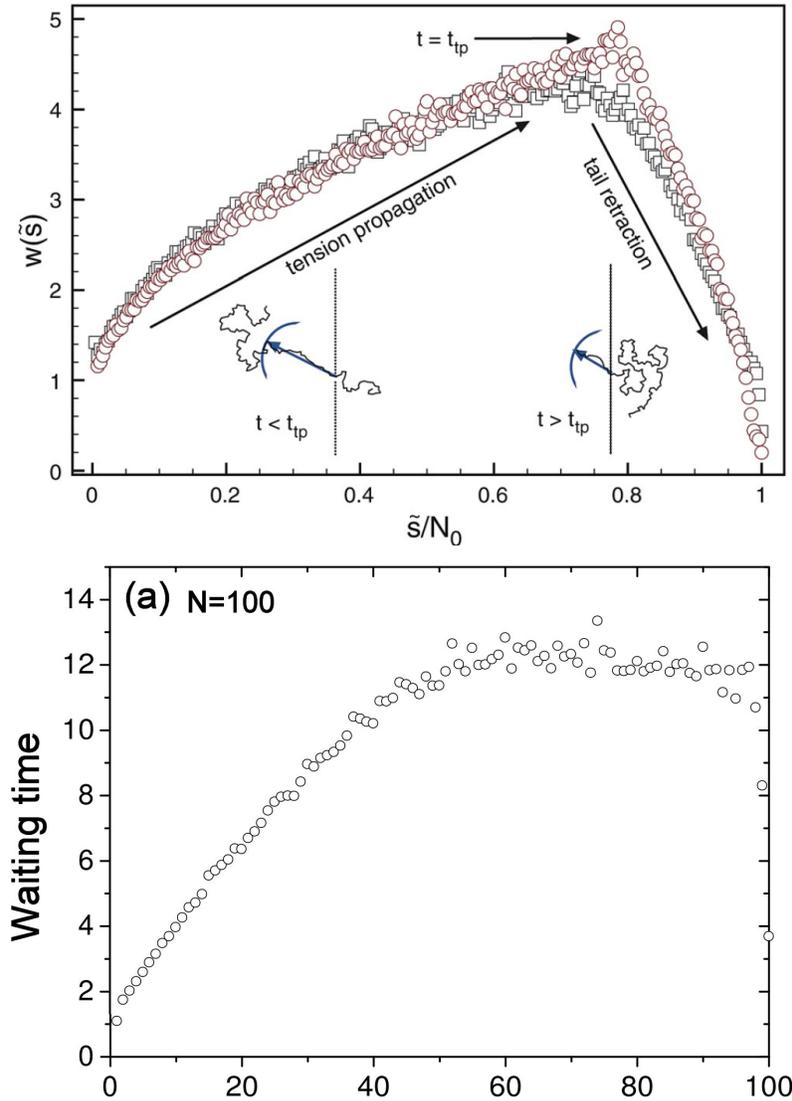


FIGURE 3.7 – Temps d’attente des monomères et rétractation de la queue du polymère en fin de translocation. Le temps d’attente d’un monomère est le temps moyen qu’il passe au sein du pore au cours de la translocation. Haut : cas d’une force exercée au sein du pore [180]. La rupture de la pente correspond à la période de rétractation de la queue du polymère, la tension s’est entièrement propagée au bout du polymère dont la translocation s’accélère. Bas : cas d’un polymère tiré [141]. La rupture de pente se fait avec un plateau dans la seconde partie.

Cependant, leur prévision $\delta = 1$ pour les fortes forces semble ne pas être vérifiée dans les simulations de dynamiques moléculaires [180]. Certains auteurs avancent une explication liée à l’encombrement du pore du côté trans [174], d’autres privilégient une influence d’une friction

trop forte et/ou de liens trop faibles dans les simulations de dynamique moléculaire [180]. Pour la translocation forcée par une force située au sein du pore, la théorie BDTP est aujourd’hui celle qui semble la plus robuste.

En ce qui concerne le cas du polymère tiré par une de ses extrémités, les travaux sont beaucoup moins nombreux [129, 194, 141, 195]. Pourtant, l’évolution du temps d’attente des monomères présenté dans la figure 3.7 (le temps d’attente d’un monomère est le temps moyen qu’il passe au sein du pore au cours de la translocation) ou la distribution du polymère au cours de la translocation présentée dans la figure 3.8, montrent que les deux façons de forcer la translocation ne sont pas équivalentes.

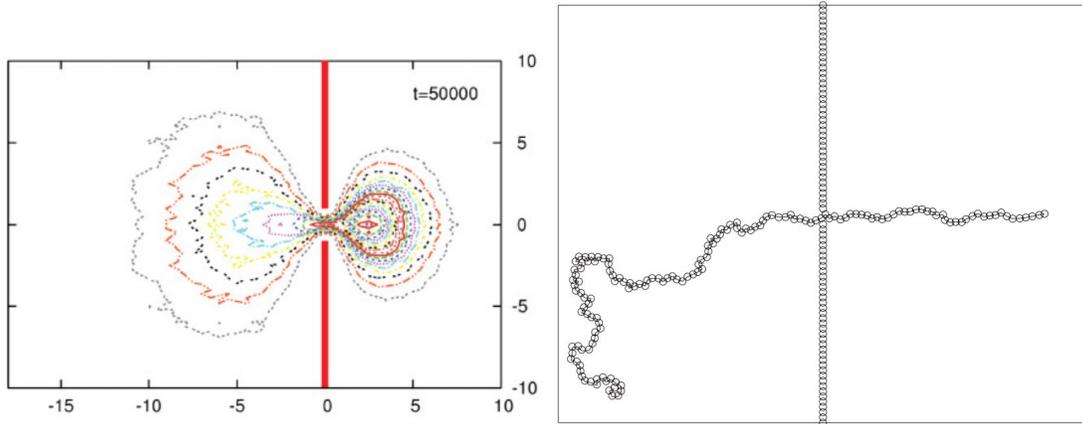


FIGURE 3.8 – Différences entre force dans le pore et force en bout de chaîne. A gauche : Contours de distribution de type champignon du côté trans qui peut être encombré lorsque la force est générée au sein du pore [192]. A droite : Configuration typique lorsque la force est exercée à une extrémité du polymère, la partie du polymère du côté trans est étirée et ne crée pas d’encombrement [141].

Kantor et Kardar les premiers étudièrent le cas d’un polymère tracté par une extrémité [129]. Ils prédirent $\tau \propto N^2/F^{2-\frac{1}{\nu}}$ pour un polymère idéal tracté à force faible (ce qui correspond à $F < F_c$, définie précédemment). Ces valeurs $\alpha = 2$ et $\delta = 2 - \frac{1}{\nu}$ sont des valeurs limites obtenues par analyse d’échelles. Dans le cas d’une absence de membrane, le temps de translocation du polymère correspond à la distance à parcourir divisée par la vitesse moyenne. La vitesse moyenne est $V \propto F/N$. Pour la distance à parcourir, ils considèrent que le polymère est formé par loi d’échelle d’une succession de blobs comprenant $N_B \propto (k_B T/bF)^{-\nu}$ monomères de taille $R_B \propto bN_B^\nu \propto k_B T/F$, il y a un nombre de blobs successifs $N/N_B \propto N(Fb/k_B T)^{1/\nu}$. La distance à parcourir est $L \propto R_B(N/N_B) \propto bN(Fb/k_B T)^{\frac{1}{\nu}-1}$. On peut alors déduire $\tau \propto \frac{L}{V} \propto N^2/F^{2-\frac{1}{\nu}}$. Nous remettons en cause cette vision avec les travaux de Sakaue [162] vus au chapitre précédent qui réfutent l’image de blobs successifs de taille similaire au profit de blobs de taille croissante ; l’élongation L est alors proportionnelle à NF . On a donc plutôt $\tau \propto \frac{L}{V} \propto N^2/F^2$. Cette remarque ne modifie pas la valeur limite de α prévue, de plus la forme trompette ainsi envisagée est incompatible avec le passage au sein du pore qui va limiter la taille des blobs.

Kantor et Kardar avancent alors que la même valeur de α est attendue dans le cas du modèle de Rouse. Cette affirmation se base sur l’argument suivant : la chaîne est étirée du côté trans (elle ne subie alors aucune influence de volume exclu) et c’est entièrement ce côté qui va piloter

la translocation. Ils vérifient alors leurs prédictions par simulation de type Monte-Carlo à 2 dimensions. Pour le polymère idéal, ils trouvent $\alpha = 1.936 \pm 0.001$, valeur en augmentation avec la longueur de la chaîne (les effets de tailles finis réduisent la valeur de α) et confirment une loi asymptotique de $\alpha = 2$. Dans le cas d'un polymère de Rouse, ils trouvent $\alpha = 1.875 \pm 0.005$, également en augmentation et avancent donc un comportement asymptotique de $\alpha = 2$. En ce qui concerne la valeur de δ , la figure 3.9 montre un comportement asymptotique qui se rapproche de $1/f$.

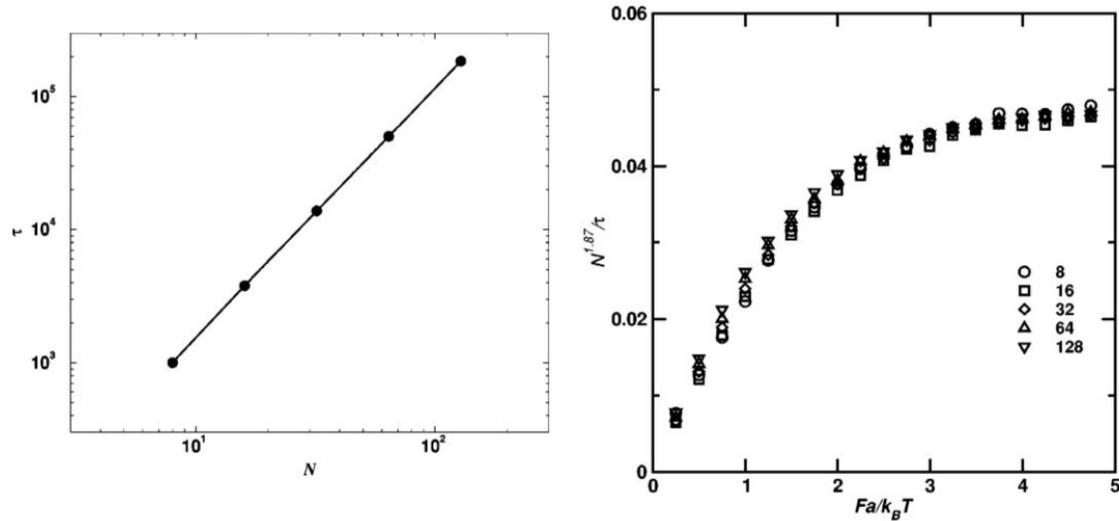


FIGURE 3.9 – À fortes forces, Kantor et Kardar [129] trouvent $\alpha = 1.875$ et $\delta = 1$. À gauche : estimation de α . À droite : graphe réajusté dont le plateau à haute force montre que $\delta = 1$.

Ces valeurs sont confirmées par Huopaniemi et al. [141], ainsi que par Panja et Barkema pour la valeur à fortes forces [195]. Ces derniers contestent cependant la valeur à faibles forces qui revient au cas de la translocation non biaisée (notons que ce papier est antérieur à d'autres travaux qu'ils ont réalisé dont nous avons parlé précédemment et qui reportaient une transition entre exposants $1 + 2\nu$ et $2 + \nu$ dans le cas de la translocation non biaisée [173]).

Dans leurs travaux, Huopaniemi et al. [141] analysent également le cas de la translocation à travers un pore infiniment large. Malgré le fait que l'article ne détaille pas comment ce pore infiniment large est implémenté (S'agit-il d'une translocation sans membrane ? Les configurations initiales sont générées contre une membrane puis celle-ci disparaît lors de la phase de translocation ? Utilisent-ils un pore très grand devant le rayon de giration du polymère ? Quid de l'hypothèse d'un seul monomère au sein du pore à tout instant ?), il est intéressant de remarquer qu'ils trouvent un régime unique pour leur pore standard et trois régimes différents pour le pore infiniment large (voir figure 3.10).

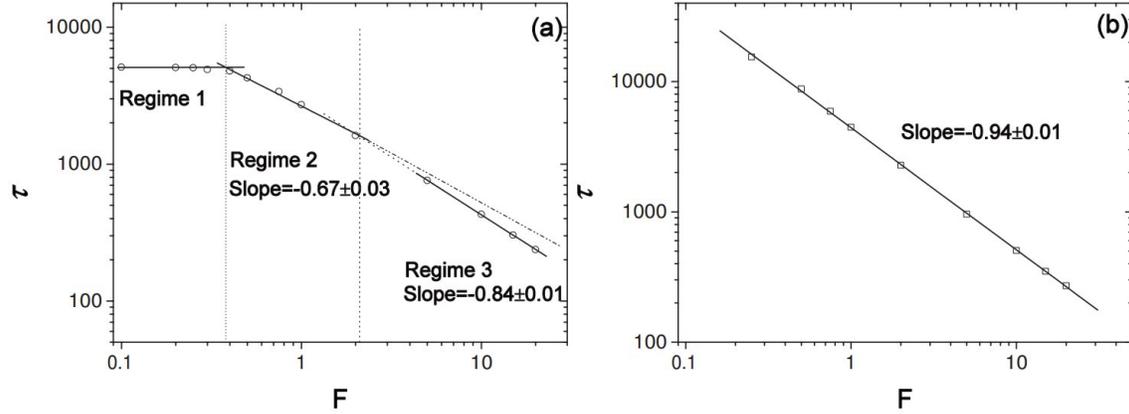


FIGURE 3.10 – Translocation forcée en tirant le polymère par une de ses extrémités [141]. (a) : translocation à travers un pore infiniment large, trois régimes sont observables. A faibles forces, la force n’influence pas le temps de translocation, on est alors proche du cas non biaisé. A forces intermédiaires, δ augmente pour correspondre à $2/3$, valeur anticipée par la loi d’échelles conduisant à $\delta = 2 - \frac{1}{\nu}$ pour ces simulations à deux dimensions. A fortes forces δ augmente encore pour se rapprocher de 1. (b) : Translocation à travers un pore non infiniment large. Un seul régime demeure avec δ proche de 1.

Tâchons de comparer les trois régimes observés dans le cas du polymère tiré par une extrémité aux quatre du cas de la translocation biaisée par une différence de potentiel. A notre connaissance, aucun travaux ne porte sur le cas du polymère tracté en prenant en compte le modèle de Sakaue et al. ou la théorie BDTP. Le premier régime correspond dans les deux cas à une force faible et a un phénomène proche de la translocation non biaisée. Les régimes (TP) et (SF) (voir figure 3.5) présentés dans le cas de la translocation forcée par différence de potentiel ne sont plus pertinents dans le cas du polymère tiré. En effet la forme de la trompette est incompatible avec le passage à travers le pore. Lorsque le diamètre du col de la trompette est comparable à celui du pore, le mouvement est ralenti et le polymère s’étire du côté trans. On se retrouve alors avec la forme d’un des trois régimes (TP), (SF) ou (SS) du côté trans, avec pour taille de blob maximale des régimes (TP) et (SF), le diamètre du pore. A très fortes forces, on a l’équivalent du régime (SS) avec un front de propagation de la tension situé soit au niveau du pore, soit qui remonte du côté cis.

Ces exposants sont également corroborés à forte forces dans un cas presque similaire, celui de la désorption de polymères [196]. En effet le cas d’un polymère attaché à une surface dont on tire une extrémité peut être vu comme le même problème avec une composante d’affinité avec le support d’absorption qui fait office de barrière énergétique à franchir. L’analogie est proche du cas d’un pore étroit ou il faudrait une force seuil pour amorcer la translocation. En ce qui concerne les exposants du cas de la translocation biaisée par une différence de potentiel, une analogie peut être faite avec l’ouverture et la fermeture d’épingles ou de la double hélice dans l’ADN ou l’ARN [197].

3.2.3 Distribution du temps de translocation

Dans leurs travaux sur la translocation, Daniel Y Ling et Xinsheng Sean Ling [198] proposent d'étudier la distribution des temps de translocation en considérant la translocation comme un phénomène de diffusion biaisée unidimensionnelle. Ils considèrent le pore suffisamment fin comparé à la longueur du polymère pour être considéré comme un marcheur qui se déplace le long de ce dernier. Ils peuvent donc lui appliquer l'équation de Fokker-Planck :

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P(x, t)}{\partial^2 x} - v \frac{\partial P(x, t)}{\partial x} \quad (3.11)$$

Avec $P(x, t)$ la probabilité pour le pore d'être à la coordonnée x le long du polymère à l'instant t , D le coefficient de diffusion et v la vitesse du marcheur. Ils utilisent pour conditions aux limites, le premier monomère au sein du pore à $t = 0$ et une absorption lorsque le pore atteint L l'extrémité du polymère, il n'y a pas de retour possible :

$$P(x, 0) = \delta(x), \quad P(L, t) = 0 \quad (3.12)$$

La solution de l'équation différentielle est :

$$P(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \left(e^{-(x-vt)^2/4Dt} - e^{(vL/D)} e^{-(x-2L-vt)^2/4Dt} \right) \quad (3.13)$$

La distribution du temps de translocation est la distribution du temps de premier passage :

$$F_1(t) = -\frac{d}{dt} \int_{-\infty}^L P(x, t) dx \quad (3.14)$$

$$F_1(t) = \frac{L}{\sqrt{4\pi Dt^3}} e^{-(L-vt)^2/4Dt} \quad (3.15)$$

Avec l'équation 3.15 ils arrivent à reproduire des résultats expérimentaux dans certaines conditions où la vitesse du marcheur peut être aisément reliée aux conditions expérimentales, les hypothèses D et v constants valables. Nous nous servirons de cette équation pour analyser les distributions de nos temps de translocation.

3.3 Résultats numériques et théoriques

Nous avons étudié trois cas différents dans le cadre de notre travail sur une membrane fixe. Dans un premier temps, la translocation d'un polymère non structuré à travers un pore suffisamment large pour limiter les frottements est expérimentée. Nous avons retiré 24 grains du centre de la membrane pour former le nanopore. Puis nous avons testé notre polymère structuré, également dans un pore suffisamment large, il a alors fallu retirer 54 grains. Pour terminer nous avons investigué l'effet d'un nanopore étroit sur la translocation du polymère structuré en retournant à un pore constitué par le retrait de 24 grains. Les deux pores utilisés sont présentés sur la figure 3.11.

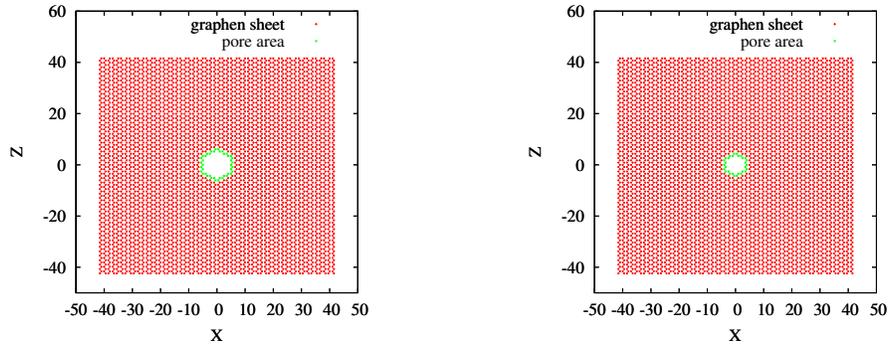


FIGURE 3.11 – Les deux nanopores utilisés. A gauche : Pore large pour la translocation de polymères structurés. A droite : Pore étroit pour la translocation de polymères structurés et large pour des polymères simples linéaires. Un zoom sur les pores et la taille relative des grains du polymère en cours de translocation seront fournis par la suite pour chaque expérience.

3.3.1 Translocation du polymère simple

Afin d’avoir une base de comparaison, nous avons étudié le cas du polymère linéaire simple dont nous avons étudié la translocation à travers un nanopore relativement large (voir figure 3.12). Cette base nous servira aussi bien de vérification par rapport à la littérature existante que d’étalon pour notre polymère structuré.

Large pore representation for linear polymer

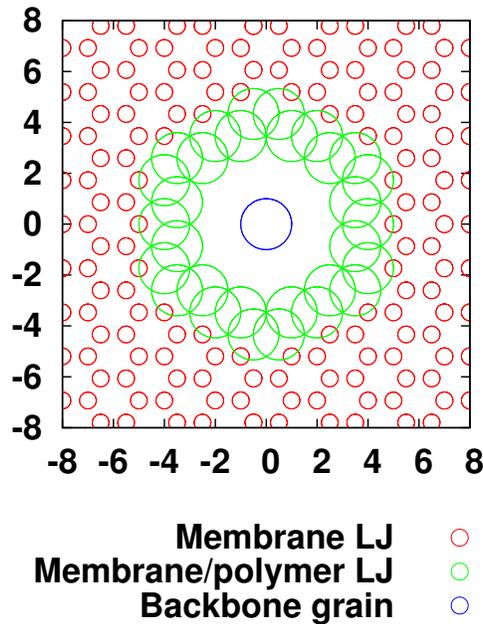


FIGURE 3.12 – Pore large utilisé pour la translocation de notre polymère linéaire simple. Les tailles des différents grains sont respectées avec les grains de la membrane en rouge, ceux du pore (dont la taille représente celle des interactions avec le polymère) en vert et ceux du polymère en bleu.

Les grains de la membrane interagissent avec le polymère avec des potentiels de Lennard-Jones tel que $\sigma_{mp} = 1$ soit supérieur au pas du réseau. Nous sommes alors sûrs que le polymère ne peut pas pénétrer la membrane ailleurs qu’au sein du pore.

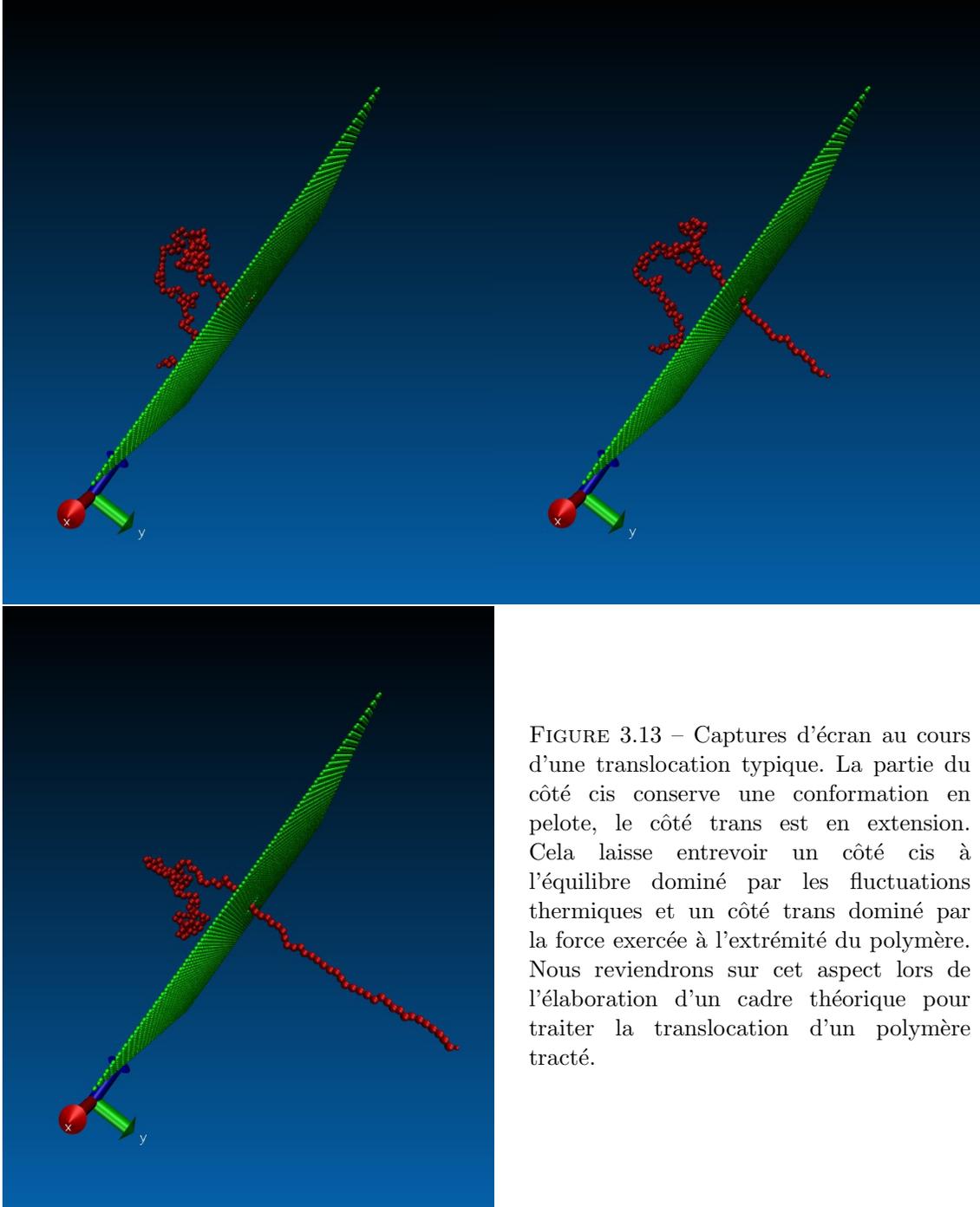


FIGURE 3.13 – Captures d’écran au cours d’une translocation typique. La partie du côté cis conserve une conformation en pelote, le côté trans est en extension. Cela laisse entrevoir un côté cis à l’équilibre dominé par les fluctuations thermiques et un côté trans dominé par la force exercée à l’extrémité du polymère. Nous reviendrons sur cet aspect lors de l’élaboration d’un cadre théorique pour traiter la translocation d’un polymère tracté.

Après avoir généré les 1000 configurations d’équilibre, nous tentons d’effectuer 1000 translocations sur une plage de valeurs de force comprises entre 0.1 et 100 unité de Lennard Jones. Nous avons étudié 3 polymères de taille 16, 32 et 64 grains, un quatrième de 128 grains est partiellement étudié afin d’estimer des valeurs de α sur plus de trois points et près d’un ordre de grandeur.

Une translocation typique est montrée sur la figure 3.13 et la figure 3.14 présente les résultats que nous avons obtenus.

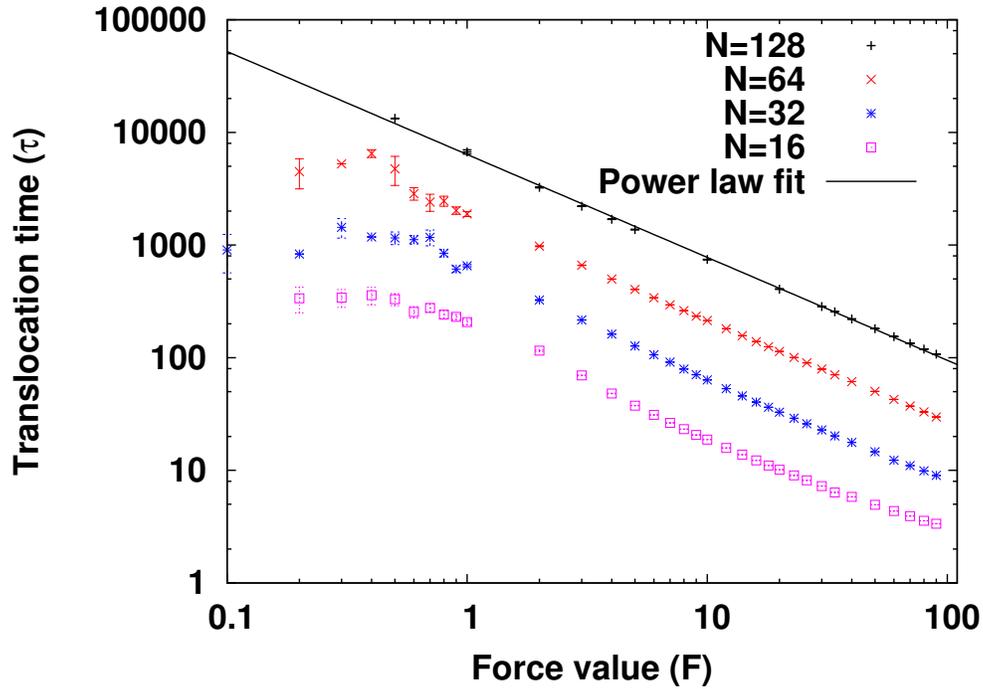


FIGURE 3.14 – Temps de translocation moyen du polymère en fonction de la force de traction exercée. A faibles forces, un plateau semble indiquer que nous nous situons dans le régime proche de la translocation non biaisée. Lorsque la force est plus importante, la valeur moyenne du temps de translocation décroît d’une manière qui semble proportionnelle à l’inverse de la force exercée.

On peut clairement distinguer un plateau à faibles forces et une rupture de pente suivie de la décroissance du temps de translocation lorsque la force augmente. A l’aide de ces données brutes, tâchons d’estimer les valeurs de α et δ . Pour $F < 1$ nous sommes sur le plateau et nous estimons $\alpha = 2.01 \pm 0.05$ pour $F = 0.5$. Pour $F > 1$, notre estimation est $\alpha = 1.77 \pm 0.03$ pour $F = 8$ et $\alpha = 1.84 \pm 0.01$ pour $F = 30$. La figure 3.15 présente les valeurs de α trouvées dans ces deux régimes. Ces résultats sont inférieurs aux valeurs théoriques prévues car nous avons des polymères relativement courts.

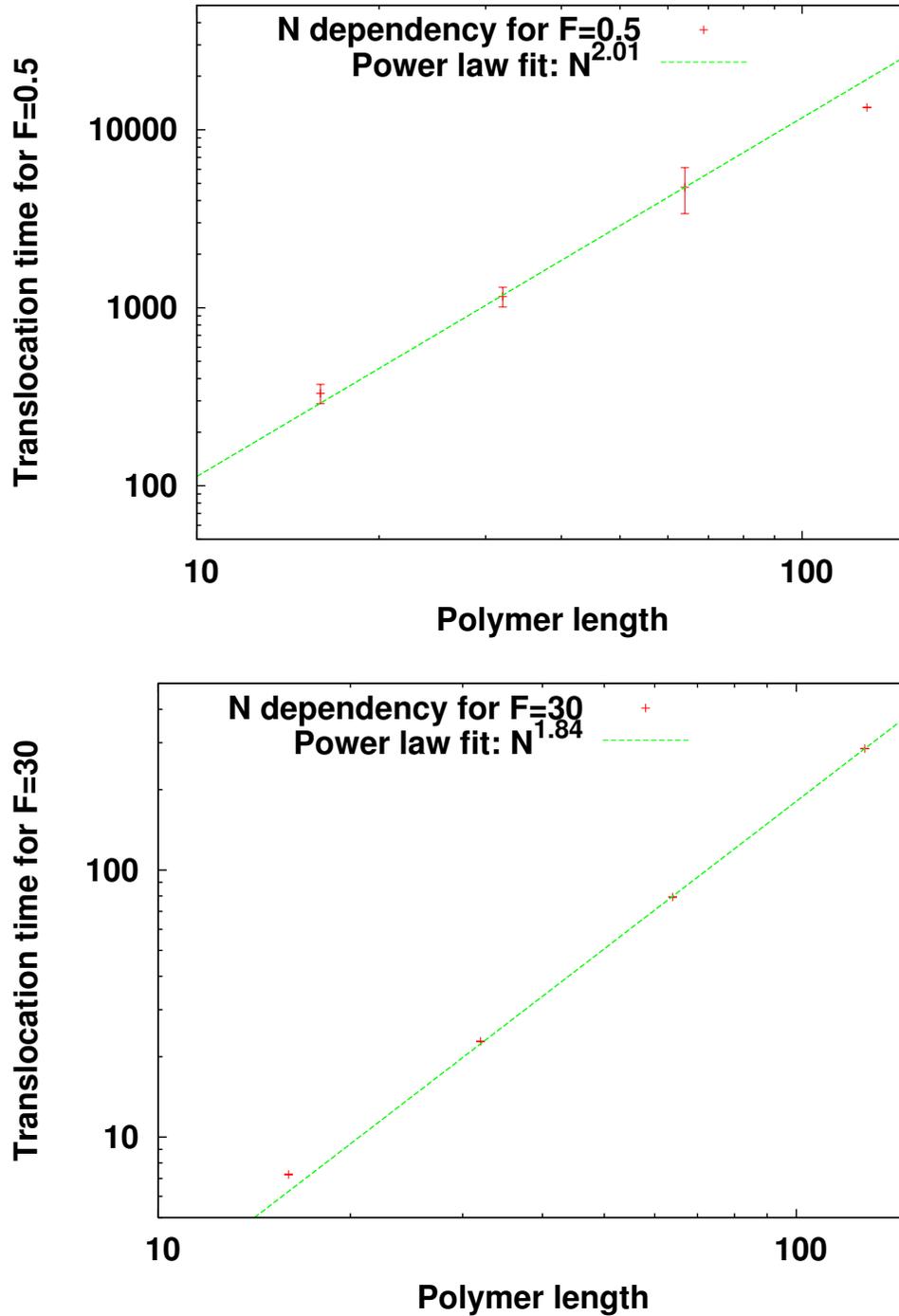


FIGURE 3.15 – Evolution du temps de translocation moyen avec N . En haut, pour de faibles forces, nous estimons $\alpha = 2.01 \pm 0.05$ (la valeur pour $N=128$ étant réalisée sur une translocation unique, elle n'a pas été prise en compte dans le calcul de α), pour une valeur théorique attendue $\alpha = 1 + 2\nu \approx 2.18$ pour une translocation non biaisée. En bas, pour une forte force, $\alpha = 1.84 \pm 0.01$, pour une valeur théorique attendue de 2 (les barres d'erreur de l'ordre de la taille des symboles). Nos valeurs de α sont sous estimées à cause d'effets de taille finie car nos polymères sont courts.

Afin de visualiser les différents régimes, nous avons retracé les temps de translocation de manière réajustée. Connaissant α dans le régime décroissant et en s'attendant à une valeur de δ proche de 1, nous avons retracé $\tau \cdot F/N^\alpha$ (avec $\alpha = 1.78$) en fonction de la force réduite ($Fb/k_B T$). Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 3.16.

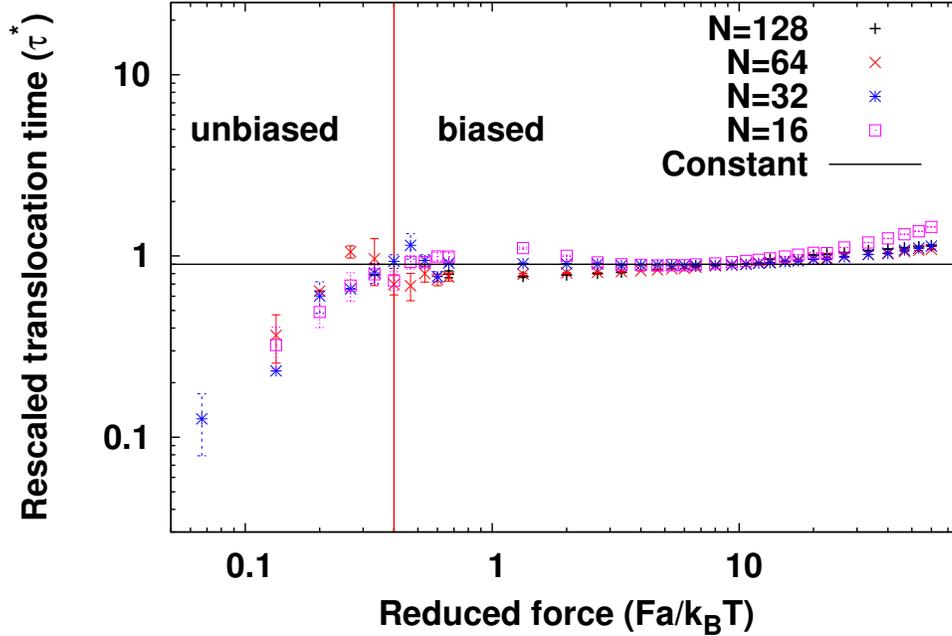


FIGURE 3.16 – Temps de translocation réajusté en fonction de la force exercée. La force réduite correspond à la division de l'échelle d'énergie donnée par la force par celle donnée par la température. On observe clairement une rupture de pente qui traduit le changement de régime entre translocation non biaisée et translocation forcée. Lorsque la force est intermédiaire, $\delta = 1$, comme attendu, cependant à fortes forces, on observe une diminution de δ , avec $\tau \propto F^{-0.82}$.

Ce réajustement des temps de translocation permet d'observer, à fortes forces, une diminution de δ qui sature à 0.82. Nous avons vu que dans la littérature, ce comportement apparaît aussi bien dans le cas de la translocation forcée par différence de potentiel que dans le cas de la force de traction à une extrémité. Cette situation semble éliminer l'explication avancée concernant un effet d'encombrement dû au polymère du côté trans [174]. Nous nous proposons de tester l'hypothèse de liaisons et/ou friction du solvant trop faible/forte [180].

Nous nous sommes placés dans un cas simple, déterministe, aisément soluble numériquement. Le polymère est placé perpendiculairement à la membrane avec le premier monomère au milieu du pore. une température nulle lui est imposée et nous faisons varier ν , le coefficient de frottement des grains avec le solvant ainsi que k , la constante de raideur associée aux liaisons entre grains. Les résultats que nous obtenons, présentés dans le tableau ci-dessous, permettent d'accréditer l'hypothèse de liaisons et/ou friction trop faible/forte.

Valeur de ν	Valeur de k	Valeur de δ
0.1	30	0.989 ± 0.007
0.33	-	0.972 ± 0.004
1	-	0.884 ± 0.05
3	-	0.62 ± 0.02
10	-	0.51 ± 0.02
30	-	0.478 ± 0.02
1	3	0.85 ± 0.02
1	300	0.90 ± 0.02

TABLE 3.2 – Valeurs de δ trouvées à fortes forces pour différents paramètres de friction ν et de force de liaison k en supprimant le bruit thermique. Simulations déterministes réalisées sur un polymère composé de 16 grains alignés à l'équilibre perpendiculairement à la membrane, le premier grain sur lequel s'applique la force est situé au centre du pore. Ces valeurs permettent d'expliquer les valeurs de δ inférieures à 1 à fortes forces.

Cette hypothèse semble validée, dans le cas où il n'y a pas de température. Elle semble donc très probable dans le cas normal d'une température du polymère $T_P = 1.5$, $\nu = 1$ et $k = 30$, pour lequel nous trouvons un exposant 0.82 légèrement inférieur au 0.88 de cette étude.

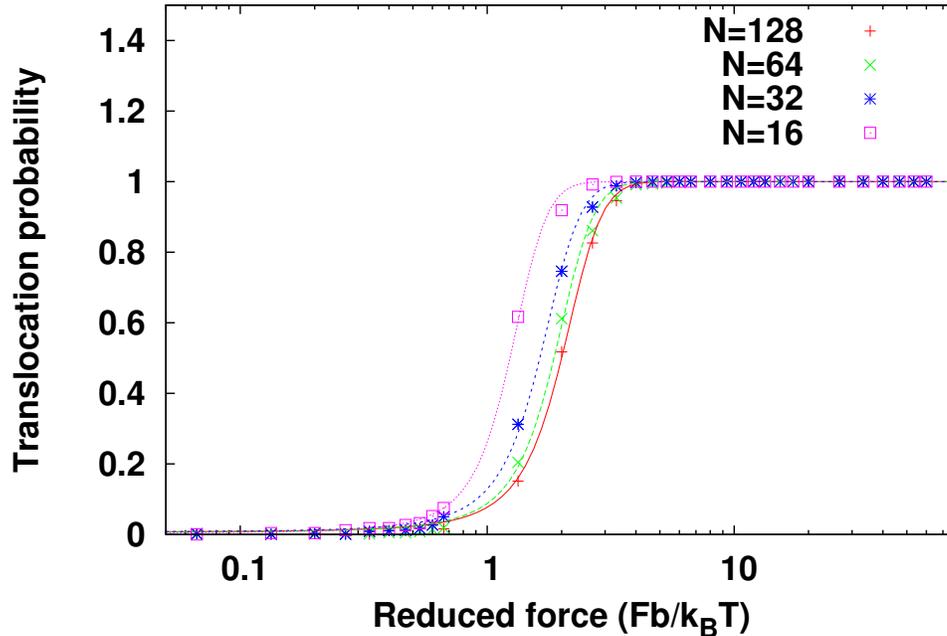


FIGURE 3.17 – Probabilité de translocation du polymère linéaire simple côté trans. Plus le polymère est long, plus il va falloir une force importante pour effectuer la translocation avec succès. Les valeurs des forces seuils sont estimées à 1.85, 2.45, 2.80 et 3.00 et les largeurs de transitions valent 0.34, 0.50, 0.55 et 0.60 pour N valant 16, 32, 64 et 128 respectivement.

Regardons maintenant l'autre extrémité de la plage de forces appliquées. Dans le cas des

forces très faibles, beaucoup de translocations sont avortées du fait de la sortie côté cis à cause de fluctuations thermiques importantes. On a une probabilité de translocation qui est liée à la force appliquée et à la taille du polymère, comme le montre la figure 3.17.

Nous avons analysé nos données avec une fonction de type :

$$P(F) = \frac{1}{(1 + \exp(-\frac{F-F_0}{\Delta F}))} \quad (3.16)$$

F_0 étant la force nécessaire pour obtenir une probabilité de translocation de 1/2 et ΔF la largeur de la transition. Nous n'avons pas trouvé de loi particulière suivie par ces deux paramètres. Une étude de leur variations avec la température pourrait être utile mais s'avère très coûteuse numériquement.

Intéressons nous maintenant à la distribution de nos temps de translocation. En nous plaçant sur la plage donnant $\delta = 1$, nous pouvons faire l'hypothèse que la vitesse moyenne de la translocation est proportionnelle à la force appliquée en bout de chaîne. Nous avons analysé nos distributions de temps de translocation avec l'équation 3.15 présentée dans la partie précédente. Des exemples de distributions sont présentés sur la figure 3.18.

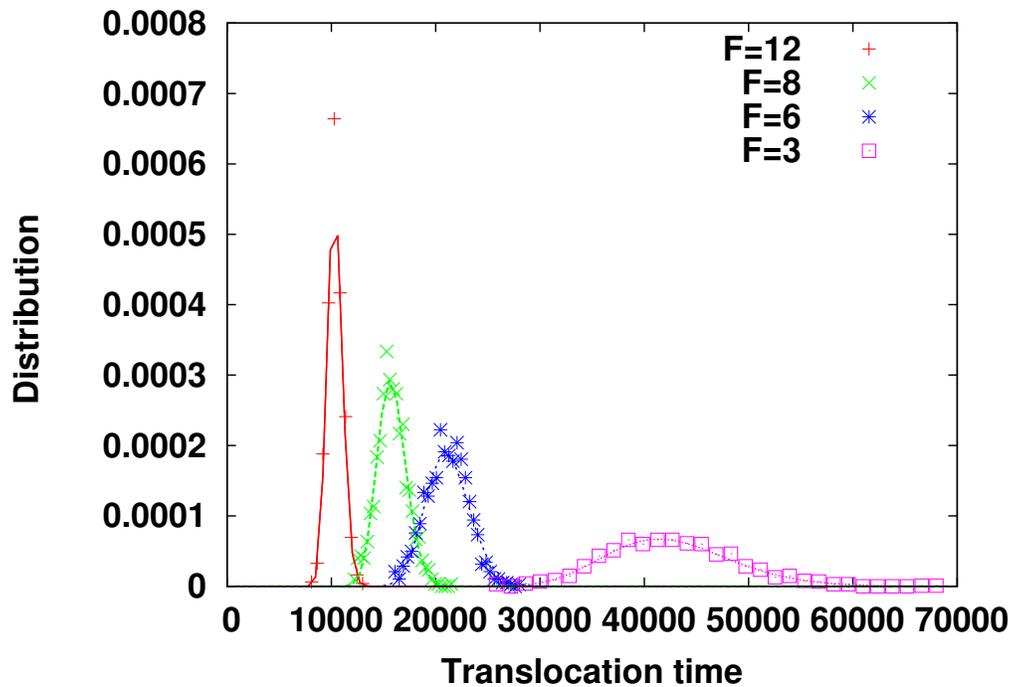


FIGURE 3.18 – Distribution des temps de translocation d'un polymère linéaire simple constitué de $N=32$ grains. La formule proposée par D.Y. Ling et X.S Ling [198] reproduit bien nos distributions et permet d'évaluer une vitesse moyenne de translocation.

Puisque la distribution proposée ne présente que deux paramètres (voir équation 3.15), regardons comment les interpréter. Le premier paramètre correspond au coefficient de diffusion de la membrane le long du polymère, l'algorithme de fit que nous avons utilisé est très peu sensible à cette valeur, de larges plages sont considérées comme satisfaisantes. Peu d'information peut

donc en être tiré. Le deuxième paramètre, la vitesse de biais lors de la diffusion, quant à lui est bien plus précis. Nos coefficients de diffusion restent relativement constants (comme attendu). Pour nos vitesses de biais v du marcheur en revanche nous avons une évolution linéaire avec la force appliquée sur la zone où $\delta = 1$, voir figure 3.19. L'analyse utilisée dans le cas $v \propto \mu E$ d'un gradient de potentiel électrique [198] est un choix également pertinent ici dans notre cas : $v \propto F/\xi$, ξ étant un coefficient de frottement.

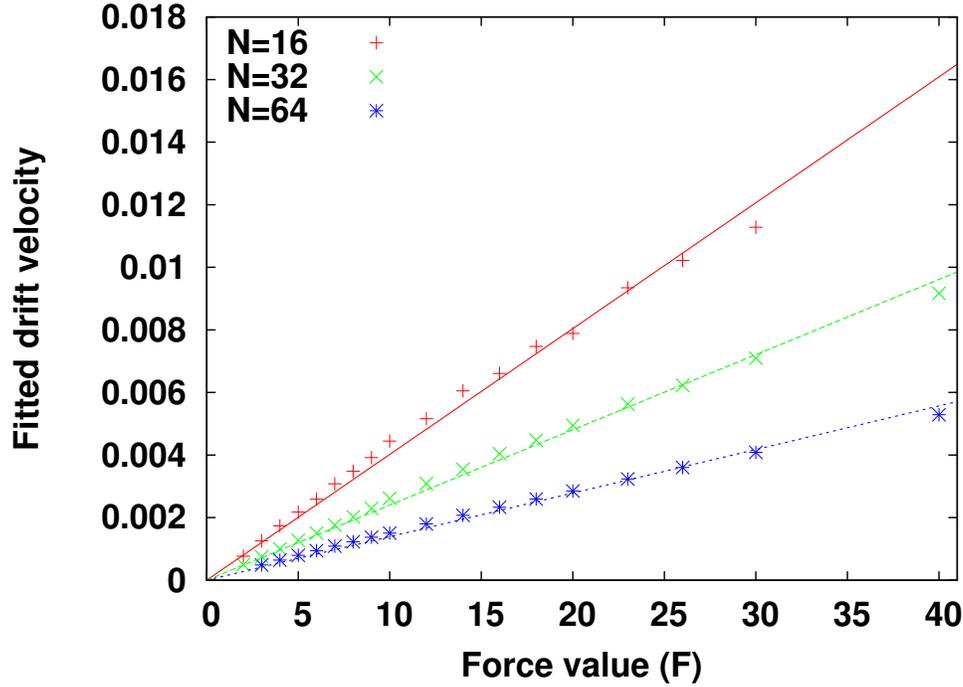


FIGURE 3.19 – Estimation de la vitesse de biais lors de la diffusion de la membrane le long du polymère constitué d'une chaîne simple de 16, 32 et 64 grains. Notre fit donne le paramètre v/L dont nous extrayons v en multipliant le paramètre par N . L'hypothèse $v \propto f/\xi$ est validée. Le coefficient directeur des pentes évolue en $N^{0.78}$, soit $\alpha - 1$.

Cette vitesse de biais étant linéaire avec la force, on peut estimer un coefficient de friction ξ qui est proportionnel à $N^{\alpha-1}$ (voir figure 3.19). Dans l'hypothèse où α tend vers 2 quand les effets de tailles finies disparaissent, la vitesse moyenne de translocation est inversement proportionnelle à N . Il n'y a donc pas de frottements significatifs induits par le pore (i.e. $\xi = N\nu$).

3.3.2 Théorie sur la translocation d'un polymère tiré à travers un pore

La valeur attendue de $\alpha = 2$, se retrouve dans le cas N grand. Nous avons tracé le temps d'attente des monomères (voir figure 3.20) et trouvé des résultats comparables à la littérature [141] en ce qui concerne l'allure générale des courbes. Le temps d'attente d'un monomère est le temps moyen qu'il passe au sein du pore au cours de la translocation. Pour le déterminer, nous avons d'abord compté le nombre de grains du côté trans au cours de la translocation à chaque pas de temps. Le nombre d'apparitions d'une valeur n est proportionnel au temps d'attente du n -ième monomères. On moyenne alors ce temps d'attente sur les 1000 translocations effectuées.

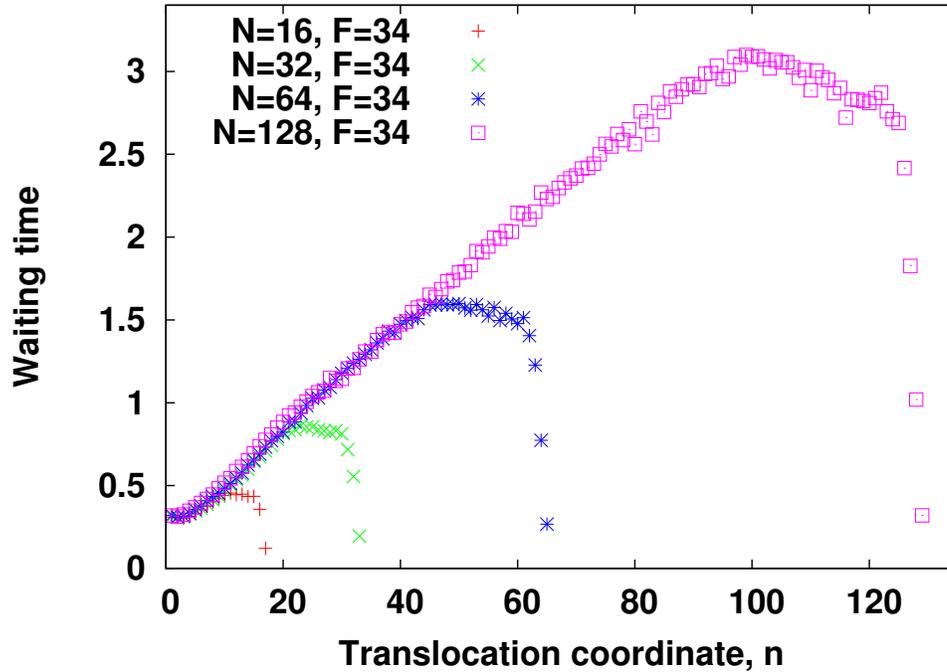


FIGURE 3.20 – Temps d'attente des monomères au cours de la translocation. Le temps d'attente augmente de manière affine jusqu'à atteindre un pallier en fin de translocation. Le début de la translocation est, à force constante, identique quelque soit la longueur du polymère. La translocation est alors caractérisée par trois phases. Lors de la première phase, le temps d'attente des monomères augmente de façon affine. La deuxième phase est caractérisée par un plateau (peut être légèrement décroissant) du temps d'attente. la dernière phase correspond à une chute du temps d'attente, c'est la rétractation de la queue du polymère en fin de translocation et ne semble pas dépendre de N . Le temps de translocation du polymère correspond à l'aire sous la courbe du temps d'attente.

A notre connaissance, l'analyse de ces temps d'attente n'a pas été abordée dans la littérature. Nous nous proposons d'élaborer un modèle qui va décrire la physique de la translocation et expliquer l'origine des effets de tailles finies qui font sous-estimer α . Nous allons proposer une évolution polynomiale du temps de translocation sous la forme $aN + bN^2$, les effets de tailles finies étant inclus dans le premier degré du polynôme. La superposition des temps d'attente en début de translocation (voir figure 3.20), quelle que soit la taille du polymère sera la base de notre raisonnement. Le réajustement de ces temps d'attente, présenté sur la figure 3.21, a aiguillé notre réflexion.

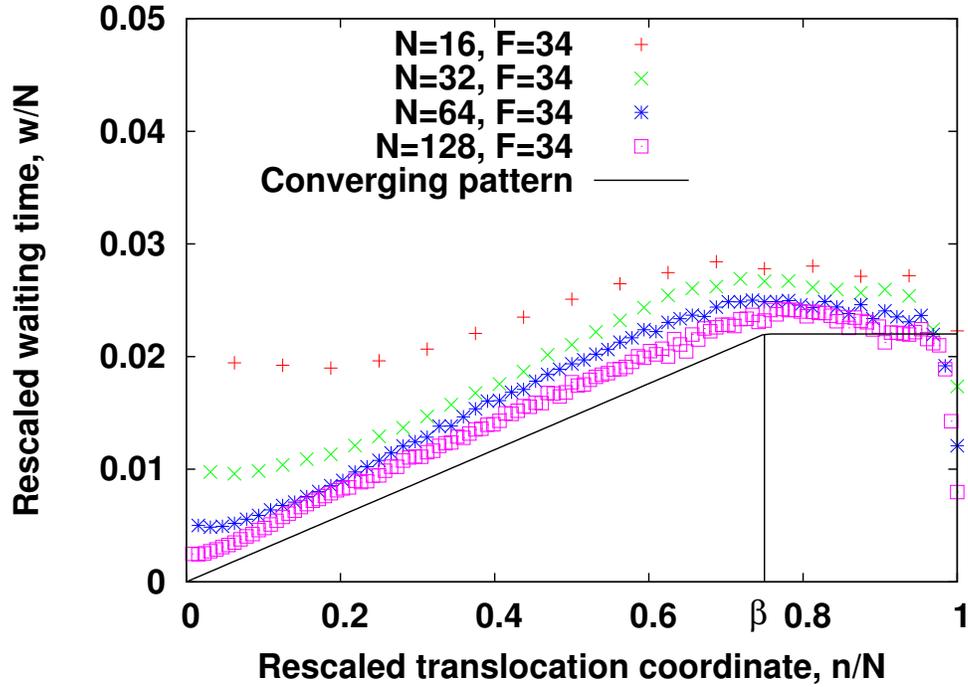


FIGURE 3.21 – Réajustement des temps d’attente des monomères au cours de la translocation. Lorsque la chaîne est longue, la première phase tend à être de plus en plus proche d’une fonction linéaire, le début de la seconde phase semble, à une force donnée, apparaître à une fraction fixe du polymère β . La deuxième phase semble montrer que les plateaux convergent à un temps d’attente proportionnel à N . La dernière phase est négligeable sur le temps de translocation. L’aire totale sous la courbe réajustée converge vers un triangle accolé à un rectangle. Cette convergence vers une aire réajustée constante suggère un comportement de τ qui converge vers $\tau \propto N^\alpha$ avec $\alpha = 2$.

Nous nous sommes demandé ce qui va induire l’apparition du palier dans le temps d’attente des monomères. Nous nous proposons de considérer notre système en regardant séparément la partie transloquée du côté trans de la partie toujours du côté cis. La membrane sépare effectivement ces deux parties. Déterminons des échelles de vitesses caractéristiques de chacune des parties. Pour le côté trans, le système est dominé par la force qui le tracte depuis le bout de la chaîne, l’échelle de vitesse associée au niveau de la membrane, lorsque n monomères sont du côté trans, est :

$$v_{trans}^* \propto \frac{F}{\nu n} \quad (3.17)$$

Du côté cis, toujours à l’équilibre, la diffusion brownienne dont la racine carré de la force quadratique moyenne (voir équation 2.28), $\langle \mathbf{g}_{0\alpha}(t) \cdot \mathbf{g}_{0\beta}(t') \rangle = \langle F_{cis}^2 \rangle = 2\nu(N-n)k_B T$, divisée par le coefficient de frottement va donner l’échelle de vitesse caractéristique :

$$v_{cis}^* \propto \frac{\sqrt{\nu(N-n)k_B T}}{\nu(N-n)} = \sqrt{\frac{k_B T}{\nu(N-n)}} \quad (3.18)$$

On s'attend à un changement de comportement lorsque la vitesse caractéristique du côté trans ne domine plus celle du côté cis. En effet, l'observation de l'évolution de la coordonnée de translocation (le nombre de monomère ayant effectué la translocation) présentée sur la figure 3.22 permet d'observer deux régimes différents.

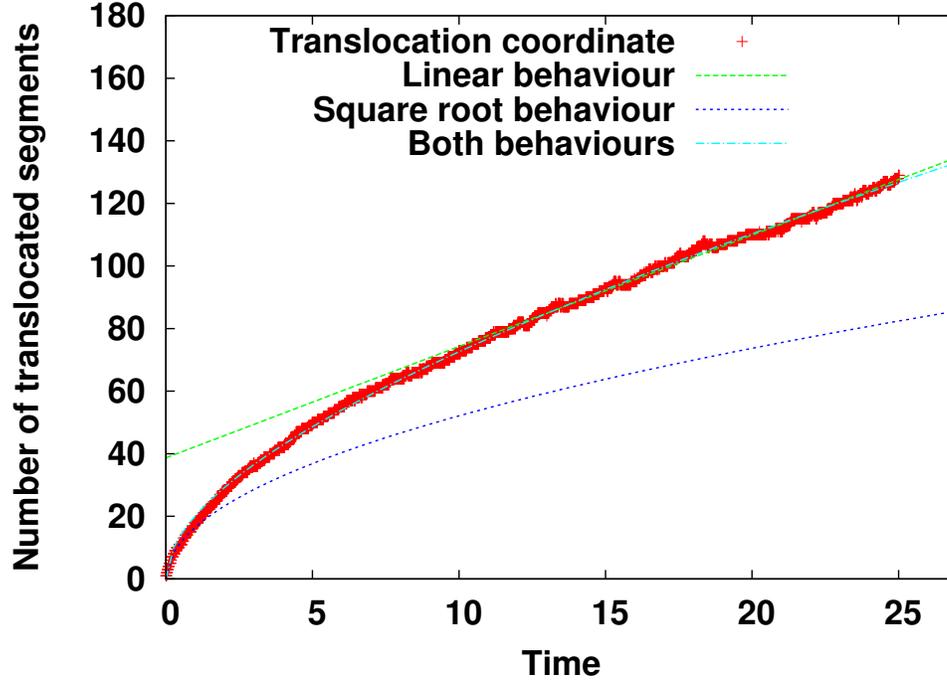


FIGURE 3.22 – Evolution de la coordonnée de translocation d'un polymère de taille $N=128$ tracté à force $F = 34$. En début de translocation, l'évolution du nombre de monomère ayant effectué la translocation est monotone et évolue en \sqrt{t} , puis l'évolution devient linéaire avec des fluctuations qui suggèrent une diffusion biaisée avec des fluctuations d'origines thermiques plus grandes que le biais. Nous sommes ici dans le cas $N=128$, ce qui nous permet d'avoir un comportement initial qui s'affranchit mieux des effets de taille finie.

Dans le premier régime, la coordonnée de translocation (n) évolue proportionnellement à \sqrt{t} , ce qui est pertinent si l'on considère la prédominance d'une échelle de forces inversement proportionnelle à n , car l'échelle de vitesse correspondante est également inversement proportionnelle à n , ce qui entraîne une augmentation linéaire du temps d'attente, $\frac{dn}{dt} = v \propto \frac{F}{n}$, d'où $n^2 \propto Ft$.

Pour le deuxième régime, l'évolution affine de la coordonnée de réaction est en accord avec une vitesse de translocation constante (donc un temps d'attente constant également). Les fluctuations traduites par la non monotonie de $n(t)$ (i.e. le retour possible de monomères du côté cis) suggèrent la prédominance d'un processus de diffusion biaisée avec fluctuations thermiques. Le deuxième régime se termine par une chute brutale des temps d'attente lorsque la vitesse caractéristique du côté cis, v_{cis}^* diverge vers l'infini lorsque $n \rightarrow N$.

Comparons donc les échelles proposées pour déterminer la transition entre les deux régimes :

$$v_{trans}^* \approx v_{cis}^* \quad (3.19)$$

$$\frac{F}{\nu n} \propto \sqrt{\frac{k_B T}{\nu(N-n)}} \Rightarrow \frac{F^2}{n^2} \propto \frac{\nu k_B T}{(N-n)} \quad (3.20)$$

Introduisons le paramètre C , qui définit le lien de proportionnalité de l'équation précédente 3.20.

$$\frac{F^2}{n^2} = \frac{C}{(N-n)} \Rightarrow n^2 C + F^2 n - F^2 N = 0 \quad (3.21)$$

La valeur seuil de n à partir de laquelle le temps d'attente des monomères atteint un palier est la racine positive de l'équation du second degré précédente 3.21.

$$n_{seuil} = \frac{F^2(\sqrt{1 + (4NC/F^2)} - 1)}{2C} \quad (3.22)$$

Lorsque $F \gg \sqrt{CN}$, c'est à dire lorsque l'échelle de force de la traction est dominante du côté trans pendant toute la translocation, $n_{seuil} \rightarrow N$, la phase comportant un temps d'attente linéaire dure l'intégralité de la translocation. Nous avons observé que la fraction du polymère à partir de laquelle le changement de régime a lieu, $\beta(F, N) = n_{seuil}/N$ dépend uniquement de la variable A :

$$A = \frac{2CN}{F^2} \quad (3.23)$$

alors,

$$\beta(F, N) = \frac{n_{seuil}}{N} = \beta(A) = \frac{\sqrt{1 + 2A} - 1}{A} \quad (3.24)$$

L'analyse des temps d'attente n'ayant pas été initialement prévue dans nos simulations, nous avons choisi un polymère plutôt court de 32 grains pour tester l'évolution de β , malgré les forts effets de taille finie. En travaillant à taille constante, nous avons vérifié que l'aire sous la courbe des temps d'attente reste approximativement constante (voir figure 3.23) et converge également vers une aire réajustée en force constante. Pour $n > n_{seuil}$, la vitesse de translocation est pilotée par les fluctuations thermiques du côté cis avec $v_{transloc} \approx v_{cis} \propto \sqrt{\frac{k_B T}{\nu(N-n)}}$. Le temps d'attente $w(n)$, inversement proportionnel à v_{cis} est donc légèrement décroissant lorsque $(N - n) \gg 1$ et chute brusquement lorsque n approche N , ce qui est consistant avec ce que l'on observe sur la figure 3.20.

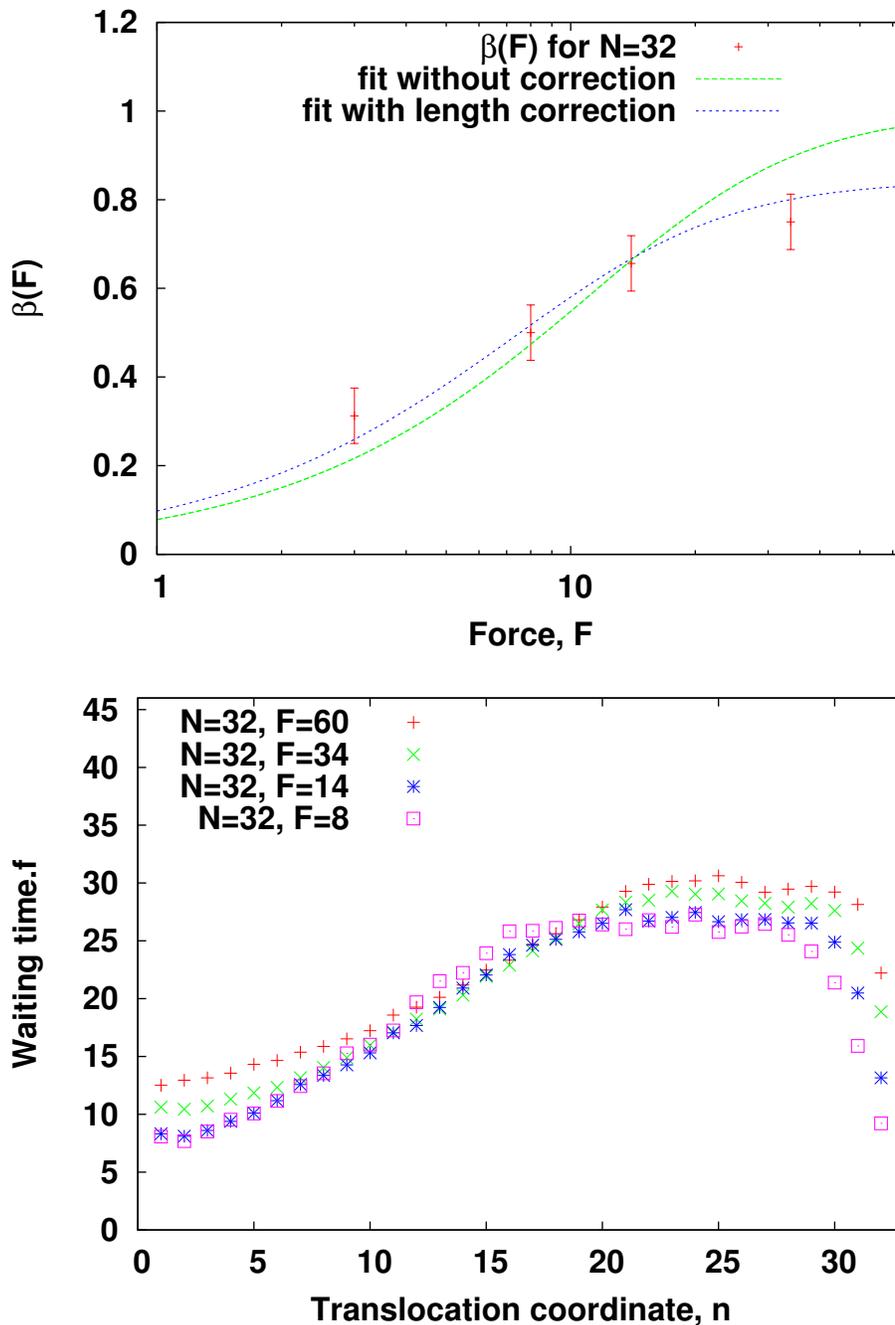


FIGURE 3.23 – En haut : Vérification du plateau des temps d’attente pour un polymère de taille $N=32$ à diverses valeurs de forces. La formule que nous avons établi converge mieux avec une valeur de N effective plus faible $N_{eff} = 27$, ce qui correspond aux 5 monomères pour lesquels le temps d’attente est en forte chute, il s’agirait donc de forts effets de taille finie (on a alors β qui ne tend pas vers 1 mais vers $27/32$). Cette analyse nous permet d’estimer la valeur de $C = 4.89$. On a toujours dans le régime dans lequel β dépend de F . A partir de $F > 10$, β ne varie plus autant. En bas : L’aire sous la courbe du temps d’attente des monomères semble être proportionnelle à la force exercée. Pour $F = 60$, on est dans le cas de liaisons étirées où $\delta = 0.8$. L’ordonnée à l’origine semble dépendre linéairement de F tant que la force ne permet pas d’étendre les liaisons. β n’évolue que faiblement lorsque la force devient suffisamment grande. On convergerait également vers une aire réajustée constante si les liaisons n’étaient pas extensibles.

Le temps d'attente ayant en première partie un comportement affine, appelons E l'ordonnée à l'origine et B le coefficient de la pente en première phase. On peut alors déduire le temps de translocation en intégrant le temps d'attente des monomères.

$$\tau(F, N) = \int_0^N w(n)dn = \int_0^N E(F)dn + \int_0^{\beta N} B(F)n \cdot dn + \int_{\beta N}^N \beta B(F)Ndn \quad (3.25)$$

B est inversement proportionnel à la force, donc $B = \frac{B'}{F}$. En supposant comme le suggère la figure 3.23 que les effets de taille finie sont également linéaires en force, ce qui signifie que $E = \frac{E'}{F}$, on obtient l'expression suivante :

$$\tau(F, N) = \frac{E'}{F}N + \frac{B' \cdot \beta(A)^2}{2F}N^2 + (1 - \beta(A)) \cdot \frac{\beta(A)B'}{F}N^2 \quad (3.26)$$

$$\tau(F, N) = \frac{E'}{F}N + (\beta(A) - \frac{\beta(A)^2}{2}) \frac{B'N^2}{F} \quad (3.27)$$

Pour des valeurs de forces raisonnables, c'est à dire $A < 1$, le pré-facteur devant le terme en $\frac{N^2}{F}$ est quasiment constant, comme le montre la figure 3.24.

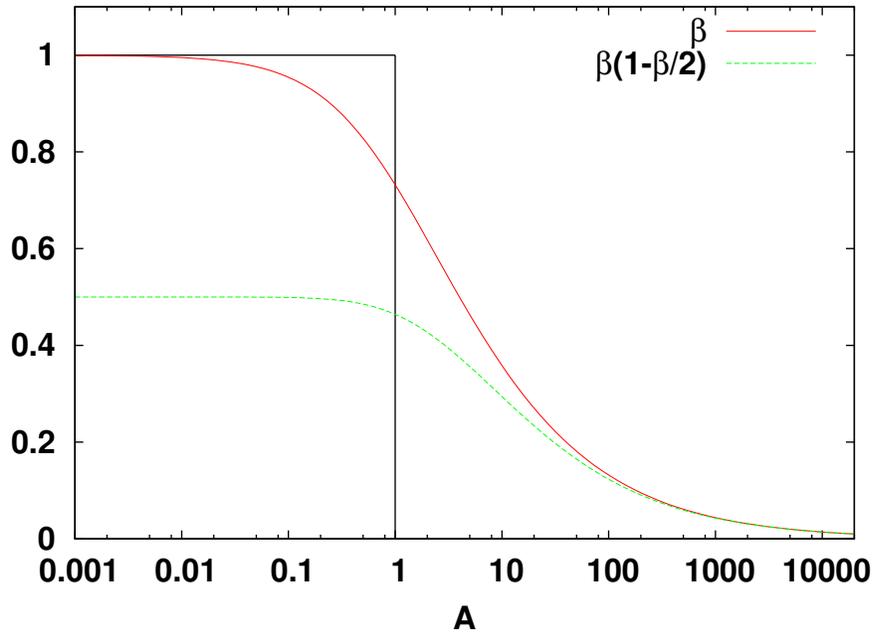


FIGURE 3.24 – Dépendance de la fraction à laquelle a lieu le changement de régime et du pré-facteur devant le terme en $\frac{N^2}{F}$ dans le calcul du temps de translocation en fonction de $A = \frac{2CN}{F^2}$. Pour des valeurs de A inférieures à 1, le pré-facteur est quasiment constant. Cette condition semble réalisée lorsque la probabilité d'effectuer la translocation est proche de 1.

Lorsque la probabilité d'effectuer la translocation est suffisamment élevée, nous nous situons dans la plage encadrée sur la figure 3.24 et donc les variations du pré-facteur de l'équation 3.27 sont négligeables. Testons cette dernière équation.

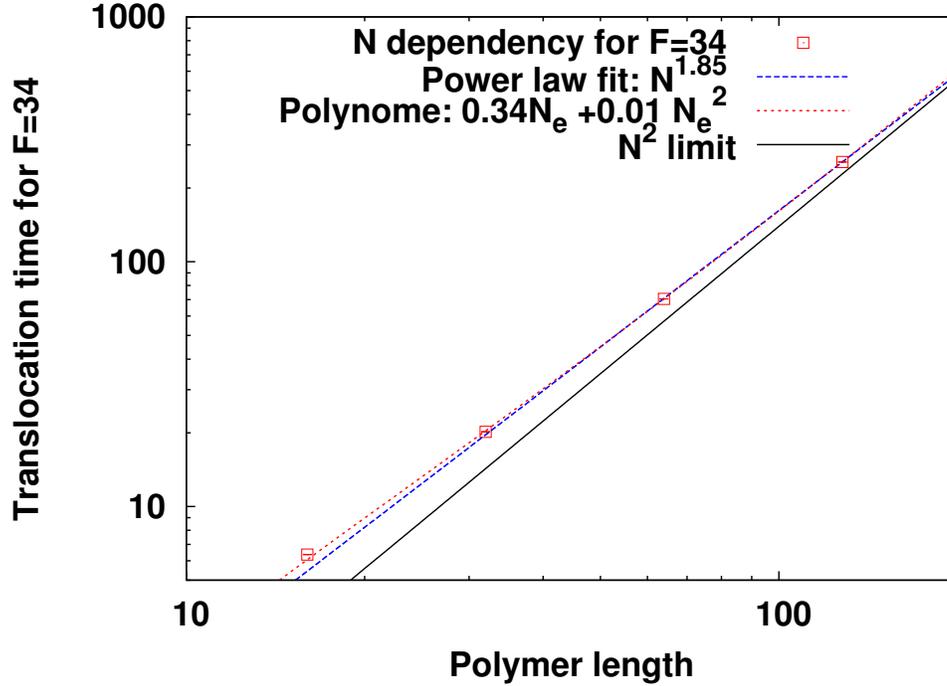


FIGURE 3.25 – Comparaison de l'évaluation du temps de translocation par une loi de puissance et par un polynôme de degré 2. Notre proposition d'un polynôme de degré deux sans terme constant avec une taille effective $N_e = N - 4$ correspondant à un polymère amputé de la queue qui se rétracte en fin de translocation, évalue mieux le temps de translocation et les effets de tailles finies que la loi de puissance simple.

En utilisant une valeur efficace $N_e = N - 4$ correspondant à la suppression de 4 monomères suite à la rétractation de la queue, nous obtenons une très bonne évaluation du temps de translocation. Notre modèle prévoit une convergence avec la loi de puissance telle que $\alpha = 1.99$ pour $N=2315$. Cette formule est valable pour $A < 1$, on a donc :

$$\forall N \text{ tel que, } 1 \ll N \ll \frac{F^2}{2C}, \quad \tau \propto N^2 + O(N) \quad (3.28)$$

Pour $N \gg \frac{F^2}{2C}$, un autre régime, proche de la translocation non biaisée se produit.

3.3.3 Translocation du polymère structuré, pore large

Nous venons de vérifier des propriétés déjà présentées et faisant consensus dans la littérature, et nous avons également apporté notre contribution théorique à l'explication du processus de translocation par une force exercée en bout de chaîne. Cette base solide va maintenant nous permettre d'étudier le cas d'un polymère structuré. Etudions donc la translocation de notre polymère structuré à travers un pore large également.

Nous utilisons cette fois-ci le pore plus large présenté précédemment (figure 3.11). On a alors une configuration dont les propriétés sont présentées dans la figure 3.26. Trois polymères ont été étudiés, ils présentent $N=8, 16$ et 32 grains latéraux soit des longueurs de chaînes de 17, 33 et 65 grains sur le squelette respectivement, comparables à l'analyse précédente du polymère linéaire. La figure 3.27 présente les temps de translocation moyens en fonction de la force appliquée au polymère ainsi que ces mêmes temps de translocation réajustés.

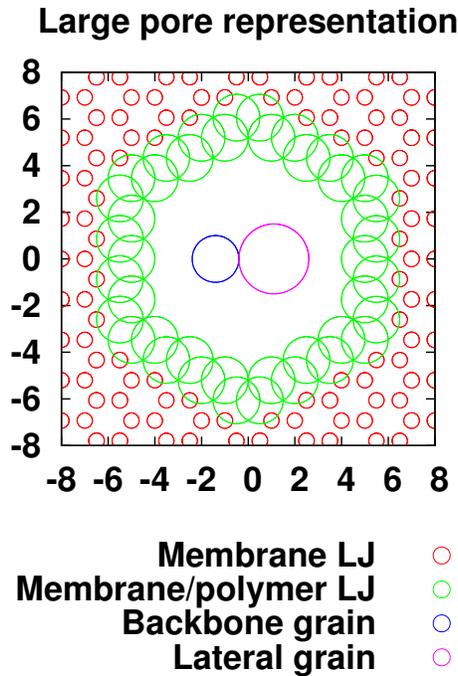


FIGURE 3.26 – Pore large utilisé pour la translocation de notre polymère structuré. Les tailles des différents grains sont respectées avec les grains de la membrane en rouge, ceux du pore (dont la taille représente celle des interactions avec le polymère) en vert, ceux du squelette du polymère en bleu et ceux latéraux en rose.

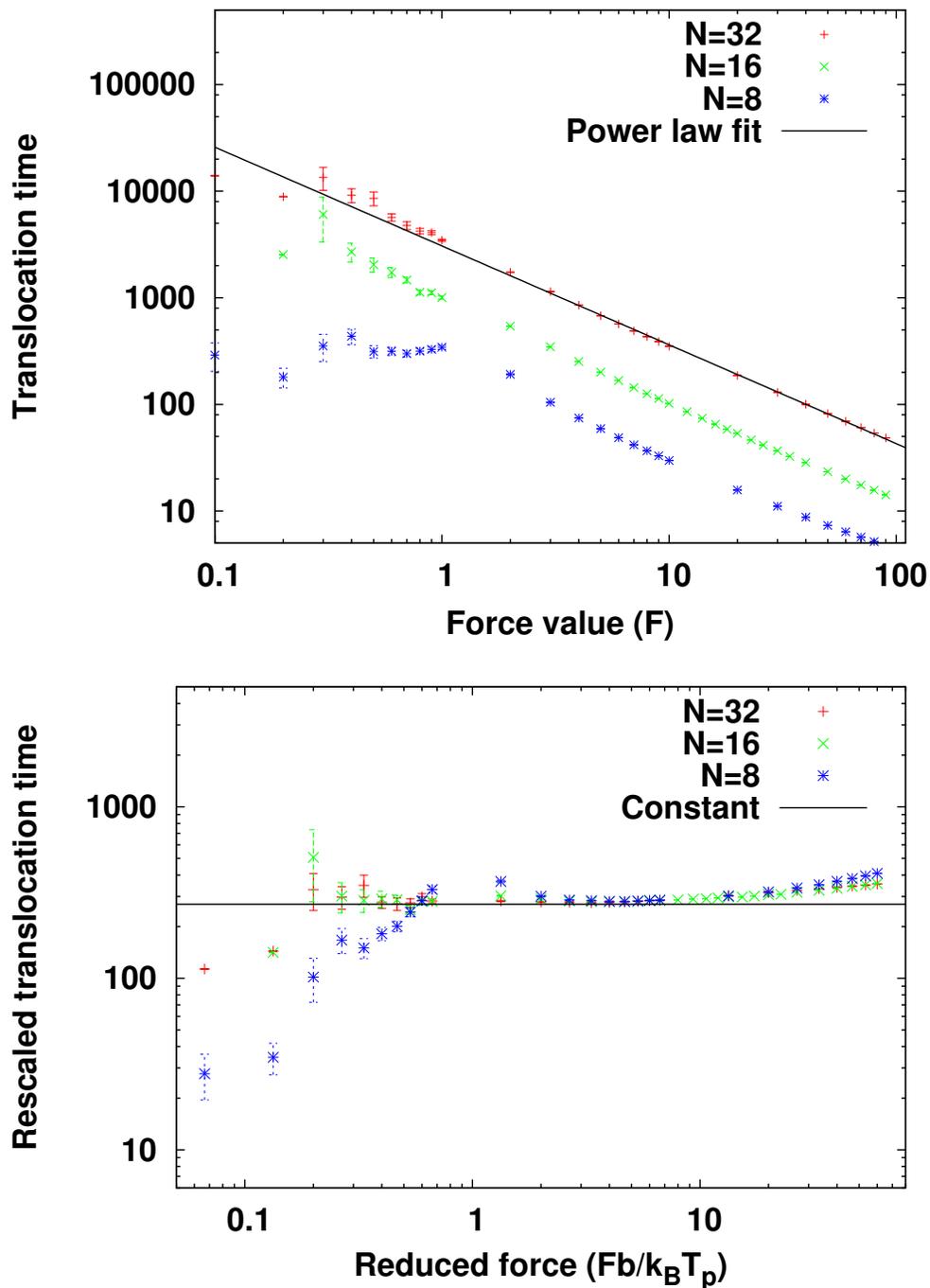


FIGURE 3.27 – En haut : Temps de translocation moyen du polymère en fonction de la force de traction exercée. Le plateau du cas non biaisé est clair dans le cas $N=8$, moins pour les autres. En bas : Temps de translocation réajusté (avec la même valeur de $\alpha = 1.78$ que précédemment et en prenant une longueur de chaîne de $2N$) pour le polymère structuré tiré à travers un pore large. La constante tracée ici vaut exactement 1.5 fois celle tracée pour le polymère simple.

La figure 3.27 montre que dans le cas du polymère structuré tiré à travers un pore large, les résultats sont similaires au cas du polymère linéaire simple. On a un temps de translocation 1.5 fois supérieur à cause du grain latéral ajouté pour un grain de la chaîne sur deux. La zone pallier où $\delta = 0$ n'est clairement visible que dans le cas $N = 8$, ce qui se comprend car ce régime n'est pas favorisé par l'ajout de grains latéraux qui ralentissent la diffusion (on a 1 grain supplémentaire pour deux grains du squelette du polymère, ce qui fait un coefficient de friction 1.5 fois supérieur à longueur de chaînes égale). On observe toujours deux régimes, l'un proche de la translocation non biaisée, l'autre proche de $\alpha = 1.78$ et $\delta = 1$ lorsque la translocation est pilotée par la chaîne étirée du côté trans. Les paramètres de friction et de force des liaisons, comme dans le cas précédent expliquent une diminution de δ à fortes forces.

Les distributions des temps de translocation sont encore une fois similaires au cas précédent. Nous avons extrait, à l'aide du même type d'analyse, les vitesses de biais associées à la diffusion du pore le long du polymère. Les résultats sont présentés et comparés au cas du polymère linéaire simple sur la figure 3.28.

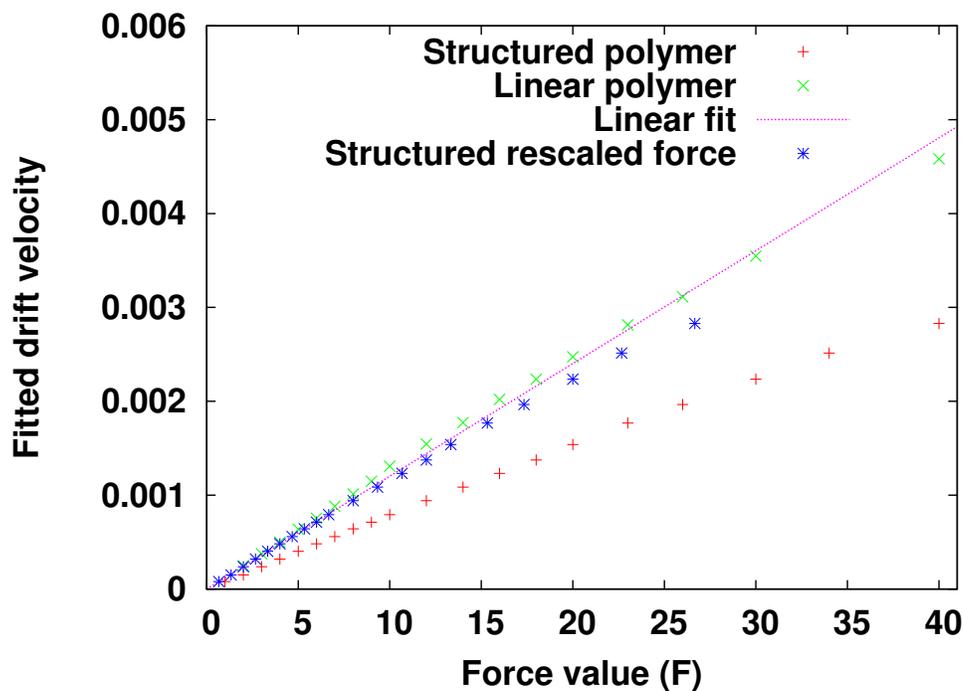


FIGURE 3.28 – Estimation du coefficient de la vitesse de diffusion du pore le long du polymère. Nous avons estimé la vitesse de biais de la diffusion du pore dans le cas du polymère structuré et la comparons au cas précédent pour une même longueur de chaîne de 32 grains.

On peut voir que notre cas est équivalent au précédent si on divise la force appliquée en bout de chaîne par 1.5, ce qui équivaut à un coefficient de frottement ξ qui est 1.5 fois plus élevé, ce qui correspond bien à la présence de 1.5 fois plus de grains dans le système. La seule différence concrète est donc une vitesse de translocation moindre, à cause du coefficient de friction augmenté par la multiplication du nombre de grains par 1.5.

Afin de ralentir la translocation, enjeu clé du séquençage, nous allons maintenant étudier l'influence d'un nanopore plus étroit. En quoi le frottement important induit par le pore va-t-il modifier les lois d'échelles trouvées précédemment ?

3.3.4 Translocation du polymère structuré, pore étroit

Nous étudions dorénavant l'effet d'une membrane fixe munie d'un nanopore étroit qui va induire un frottement plus important. Le nanopore est créé en supprimant uniquement 24 grains au centre cette fois ci (voir figure 3.29). Le pore a été choisi suffisamment étroit pour limiter le passage des monomères de front, ils devront se déformer pour permettre au grain latéral, plus volumineux, d'effectuer la translocation.

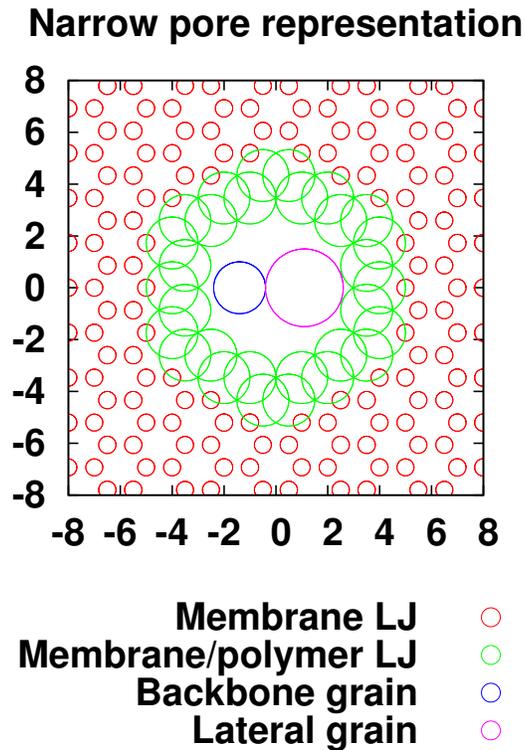


FIGURE 3.29 – Pore étroit utilisé pour la translocation de notre polymère structuré. Les tailles des différents grains sont respectées avec les grains de la membrane en rouge, ceux du pore (dont la taille représente celle des interactions avec le polymère) en vert, ceux du squelette du polymère en bleu et ceux latéraux en rose. Le diamètre du pore a été choisi suffisamment étroit pour multiplier les contacts avec ce dernier. La liaison entre la chaîne du polymère et les grains latéraux permettent une déformation pour traverser le pore.

La figure 3.30 montre l'évolution des temps de translocation sur une plage de force privée de sa partie inférieure, faute de statistiques suffisantes. Les résultats sont également comparés au cas du pore large.

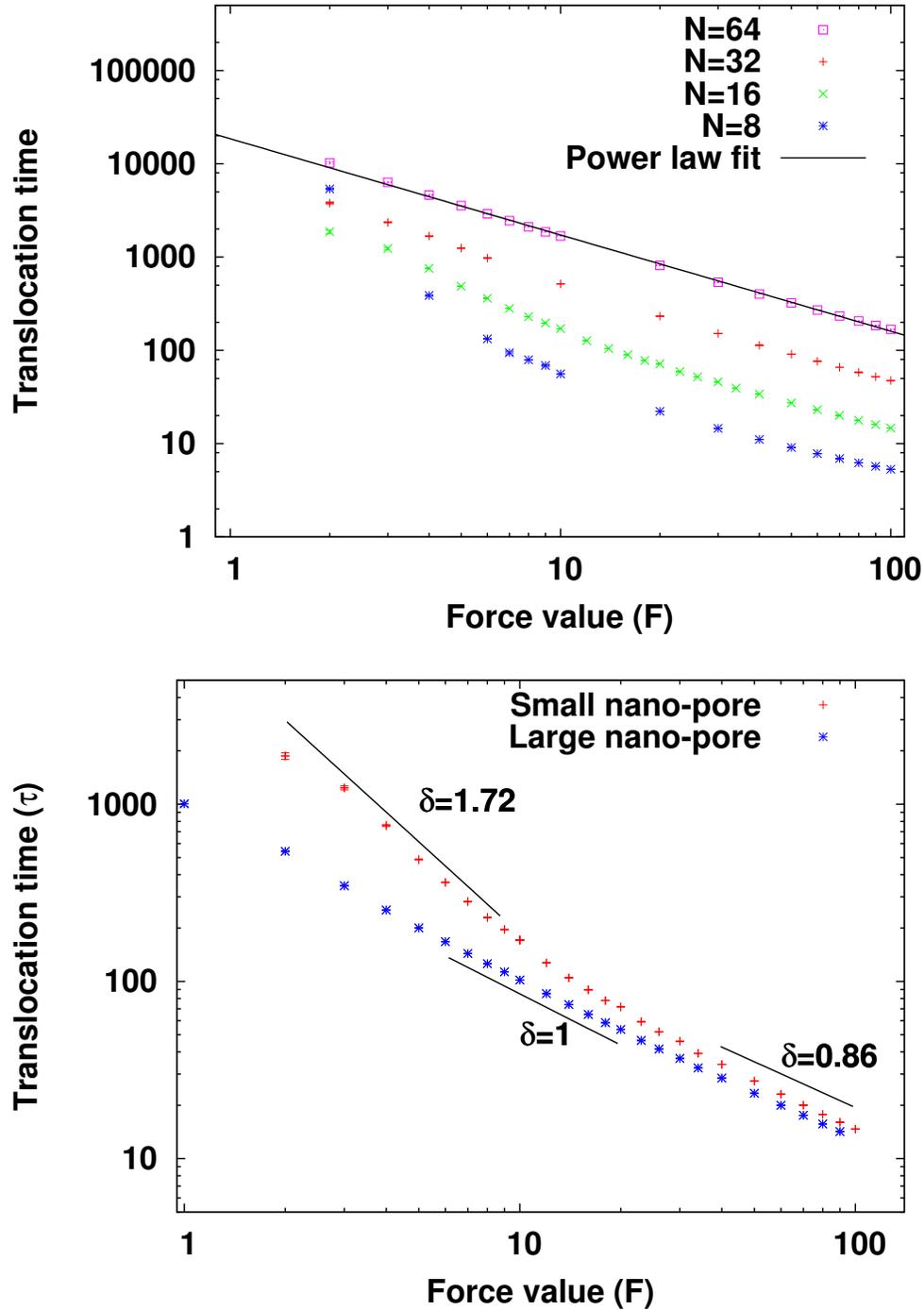


FIGURE 3.30 – Temps de translocation du polymère structuré à travers un pore étroit et comparaison avec le pore large pour un polymère muni de $N=16$ grains latéraux. Par rapport au cas du pore large, le spectre des forces balayé est amputé d’une décade. En effet, les translocations menées à bien ne sont statistiquement significatives que pour $F > 1$.

A fortes forces, les données sont très proches du cas du pore large, il y a convergence entre les deux systèmes. Dans le cas de forces faibles en revanche, les deux systèmes sont très différents.

Pour des forces trop faibles, inférieures à l'ordre de l'unité, les translocation n'aboutissent plus. Le polymère sort quasi systématiquement du côté cis. Pour les forces intermédiaires, la translocation est fortement ralentie, elle est jusqu'à un ordre de grandeur plus lente. Quelle est l'influence de ses changements radicaux sur les exposants critiques α et δ ? Avons-nous toujours 2 régimes? Nous tâchons d'éclaircir ces questions à l'aide de la figure 3.31 qui présente les temps de translocation réajustés.

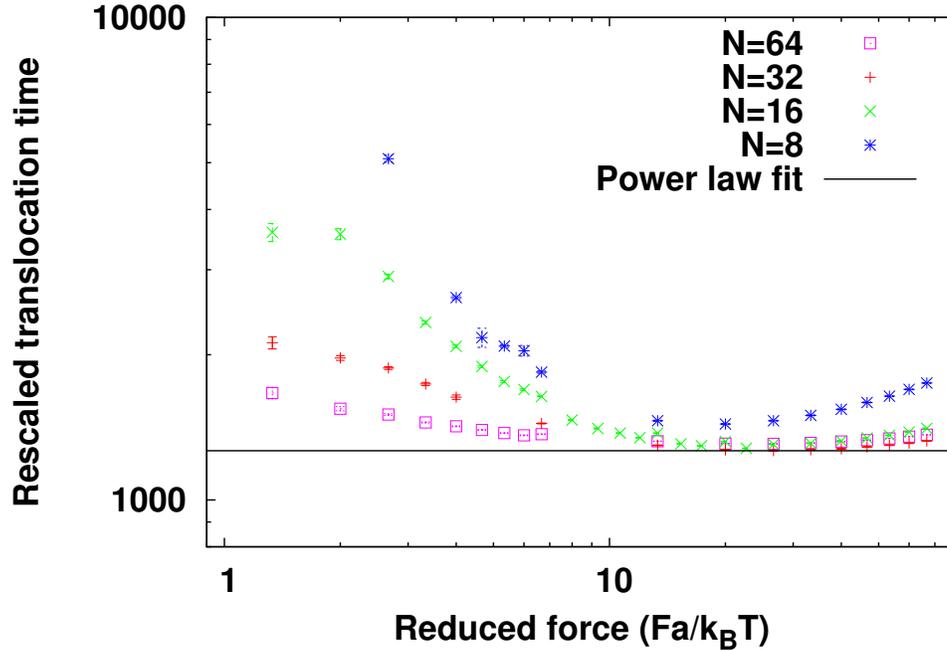


FIGURE 3.31 – Temps de translocation réajusté ($\tau F/N^\alpha$, avec $\alpha = 1.78$) du polymère dans le cas d'un nanopore étroit. A forces importantes, comme nous l'avions soupçonné, rien ne change, on observe toujours une transition de $\delta = 1$ vers une valeur plus faible à cause de la faiblesse des liaisons et/ou de la friction avec le solvant trop importante. Dans le cas des forces modérément faibles, nos résultats sont inédits, avec $\delta > 1$. La statistique de ses points devient de plus en plus faible à mesure que l'on approche de la valeur de force $F = 1$.

Afin de comprendre ce comportement différent à faibles forces, nous nous sommes intéressés aux différences entre les pores concernant la probabilité de translocation et la vitesse moyenne de biais estimée avec les distributions du temps de translocation. Les résultats obtenus, présentés sur la figure 3.32, nous font suggérer l'apparition d'une force seuil nécessaire à l'accomplissement de la translocation. Nous avons montré précédemment que la vitesse de translocation était linéaire en force, ce qui nous amène à penser que le pore étroit induit des frottements supplémentaires tels que la vitesse moyenne de translocation s'exprime selon :

$$v_{moy} = \frac{F - F_s}{\nu N} \quad (3.29)$$

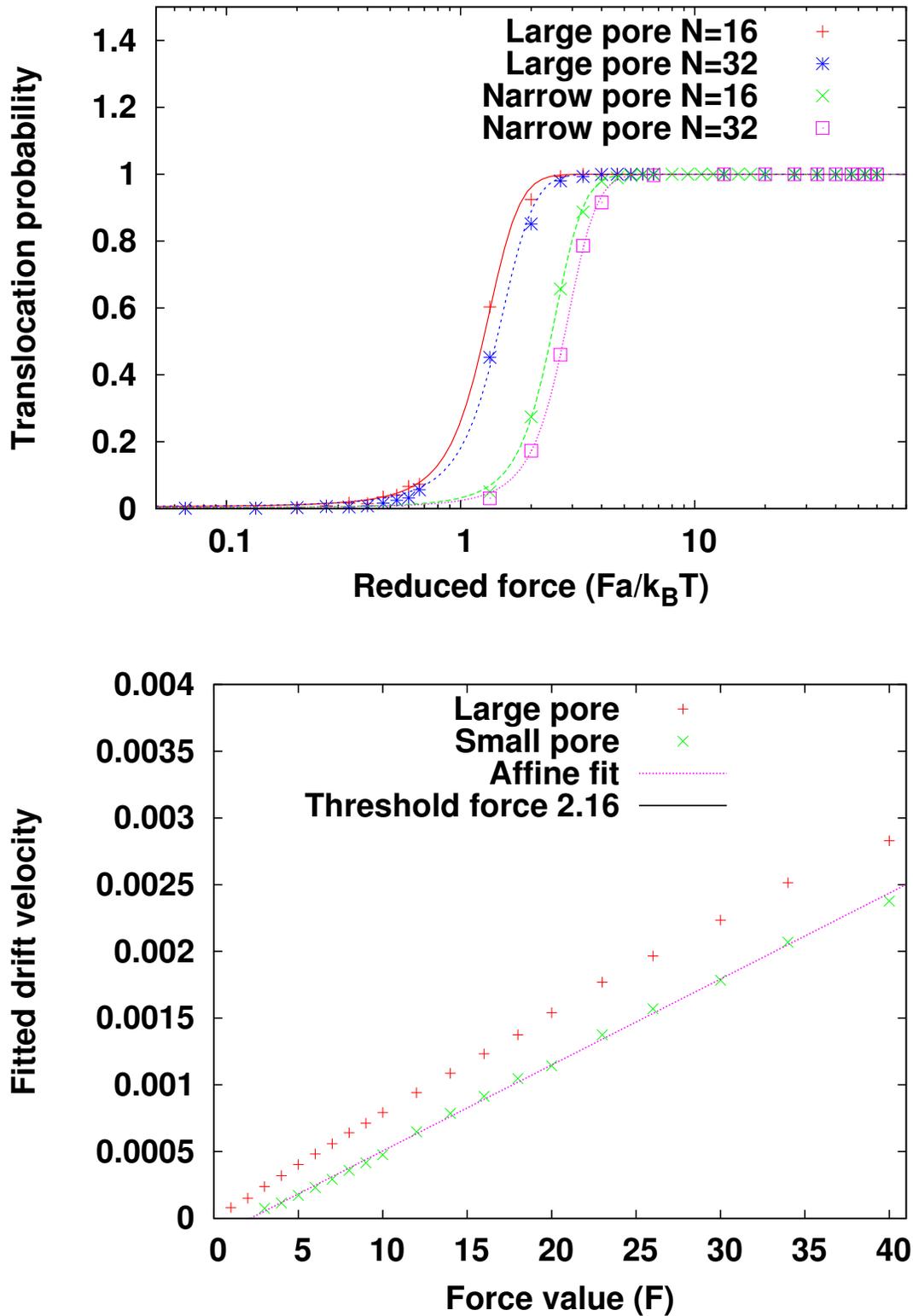


FIGURE 3.32 – En haut : Comparaison de la probabilité de translocation entre les deux nanopores. L'étroitesse du pore entraîne une augmentation de la force nécessaire pour avoir une probabilité de translocation égale à 0.5, pour un polymère de taille $N=16$, cela représente une différence de force de $3.62 - 1.87 = 1.75$. En bas : Estimation de la vitesse de biais obtenue à partir des distributions de temps de translocation, cette vitesse suggère une force seuil de 2.17.

Nous calculons cette force seuil de deux manières différentes, d'abord avec la probabilité de translocation du côté trans et ensuite avec la friction extraite de l'analyse de la distribution des temps de translocation (voir figure 3.32). La première valeur est obtenue grâce à la différence de forces nécessaires entre le pore large et le pore étroit pour obtenir une probabilité de translocation de $1/2$, soit $3.62-13.87=1.75$. La seconde est obtenue en analysant la pente de la vitesse de translocation en fonction de la force par une fonction affine ayant une pente proche du cas du pore large mais coupant l'axe des abscisses en une force seuil de 2.17. Les deux valeurs extraites sont comparables et correspondent effectivement au moment où la translocation avorte dans la majorité des cas car le polymère reste du côté cis de la membrane.

Dans le cas du pore étroit, la valeur $\delta = 1.75$ trouvée pour les faibles forces dans le cas $N=16$ n'est pas universelle car elle ne s'applique pas aux autres longueurs de chaînes. Aucune valeur de α pertinente ne peut être estimée non plus dans le cas des forces faibles.

Ces résultats obtenus pour la membrane fixe sont une base pour l'étape suivante, l'étude de l'influence de la membrane. Bien que le cas du pore étroit ne soit pas entièrement élucidé à faibles forces, c'est le pore que nous allons conserver pour la partie suivante car c'est celui qui va maximiser les interactions polymère membrane et pour lequel nous attendons des effets de l'influence de la flexibilité, de la déformabilité et des vibrations de la membrane les plus forts.

Chapitre 4

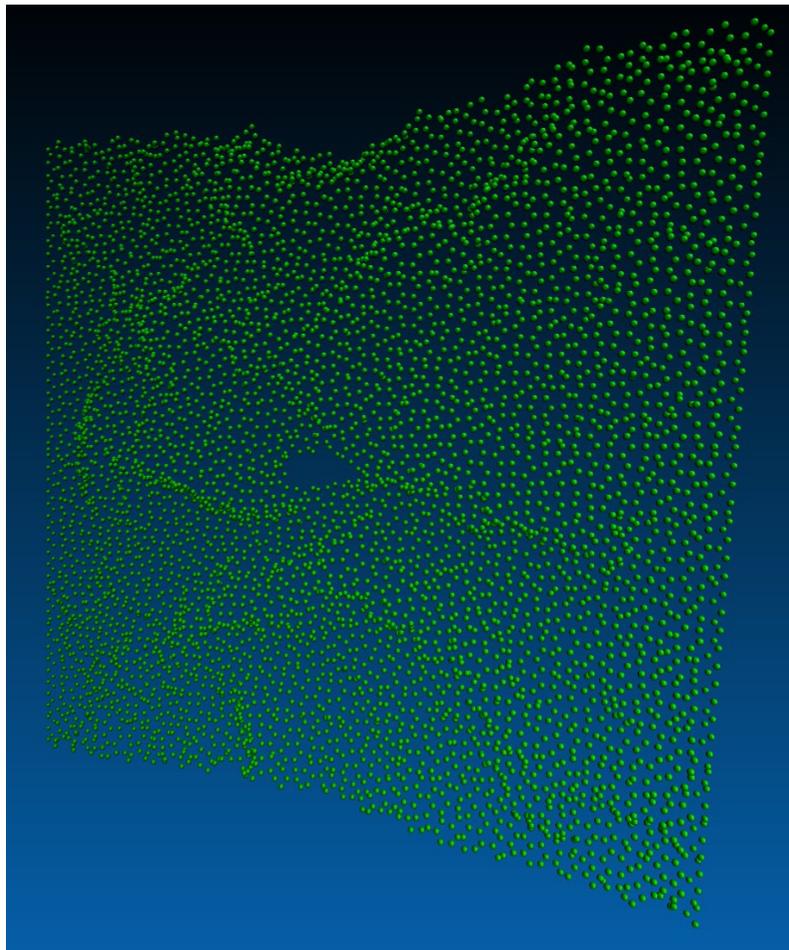
Influences des propriétés de la membrane sur la translocation

Effets de la membrane sur la translocation

Dans ce chapitre, nous décrivons des simulations de translocation à travers une membrane dont les grains sont dans un premier temps plongés dans un potentiel harmonique, ce qui confère des propriétés vibratoires puis, dans un second temps, liés entre eux, autorisant de la flexibilité à la membrane.

Sommaire

4.1	Moyens numériques	107
4.2	Membrane vibrante	108
4.2.1	Taille du pore	109
4.2.2	Convergence entre modèles ?	110
4.2.3	Fréquences vibratoires et suramortissement	112
4.2.4	Deux paramètres indépendants	115
4.3	Membrane flexible	122
4.3.1	Définition de la membrane	122
4.3.2	Membrane sous tension	124
4.3.3	Membrane initialement relâchée	127
4.3.4	Membrane sous pression	130



4.1 Moyens numériques

Les résultats que nous avons présenté jusqu'à présent sont le fruit de calculs développés et préparés sur un ordinateur de bureau et réalisés avec l'appoint d'un petit cluster de calcul disponible pour le laboratoire. Dorénavant, nous nous intéressons à des systèmes comportant une membrane non figée, ce qui va augmenter drastiquement les besoins en ressources numériques. En effet, il va maintenant falloir intégrer les équations du mouvement de tous les grains de la membrane et ne plus tenir compte uniquement de leur position.

La partie développement et visualisation avec VMD [168, 169] peut toujours être réalisée avec nos moyens locaux, pour effectuer des tests ponctuels et observer le comportement du système sur quelques trajectoires, mais la majeure partie de la production statistique nécessite des moyens conséquents. Bien que le solveur que nous utilisons, LAMMPS [156], soit efficace et répartisse correctement et de manière homogène l'ensemble des grains sur les processeurs disponibles afin d'optimiser le temps de calcul, celui nécessaire à nos travaux n'en reste pas moins élevé.

Nous avons donc effectué une demande d'allocation de ressources informatiques, dans le cadre de la campagne annuelle DARI [199] (voir la demande en [annexe A](#)) et obtenu 48000 heures de calculs renouvelées une fois, soit 96000 heures de calculs sur le très grand centre de calcul du CEA (TGCC [200]). Cela représente presque 22 ans de calculs ininterrompus si nous avions du nous contenter d'un ordinateur de bureau (11 ans si notre processeur était aussi performants que ceux du TGCC, ou 8 mois en monopolisant entièrement les ressources informatiques de notre petit cluster partagé).



FIGURE 4.1 – Photo du centre de calcul Curie du TGCC du CEA [200].

Une fois les heures allouées, nous avons pu transférer les conditions initiales de nos grains (voir un exemple en [annexe B](#)) et les conditions de simulations pour LAMMPS (exemple en [annexe C](#)) au calculateur Curie du TGCC (voir figure 4.1). Pour limiter l'espace disque utilisé sur le TGCC, nous avons rapatrié régulièrement les données générées sur notre propre matériel en vue d'y effectuer leur post traitement. Ce post traitement a été réalisé principalement en C et en bash (un programme typique pour réaliser l'histogramme de nos distributions est présenté dans l'[annexe D](#)). Une fois les données préparées, nous avons réalisé tous les graphes de ce manuscrit avec GNUPLOT [201].

Ces ressources numériques nous ont permis d'aborder les cas d'une membrane vibrante et d'une membrane flexible. Nous présentons les résultats obtenus dans la suite de ce chapitre.

4.2 Membrane vibrante

Précédemment, seule la taille σ des grains avait une importance dans le cas de la membrane fixe. Dorénavant nous nous intéressons à l'effet des vibrations et de la déformabilité du pore sur le temps de translocation. Dans un premier temps, nous placerons donc chacun des grains de notre membrane dans un potentiel harmonique. Ce modèle est proche du cas des membranes fines de graphène [90] ou de MoS₂ [93, 94], ces dernières étant relativement peu déformables.

Nous reprenons comme base le plan de grains formant un réseau hexagonal que nous avons utilisé dans le cas de la membrane fixe. Cet ensemble de coordonnées est maintenant un ensemble de positions d'équilibre \mathbf{r}_n^0 pour nos potentiels dans lesquels seront plongés nos grains constitutifs de la membrane. On a donc pour chaque grain n constituant la membrane un potentiel appliqué de forme quadratique :

$$U_n(\text{membrane}) = k(\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_n^0)^2 \quad (4.1)$$

Ceci va nous permettre, comme le montre la figure 4.2, d'avoir une membrane présentant des propriétés vibrationnelles.

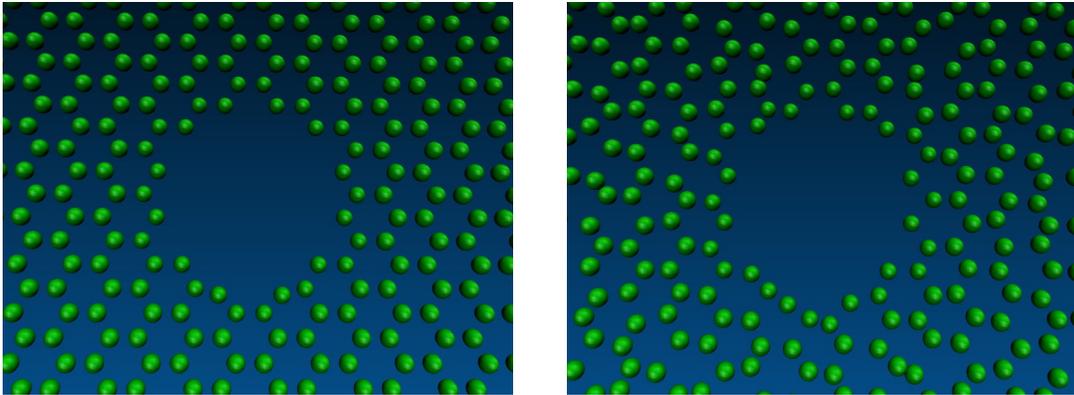


FIGURE 4.2 – Capture d'écran des membranes lors de la thermalisation. Nous passons d'une membrane fixe (à gauche) à une membrane ayant des propriétés vibrationnelles dans les 3 dimensions (à droite).

La membrane est définie, en plus de l'ensemble de coordonnées de positions d'équilibre, par la constante de rappel k du potentiel harmonique, mais aussi par la masse m_n des grains, leur coefficient de friction ν_n avec le solvant et leur température. Nous avons choisi comme base de prendre $m_n = 1$, $\nu_n = 1$, $k = 300$ et $T_m = 1.5$ dans le système d'unité de Lennard-Jones. Cette température de $T_m = 1.5$ correspond à $T_m = T_p$, la température de la membrane et du polymère étant identiques.

4.2.1 Taille du pore

La figure 4.3 montre que les effets vibrationnels sont des perturbations faibles par rapport au cas fixe et sont plus importants sur le pore étroit, que nous étudierons donc exclusivement.

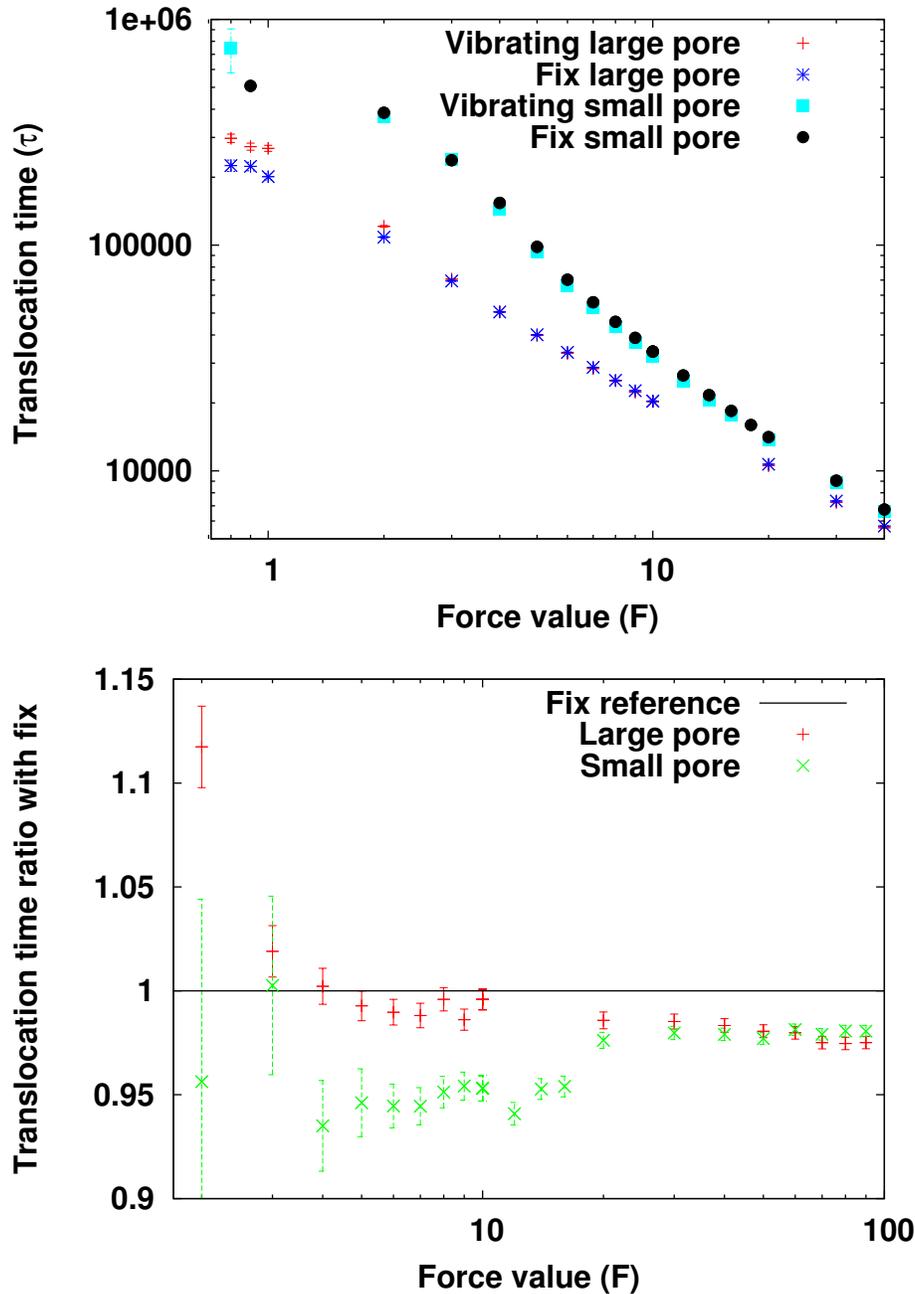


FIGURE 4.3 – Translocation effectuée avec des vibrations d’une valeur typique de $k = 300$. La figure du haut nous montre que la modification du temps de translocation moyen par les vibrations du pore sont très faibles. Sur la figure du bas, le rapport entre le temps de translocation moyen avec $k = 300$ et $T_m = T_p$ et celui avec la membrane fixe sont représentés pour les pores larges et étroit. Nous remarquons que les effets sont plus importants dans le cas d’un pore étroit, comme nous nous y attendions. A fortes forces on ne converge pas vers la référence fixe.

4.2.2 Convergence entre modèles ?

La première vérification que nous avons été tenté de faire est d'établir une convergence entre notre membrane fixe précédente et notre membrane vibrante qui devient elle aussi quasi immobile lorsque la valeur k des pièges harmoniques est suffisamment forte. Cependant, comme le montre la figure 4.4, cette convergence n'a pas lieu pour des pièges suffisamment forts ($k = 10000$) pour ne plus être impactés par les effets de la température.

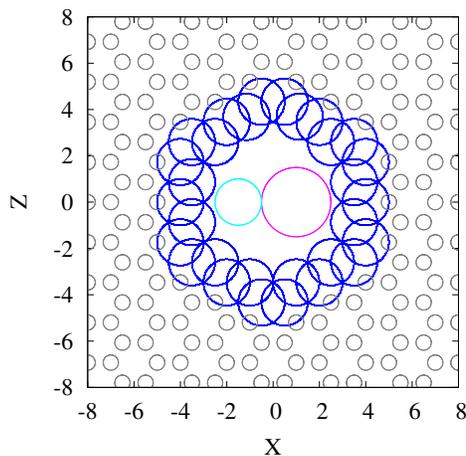
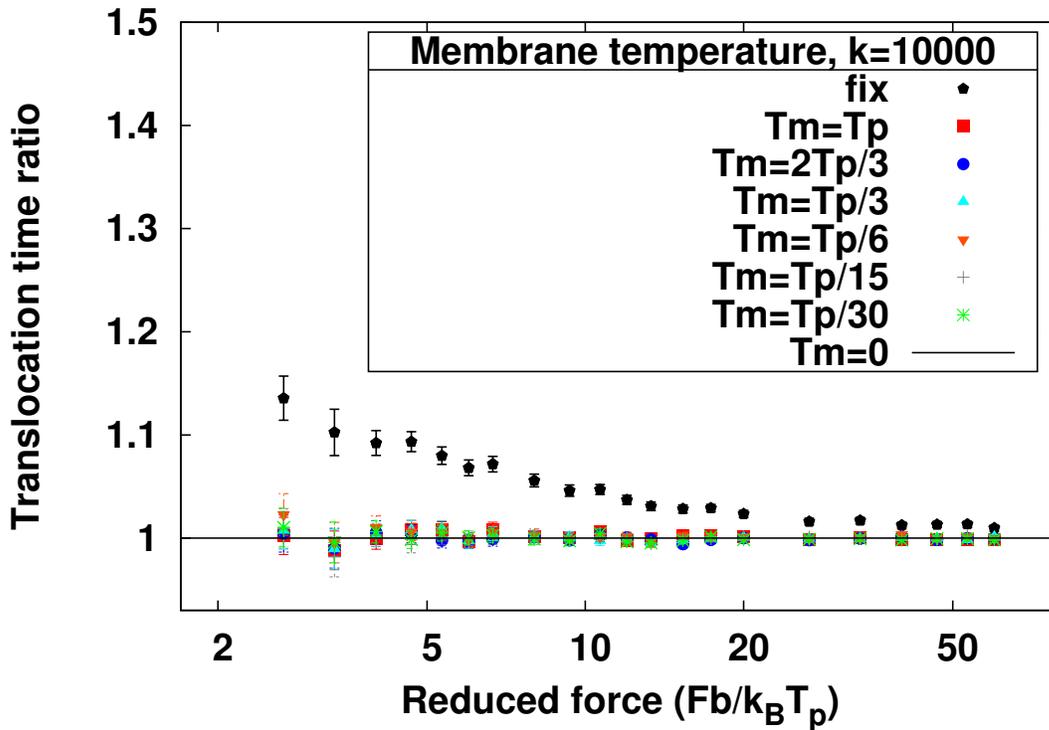


FIGURE 4.4 – Haut : Rapports des temps de translocation moyens pour la membrane fixe et en fonction de la température de la membrane T_m pour $k = 10^4$ avec la membrane ayant une température nulle pour référence. Il n'y pas d'influence de la température. La membrane très rigide n'est pas équivalente à la membrane fixe. Bas : Les grains de la membrane restent fixes comme le montre la superposition en un unique point pour chaque grain de ses coordonnées au cours de la translocation. Cette non convergence peut s'expliquer par la nature des chocs entre grains qui est modifiée.

En effet, précédemment les équations du mouvement n'étaient intégrées que pour les grains constituant le polymère, on avait alors des chocs entre le polymère et la membrane qui étaient parfaitement élastiques. Dans le cas de cette nouvelle membrane, les échanges énergétiques entre membrane et polymère sont possibles. Cette dernière affirmation a été testée au cours d'une translocation. Les résultats obtenus (voir figure 4.5) montrent que pendant la translocation (et également pendant la génération de condition initiale), les grains du pore peuvent absorber de l'énergie venant du polymère.

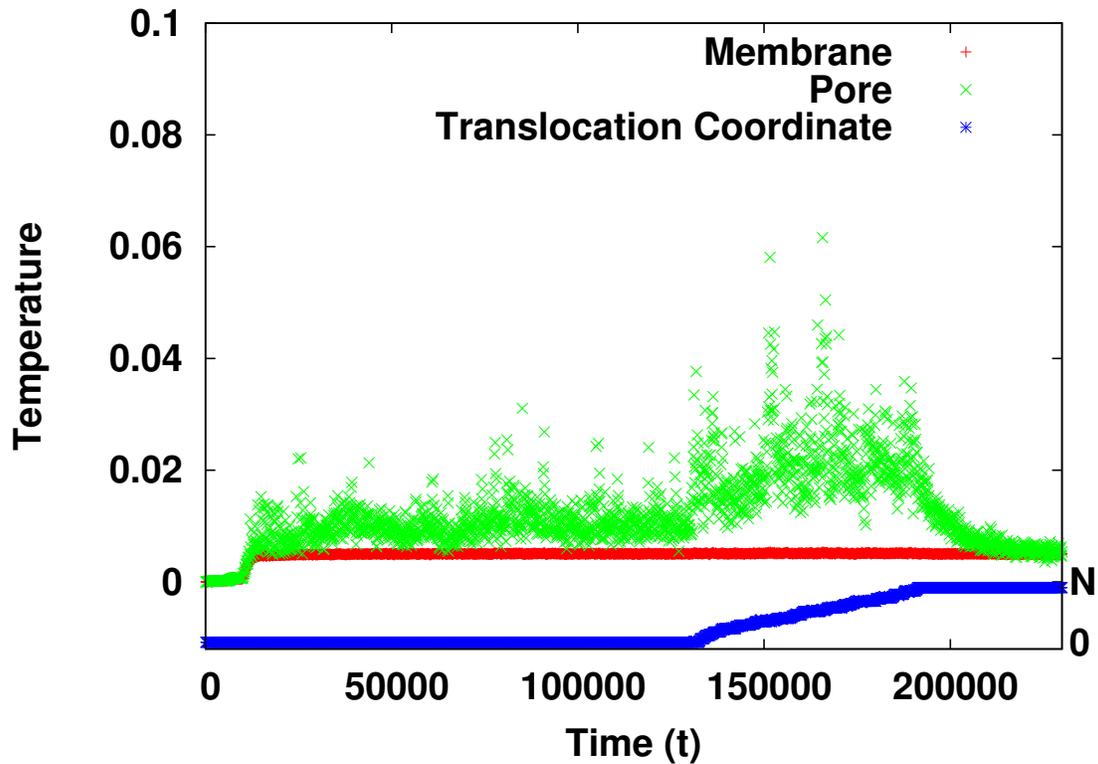


FIGURE 4.5 – Evolution de la température des grains constituant la membrane au cours de la translocation. La coordonnée de translocation est affichée afin d'être superposée à l'évolution des températures. La température de la membrane a été choisie suffisamment faible pour observer facilement l'absorption d'énergie ($T_m = 0.005$). La température est calculée à partir de la vitesse quadratique moyenne des grains de la membrane ou du pore et décroît proportionnellement au coefficient de friction des grains avec le solvant.

Sur la figure 4.5, on observe une première phase durant laquelle la membrane se met à la température imposée. La deuxième phase est lorsque le polymère s'équilibre, les chocs avec le pore augmentent la température de ce dernier. Lorsque la translocation démarre (c'est à dire lorsque la coordonnée de translocation commence à augmenter), on observe une augmentation des contacts avec transferts d'énergie vers les grains de la membrane en périphérie du pore. Lorsque la translocation est terminée, la température du pore rejoint celle de la membrane.

4.2.3 Fréquences vibratoires et suramortissement

Nous avons recherché dans la littérature des exemples d'influence des propriétés du pore sur le temps de translocation. Le cas le plus proche de ce que nous nous proposons d'étudier concerne des travaux sur l'influence de la fréquence de vibration de la largeur du pore effectués par Cohen et al. [202]. Leurs travaux sont récapitulés dans la figure 4.6.

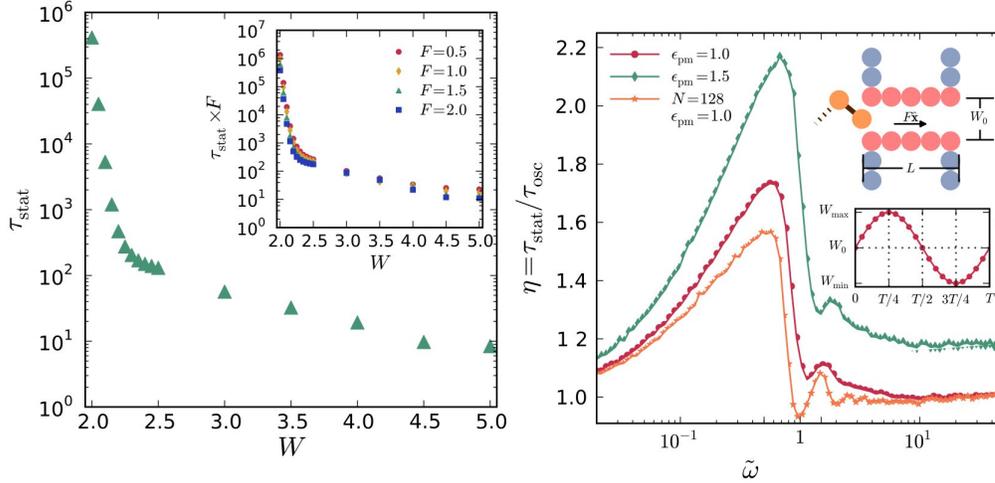


FIGURE 4.6 – Travaux réalisés par Cohen et al. [202] concernant l'influence de la fréquence de vibration de la largeur d'un nanopore sur le temps de translocation. La figure en haut à gauche démontre, comme nous l'avons également montré dans le chapitre 3, que la réduction du diamètre du pore peut significativement augmenter le temps de translocation. La figure en haut à droite démontre que la pulsation imposée à la largeur du pore peut influencer sur le temps de translocation, et plus particulièrement sur la distribution des temps comme le montre la dernière figure.

L'oscillation de la largeur du pore de manière sinusoïdale va favoriser ou non le processus de translocation en fonction de la fréquence de ces oscillations. Dans ces travaux, la fréquence de largeur du pore est imposée par l'extérieur. Dans notre cas les vibrations ne peuvent être dues qu'à l'imposition de la température T_m . Nous avons travaillé à une fréquence constante en modifiant k et m (voir figure 4.7) pour voir s'il était possible d'obtenir des résultats similaires. Nous avons alors une pulsation de vibration caractéristique de chaque grain de la membrane :

$$\omega = \sqrt{\frac{k}{m}}.$$

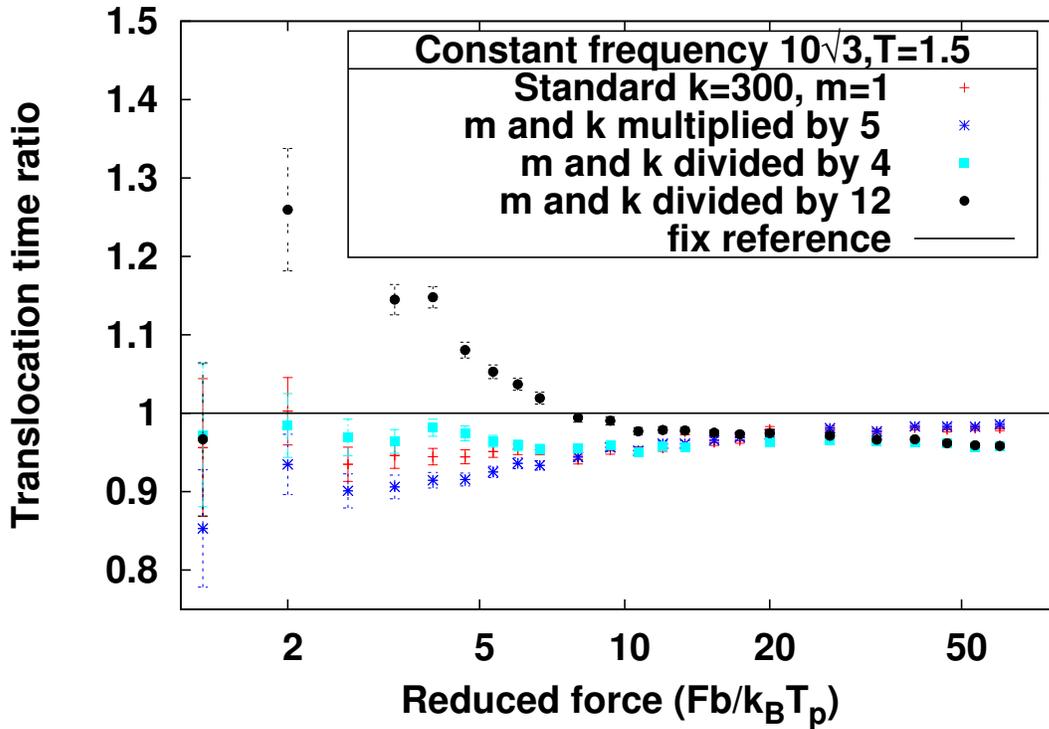


FIGURE 4.7 – Rapport des temps de translocation moyens pour une même pulsation avec la membrane fixe comme référence. Différents couples de masse m et de constante de raideur k sont considérés. Le fait de travailler à fréquence constante ne semble pas garantir un comportement similaire lors de la translocation. L'augmentation des valeurs de k et m semble ralentir la translocation.

Les résultats obtenus montrent qu'un maintien de la fréquence ne semble pas être lié à un comportement similaire. On observe que l'augmentation de la valeur de k et m entraîne une augmentation du temps de translocation. Comment expliquer ces résultats ?

Notre première hypothèse est que, contrairement aux travaux de Cohen et al. [202], nous travaillons avec des oscillateurs décorrélés. En effet dans leurs travaux, l'oscillation est imposée extérieurement au système et de manière cohérente. Dans notre cas, nos oscillateurs amortis sont indépendants. A deux dimensions, il suffit de deux oscillateurs et de connaître leur différence de phase pour définir le pore. Dans notre cas, les oscillations du pores sont le fait de 32 grains décorrélés. Notons, pour cette hypothèse, que Cohen et al. [202] observent à forte fréquence un comportement identique au cas d'un pore de taille constante égale à la valeur moyenne de la largeur du pore dont la largeur est sinusoïdale.

La seconde hypothèse est que notre pulsation caractéristique, $\sqrt{\frac{k}{m}}$, soit vide de sens. En effet, lorsque nous regardons les conséquences d'un changement de masse des grains de la membrane sur le temps de translocation, celles-ci semblent, comme le montre la figure 4.8, inexistantes. L'explication est que nous nous situons dans le cas d'un régime sur-amorti, c'est-à-dire que les termes inertiels de l'équation de Langevin sont négligeables.

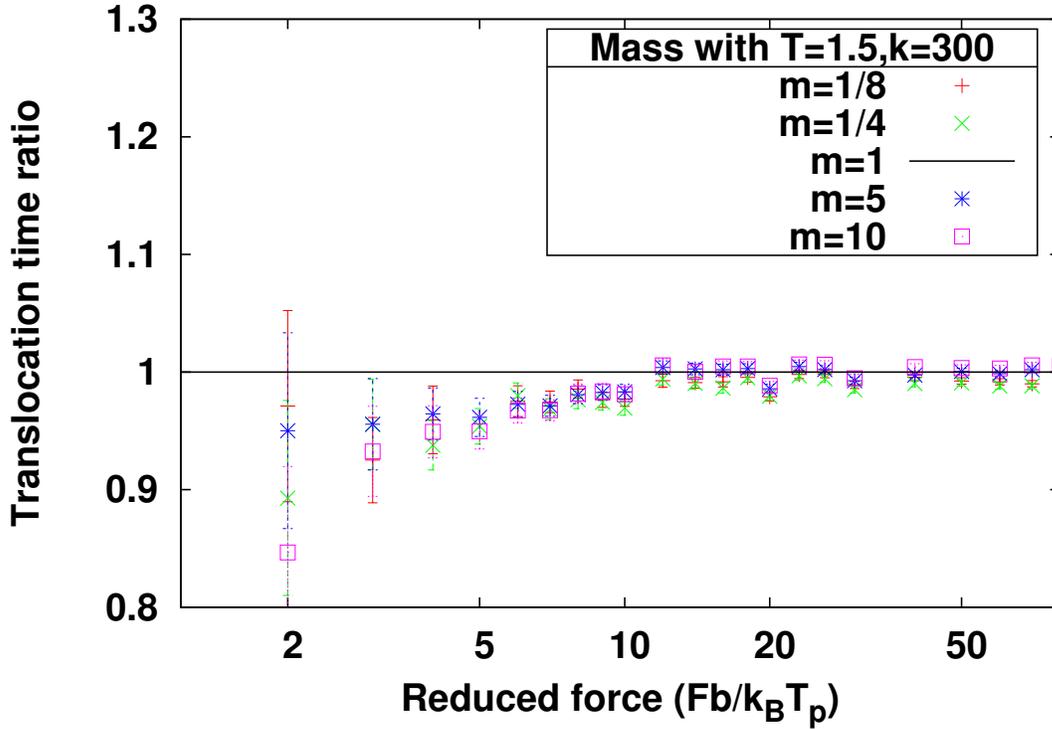


FIGURE 4.8 – Rapport des temps de translocation moyens en fonction de la masse des grains de la membrane avec la masse $m=1$ comme référence. La masse des grains constituant la membrane ne semble pas avoir d'influence notable sur le temps de translocation. Ceci pourrait être caractéristique d'un régime sur-amorti.

Cette seconde hypothèse nous semble la plus vraisemblable. En effet, nous utilisons des valeurs de masses comparables à celle des grains du polymère. La bonne adéquation entre les résultats numériques et théoriques, basés sur l'équation de Langevin en négligeant les termes inertiels, dans le cas du polymère, valident a posteriori cette hypothèse qui reste ici vraie dans le cas de la membrane.

Si les termes inertiels sont bien négligeables, comme le suggère l'absence d'influence de la fréquence caractéristique et de la masse, notre système n'a plus que trois paramètres, dont seulement deux sont indépendants pour caractériser la membrane (au lieu des quatre dont trois indépendants initialement prévus). Sans termes inertiels, l'équation de Langevin est caractérisée par deux paramètres : k/ν et $\sqrt{T_m/\nu}$. Nous avons poursuivi notre étude en conservant le coefficient de frottement $\nu = 1$ fixe et en faisant varier la constante des pièges harmoniques k et la température T_m de la membrane, tout en conservant une température $T_p=1.5$ constante pour le polymère.

4.2.4 Deux paramètres indépendants

Afin de décorrélérer l'influence de nos deux paramètres indépendants, nous avons commencé par étudier l'influence de l'amplitude du piège harmonique lorsque la température de la membrane est nulle, voir figure 4.9.

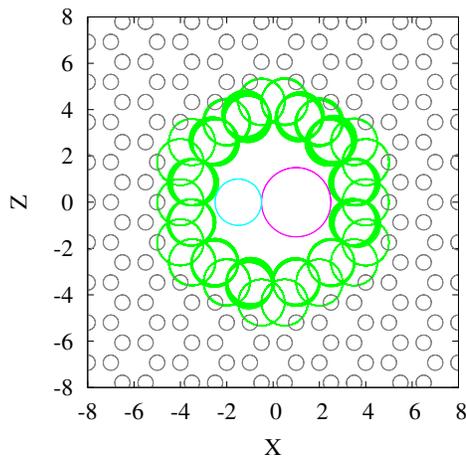
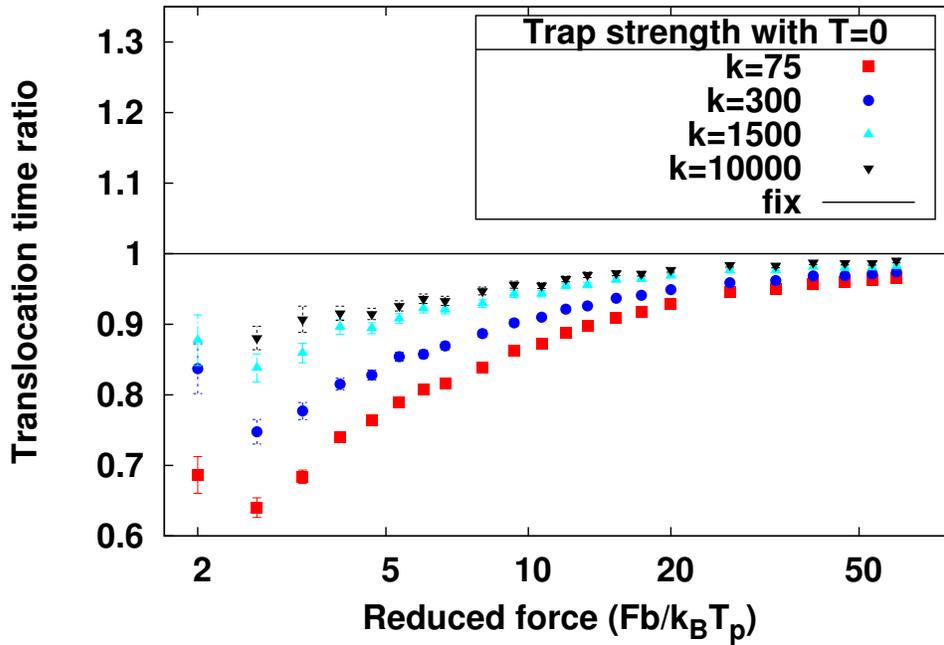


FIGURE 4.9 – Haut : Rapport des temps de translocation moyens en fonction de la raideur des pièges harmoniques, k , à température nulle avec la membrane fixe comme référence. Plus l'amplitude du piège harmonique est faible, plus le pore est déformable et la translocation facilitée. Bas : Pour une faible valeur de $k = 75$, la surimpression des coordonnées des grains au cours de la translocation montre que les grains les plus proches du centre du pore peuvent être déplacés selon l'axe reliant le grain au centre, lors de chocs avec le polymère.

Une diminution de la valeur de la constante de raideur k de nos pièges harmoniques, à température nulle facilite la translocation, notamment à faibles forces, la déformabilité induite par la diminution de k explique ce comportement.

Cette étude permet de montrer qu'une faible valeur de k facilite la déformation du pore à température nulle et donc diminue le temps de translocation. Il reste donc à déterminer l'influence de la température.

Afin d'observer une certaine influence de la température, nous allons devoir nous placer dans un cas où la valeur de k n'est pas trop élevée, car sinon, comme le montre la figure 4.4, aucun effet notable ne pourra être observé. Nous avons donc opté pour la valeur standard de $k = 300$ et reportons les résultats obtenus sur la figure 4.10.

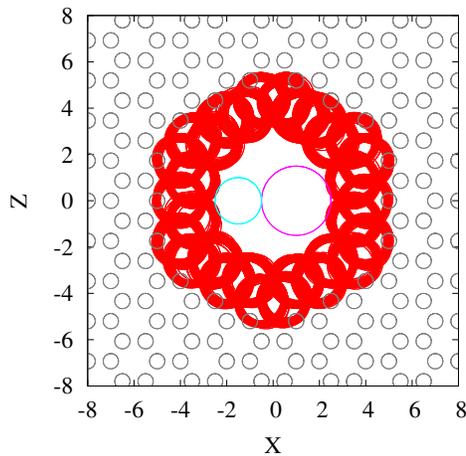
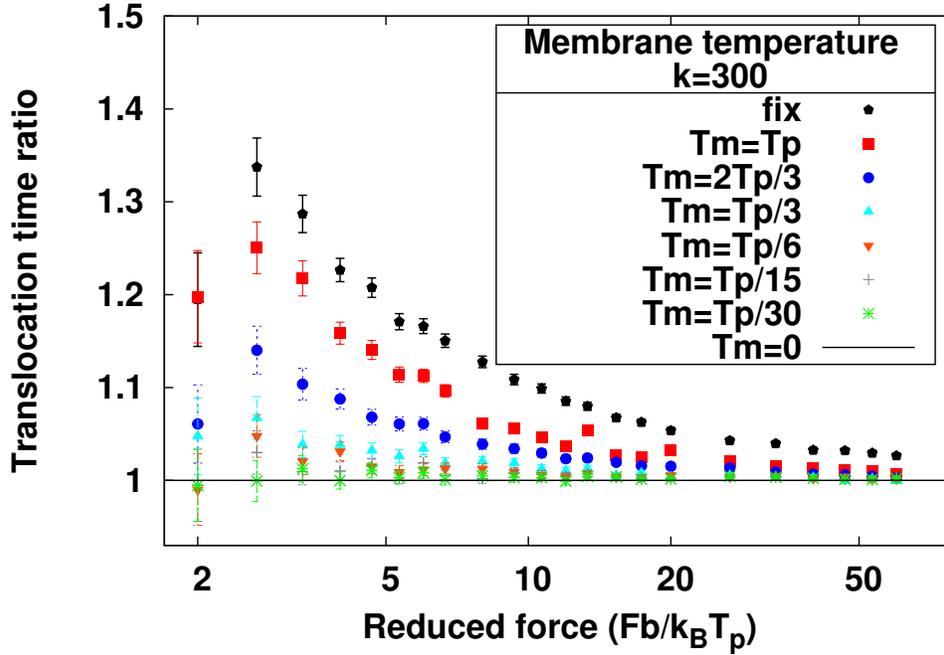


FIGURE 4.10 – Haut : Rapport des temps de translocation moyens, lorsque $k = 300$, en fonction de la température T_m de la membrane avec la membrane à température nulle comme référence. Pour une valeur de k donnée, l'augmentation de la température augmente l'amplitude des vibrations. Bas : Les vibrations réduisent l'ouverture effective du pore, comme le suggère la surimpression des positions des grains du pore au cours de la translocation, et ralentissent donc la translocation.

A constante de raideur k fixée, l'augmentation de la température de la membrane ralentit la translocation et notamment, encore une fois, à faibles forces. Nos résultats laissent penser que l'augmentation de la température semble augmenter l'amplitude des oscillations qui réduisent la taille effective du pore et ralentit la translocation.

Nous avons donc deux effets antagonistes, accélération de la translocation par la déformabilité du pore et ralentissement à cause des vibrations d'origine thermique de la membrane. L'un est il plus important que l'autre ? La figure 4.11 montre qu'ils sont d'ordre de grandeur semblable et l'augmentation de la température permet de passer de la prépondérance d'un effet à l'autre. Pour une même valeur de k , une température faible peut faciliter la translocation et une température plus élevée peut, au contraire la ralentir.

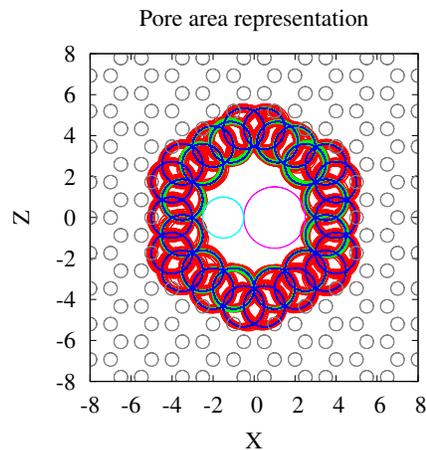
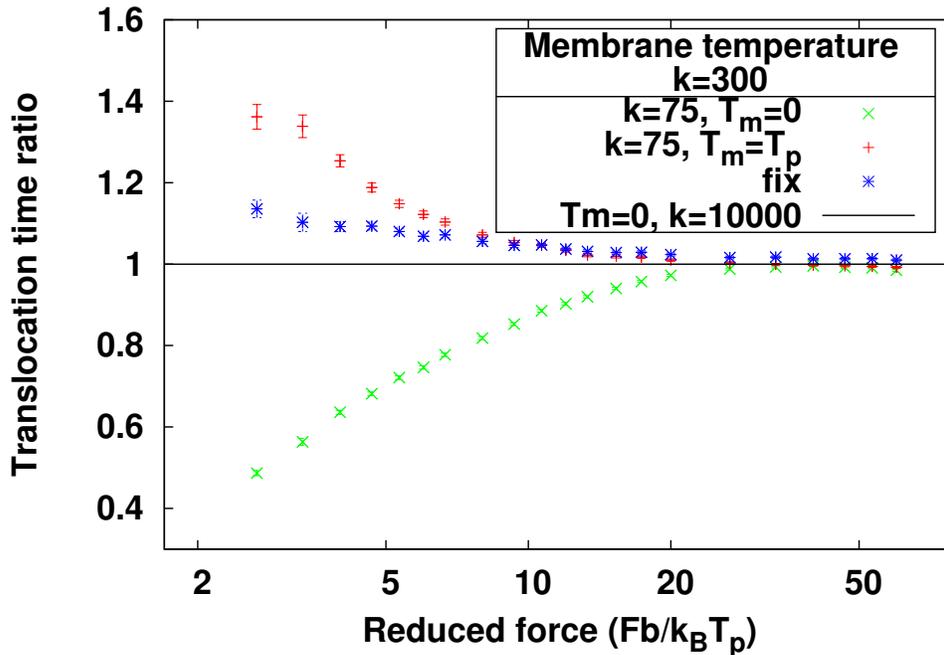


FIGURE 4.11 – Haut : Rapport des temps de translocation moyens de situations caractéristiques des influences montrées précédemment avec la membrane très rigide à température nulle comme référence. Les deux tendances observées sont dues à des effets antagonistes. Pour une valeur de k faible, on peut avoir une forte déformabilité qui favorise la translocation, mais à partir d'une certaine température, l'effet des vibrations surpasse celui de la déformabilité. Bas : La surimpression des trois trajectoires étudiées permet de visualiser le comportement du pore au cours de la translocation.

Nous avons montré que pour une valeur de k donnée, une température nulle augmente la vitesse de translocation en permettant la déformabilité du pore, ce processus est concurrencé, lors de la prise en compte de la température, par une réduction de la vitesse de translocation

due aux vibrations du pore qui réduisent sa taille effective. Il est intéressant de noter que les vibrations et déformations n'ont pas de direction privilégiée comme le montre le tracé à trois dimensions de la figure précédente 4.12.

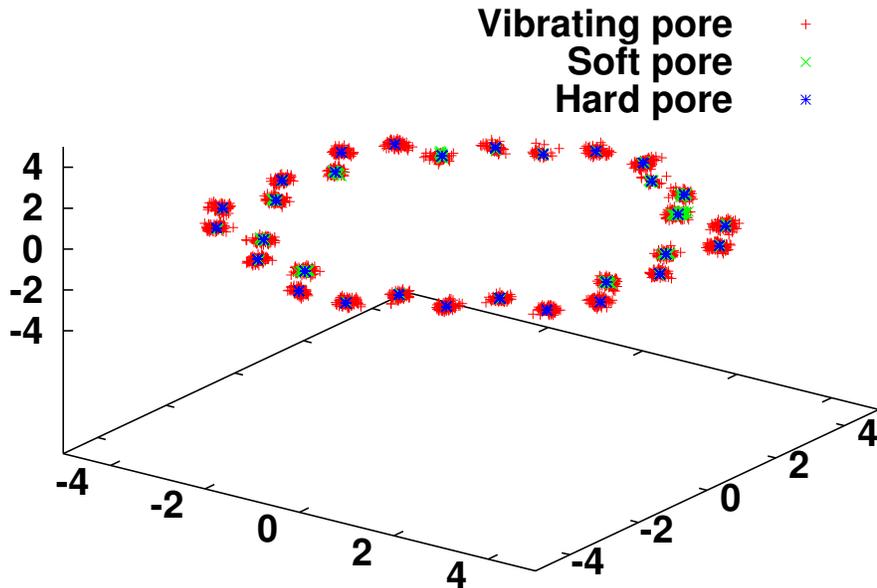


FIGURE 4.12 – Vibrations du pore tracées à trois dimensions. Il n'y a pas de direction de vibration et/ou de déformation privilégiée dans le cas de la membrane dont les grains sont plongés dans des potentiels harmoniques.

Nous nous sommes intéressés à l'influence de nos deux paramètres indépendants sur les valeurs de forces seuils que nous avons définis dans le [chapitre précédent](#). Lorsque nous les évaluons avec la probabilité d'effectuer la translocation (figure 4.13), nous obtenons ΔF quasiment constant pour $N=16$, il ne semble donc être fonction que de la longueur de la chaîne. Les valeurs de F_0 augmentent très peu lorsque la température augmente et diminuent légèrement lorsque k diminue. Pour nos forces seuils estimées en analysant les distributions des temps de translocation, nos régressions linéaires permettent d'évaluer des forces seuils, F_s , qui sont cette fois encore, relativement stables (voir figure 4.14).

Il est surprenant de constater que nos temps de translocation peuvent être affectés par les paramètres utilisés mais que les forces seuils associées restent, quant à elles, relativement stables.

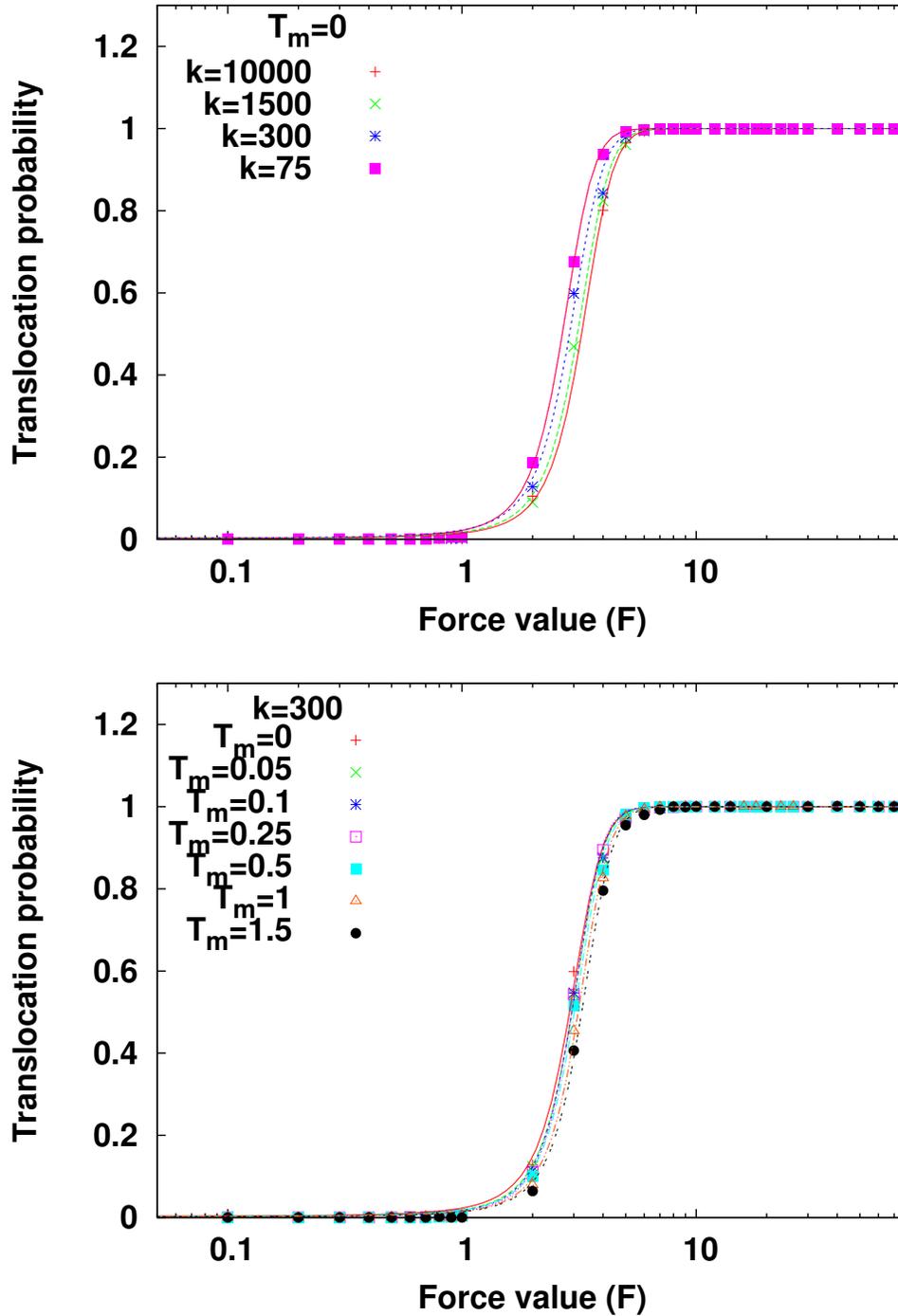


FIGURE 4.13 – Probabilité de translocation en fonction de la valeur de k (en haut) et de la température (en bas). La modification de nos deux variables indépendantes (définies par l'équation 3.16) semble avoir une influence faible sur nos probabilités de translocation et forces seuils associées ($F_0 = 3.24, 3.10, 2.88$ et 2.68 en haut par valeur de k décroissante, $\Delta F \approx 0.5$ semble presque constant ; $F_0 = 2.88, 2.95, 2.94, 2.94, 3.02$ et 3.13 en bas par valeur de T croissante, encore une fois $\Delta F \approx 0.5$ semble presque constant).

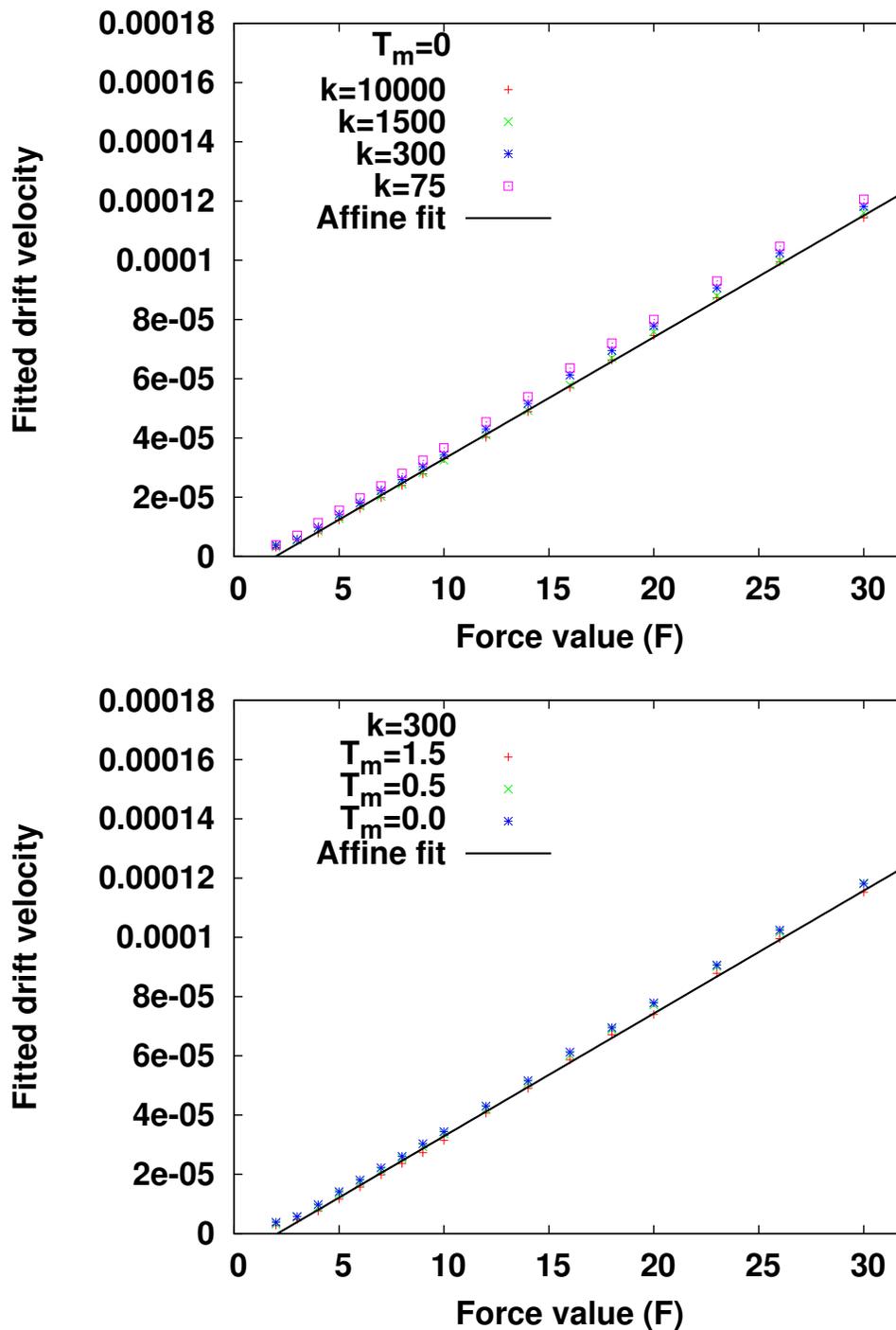


FIGURE 4.14 – Vitesse moyenne de translocation estimée par l’analyse des distributions en fonction de la valeur de k (en haut) et de la température (en bas). La force seuil est estimée lorsque la droite des vitesses de translocation coupe l’axe des abscisses. Encore une fois, la modification de nos deux variables indépendantes semble avoir une influence faible sur nos forces seuils ($F_s = 1.97, 1.87, 1.61$ et 1.23 en haut par valeur de k décroissante ; $F_s = 1.60, 1.80$ et 2.07 en bas par valeur de T croissante).

La diminution de la constante de raideur a pour effet de réduire également la force seuil. Ces résultats sont en accord avec une translocation facilitée. L'augmentation de la température a pour effet d'augmenter les forces de seuil, ce qui est cohérent avec une réduction de la taille du pore effectif.

Nous nous sommes demandés s'il était possible de réduire les effets de la température à une réduction du pore à la taille effective de ce dernier dû aux vibrations. Nous avons donc effectué une simulation à température nulle avec une valeur d'interaction stérique, σ , de la membrane légèrement plus élevée pour que la taille des grains de la membrane soit telle que le pore soit réduit de l'ordre de grandeur de la racine du déplacement carré moyen du cas précédent lorsqu'il y avait des vibrations d'origines thermique.

Les résultats obtenus présentés sur la figure 4.15, montrent que le cas est un peu plus compliqué et que bien qu'allant dans le même sens, les effets obtenus dans les deux cas ne sont pas exactement de même amplitude. Il semblerait que nous ayons trop réduit le pore en considérant la racine du déplacement carré moyen.

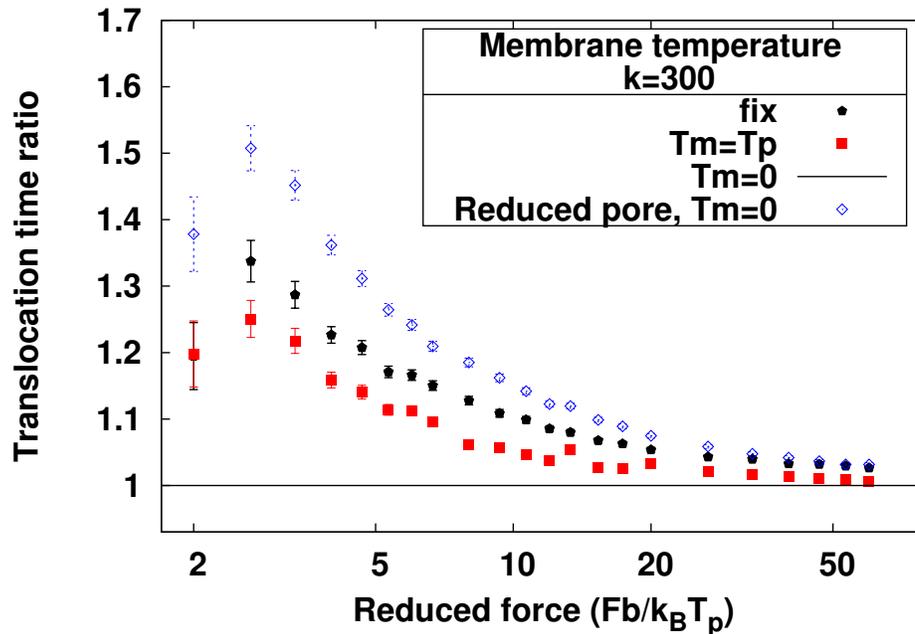


FIGURE 4.15 – Rapport du temps de translocation moyen entre une membrane vibrante à $T_m = T_p$ (symboles rouges), une membrane avec un pore réduit à température nulle (symboles bleus) et une membrane fixe (symboles noirs). Bien qu'allant dans le même sens, la réduction du pore de l'ordre de grandeur du déplacement carré moyen engendré par les vibrations est plus contraignante que les seules vibrations. La surface effective du pore est surestimé en prenant en compte le déplacement carré moyen.

Bien que mal évaluée, l'idée d'une réduction de la surface effective du pore par les vibrations d'origines thermique nous semble pertinente. En effet, l'allure générale de l'évolution en fonction de la force est très semblable.

Intéressons-nous maintenant au cas d'une membrane qui en plus d'être déformable et de présenter des propriétés vibrationnelles peut dorénavant se déformer dans son ensemble.

4.3 Membrane flexible

4.3.1 Définition de la membrane

Nous allons maintenant étudier le cas d'une membrane flexible. Expérimentalement, cela se rapproche plus des membranes fines à base d'origamis d'ADN [103, 104] que le cas précédent, plus adapté aux membranes constituées de cristaux bidimensionnels. Cette fois-ci nos grains constituant la membrane ne sont plus plongés dans un potentiel harmonique mais liés entre eux. Une déformabilité de la membrane plus importante est attendue.

Le réseau hexagonal ne nous sert plus qu'à donner un ensemble de coordonnées initiales. Afin d'empêcher la dérive de la membrane ainsi que son effondrement, deux bords opposés sont maintenus immobiles (c'est un des designs expérimentaux envisagé [112]). Chacun des grains de la membrane est lié à ses plus proches voisins (c'est à dire 3 grains dans le cas général et 2 pour les grains situés sur le contour du pore ou aux extrémités de la membrane). Nous avons choisi des liaisons de type FENE afin que l'extension maximale des liaisons puisse garantir la structure de notre membrane. Les paramètres indépendants de notre membrane sont donc maintenant : k préfacteur énergétique caractéristique de nos liaisons, σ_m et R_{0m} les caractéristiques géométriques de nos liaisons, T_m sa température, ν le coefficient de friction des grains.

Par rapport au cas précédent, les nouveaux paramètres principaux de la membrane sont d'ordre géométriques. Le fait de maintenir deux bords de la membrane impose une dimension donnée pour la membrane. Les contacts membrane/polymère seront régis comme dans le cas précédent par des interactions de Lennard-Jones avec $\sigma_{ij} = 1$. Pour la membrane on prendra comme base $\sigma_m = 1/3$, $R_{0m} = 1.5$ et la constante énergétique associée au FENE, $k = 3000$. Nous multiplions les valeurs homogènes à des distances par un unique paramètre géométrique λ pour évaluer la tension de la membrane (voir figure 4.16).

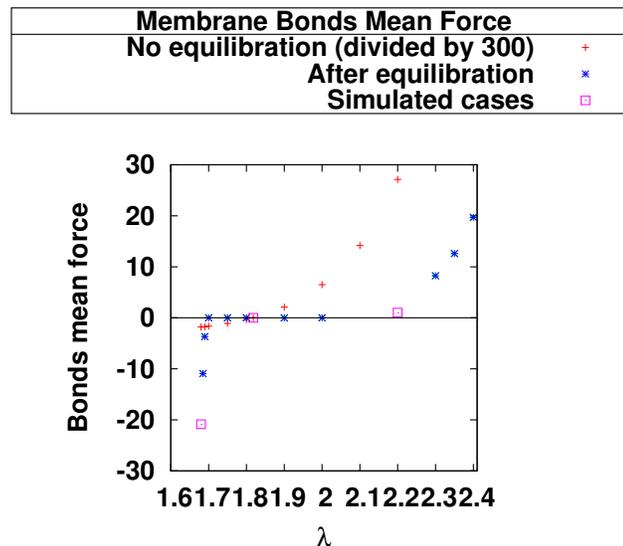


FIGURE 4.16 – Force moyenne exercée par les liaisons de la membrane, avant (rouge) et après (bleu) équilibration. une valeur négative signifie qu'en moyenne la liaison représente une attraction entre grains, une valeur positive, une répulsion. Les symboles carrés représentent les conditions de simulations que nous allons tester.

Après équilibration, à température nulle, on observe trois zones. Dans la première zone, la force moyenne des liaisons est négative (donc attractive), la membrane est tendue. On a ensuite un plateau sur lequel la tension est nulle. Puis une troisième zone où les liaisons sont répulsives et la membrane est sous pression. Ne pas permettre au système de s'équilibrer permet de repérer le point de tension nulle qui ne va pas entraîner de déformation de la membrane.

La référence utilisée pour comparer les effets des propriétés de la membrane sera celle d'une membrane vibrante avec $k = 10^4$ très grand et T_m nulle, c'est-à-dire une membrane quasiment fixe avec des échanges énergétiques possibles entre la membrane et le polymère.

La variation de λ permet de distinguer trois régimes de tension repérés sur la figure 4.16 et illustrés par la figure 4.17, que nous allons étudier.

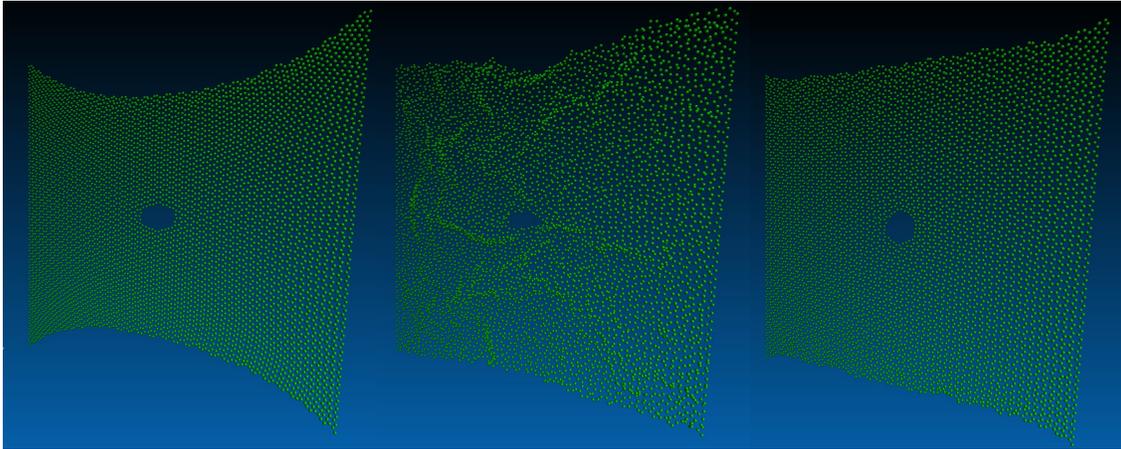


FIGURE 4.17 – La variation du facteur géométrique λ permet, tout en conservant un nombre de grains et une taille de membrane constants de jouer sur la tension au sein de la membrane. Il est possible d'avoir des régimes dans lesquels la membrane est sous tension (image de gauche, $\lambda=1.68$), est sous pression (image du milieu, $\lambda=2.2$), ou n'est ni tendu ni sous pression (image de droite, $\lambda=1.818$).

Une fois choisies les trois valeurs de λ , 1.68 1.818 et 2.2, pour des membranes respectivement sous tension, non tendue et sous pression, nous avons effectué des translocation après avoir laissé s'équilibrer la membrane et le polymère avec une extrémité à l'entrée du pore. Le temps de translocation n'est maintenant plus défini lorsque le polymère a entièrement franchi le plan $y = 0$ mais lorsque tous les grains du polymère ont dépassé tous les grains du pore. En effet, la membrane étant déformable, cette nouvelle précaution devient nécessaire. Etudions ces trois cas qui permettent de travailler à taille de membrane constante.

4.3.2 Membrane sous tension

Pour commencer, intéressons-nous au cas d'une membrane fortement tendue, pour cela nous avons choisi un $\lambda = 1.68$, ce qui nous situe dans le premier régime décrit sur la figure 4.16. Il s'agit du régime pour lequel nous nous attendons à des résultats les plus proches du cas précédent. En effet, la membrane étant sous tension, les déplacements perpendiculaires seront plus limités. La figure 4.18 montre les résultats obtenus sur les temps de translocation pour diverses valeurs de température. N'ayant plus de position d'équilibre clairement définie pour chaque grain, notre membrane est maintenant sujette à des artefacts dans le cas où nous lui appliquons une température nulle. En effet lorsque le polymère s'équilibre, les contacts avec la membrane peuvent (surtout dans les cas non tendus) entraîner des déformations qui sont alors irréversibles.

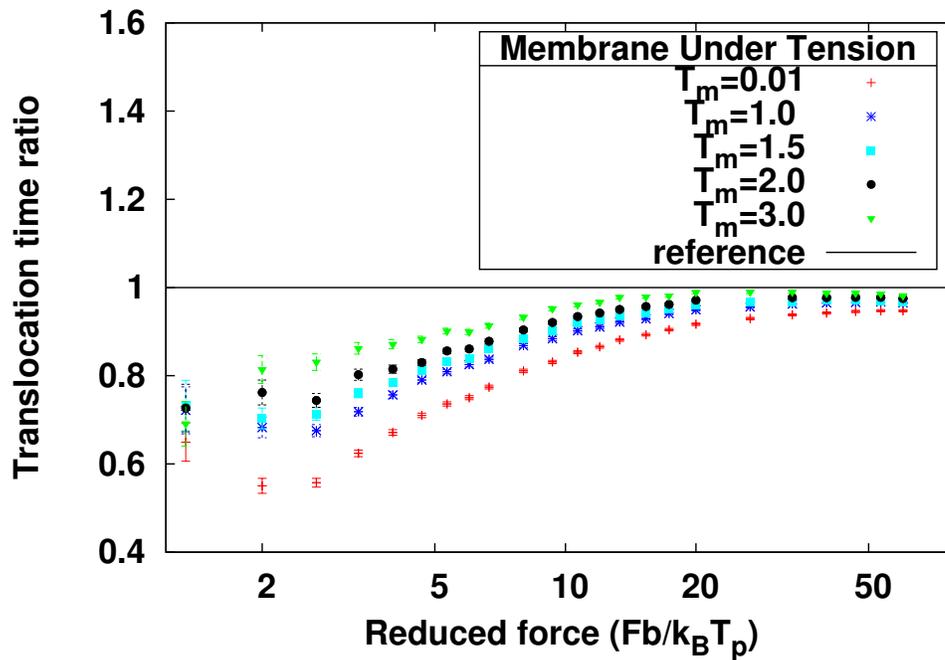


FIGURE 4.18 – Rapport des temps de translocation moyens, lorsque $\lambda = 1.68$, en fonction de la température T_m de la membrane avec la membrane vibrante très rigide ($k = 10^4$ très grand et T_m nulle) comme référence. A température presque nulle, les temps de translocation sont minimaux. Ils augmentent avec la température de la membrane. Les vibrations semblent comme dans le cas précédent, ralentir la translocation.

Les résultats semblent proches du cas précédent de la membrane vibrante avec une valeur de k moyenne et des variations de température (voir figure 4.10). Pour des températures moyennes, la force seuil nécessaire pour effectuer la translocation est la même que lors du cas précédent et de la membrane fixe. C'est seulement lorsque la température est très faible que la translocation semble facilitée et que la force seuil diminue (voir figure 4.19). L'explication qui nous semble la plus logique est que lorsque la température de la membrane est suffisamment faible, cette dernière est plus facilement déformable, comme le suggère la figure 4.20, cependant cette différence reste ténue dans le cas de la membrane tendue.

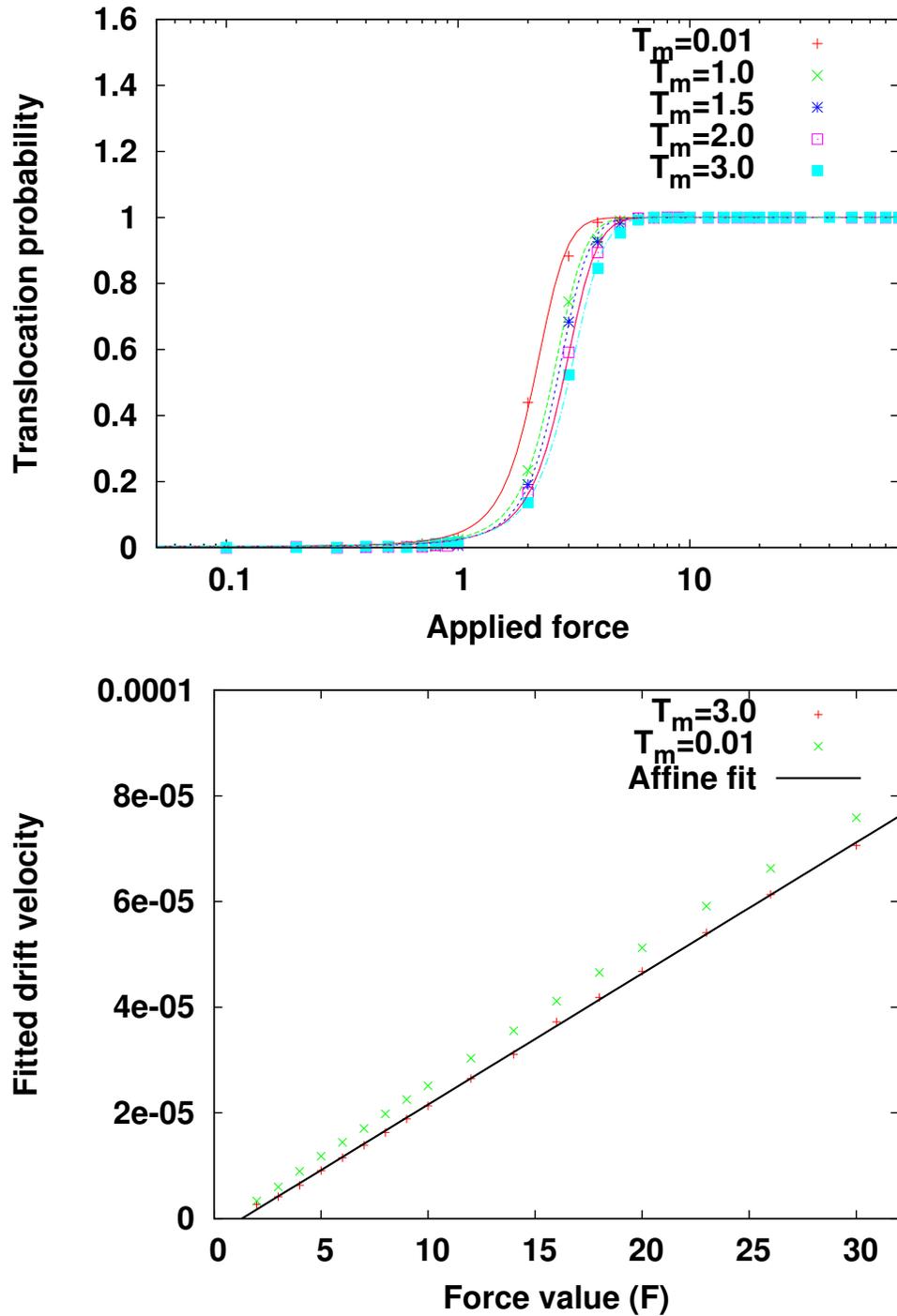


FIGURE 4.19 – Estimation de forces seuils pour la membrane tendue en utilisant la probabilité de translocation du côté trans (en haut) et l’analyse des temps de distribution (en bas). La force seuil estimée par probabilité de translocation varie de $F_0=2.12$ pour une température faible à des valeurs plus élevées comprises entre 2.53 et 2.99 pour des températures plus élevées ce qui représente des variations très faibles. Pour l’estimation par l’analyse des distributions des temps de translocation, les forces seuils estimés sont 1.30 pour $T_m = 3.0$ pour un coefficient de friction estimé à 2.5 et une force seuil de 0.47 et un coefficient de friction assez proche de 2.61 dans le cas où $T_m = 0.01$.

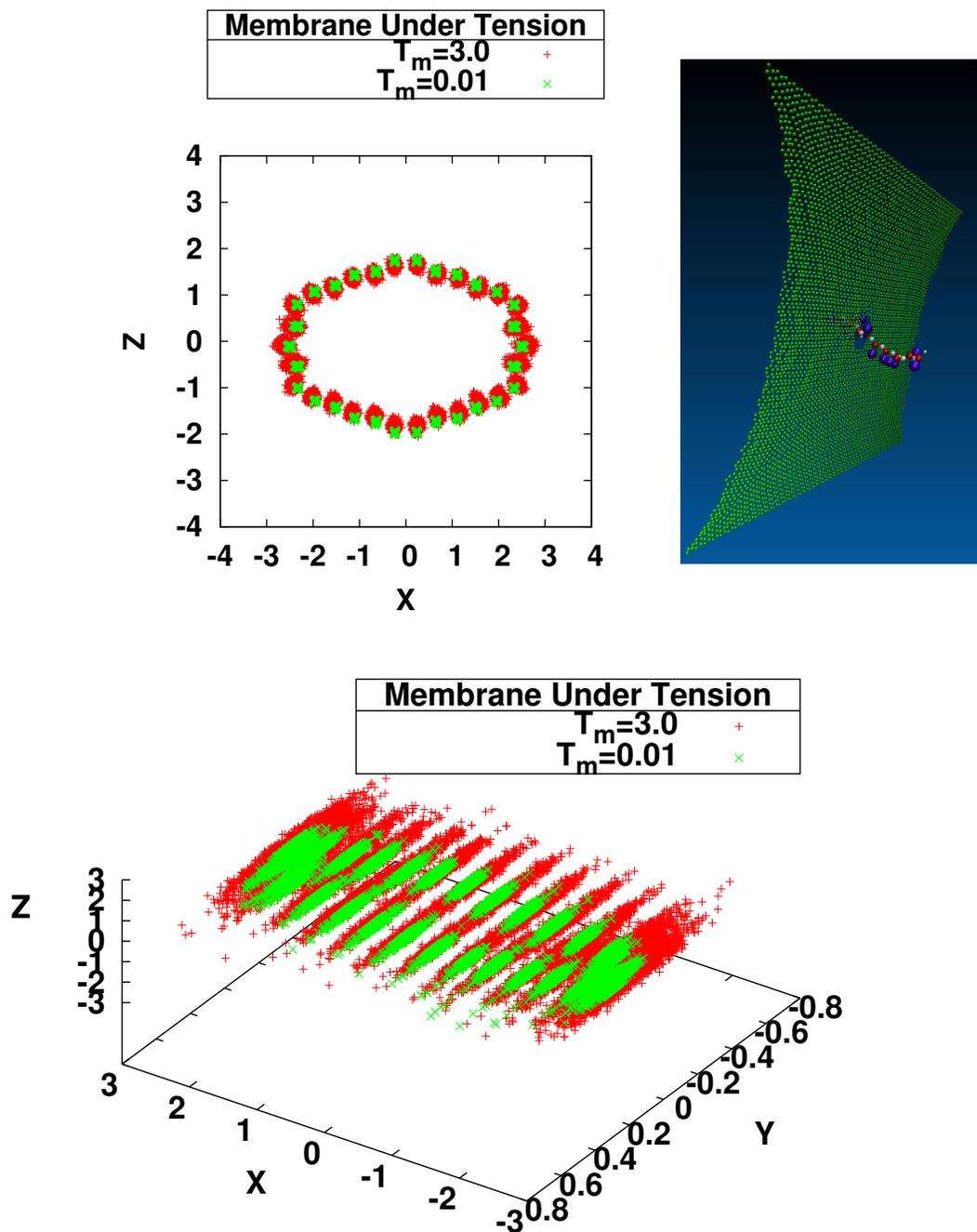


FIGURE 4.20 – Position des grains adjacents au pore lors d’une translocation à travers une membrane tendue ayant un $\lambda = 1.68$ et une température $T_m = 3.0$ (rouge) et $T_m = 0.01$ (vert), à 2 et 3 dimensions (haut et bas). Le cas de la membrane tendue est proche du cas des grains plongés dans un potentiel harmonique que nous avons étudié précédemment. La tension déforme le pore qui est alors plus grand que dans le cas précédent, d’où des temps de translocation plus faibles.

Le cas de la membrane tendue limite les déplacements orthogonaux de la membrane et est donc proche du cas de la membrane uniquement vibrante, nous avons juste un pore étiré, légèrement

plus large à cause de la déformation dans l'axe tendu, ce qui favorise la translocation. Regardons maintenant le cas d'une membrane non tendue.

4.3.3 Membrane initialement relâchée

Abordons maintenant le cas d'une membrane non tendue, pour cela nous avons choisi un $\lambda = 1.818$, ce qui nous situe dans le second régime décrit sur la figure 4.16 et plus précisément lorsque la courbe non équilibrée coupe l'axe des abscisses. La figure 4.21 montre les résultats obtenus pour diverses valeurs de température. Nos résultats montrent une différence très marquée entre les températures supérieures à 1 et le cas de la température très faible, notamment en ce qui concerne les forces seuils (voir figure 4.22). En effet, il semblerait que la tension soit nulle uniquement à faible température. La figure 4.23 montre que à faibles forces, le pore présente une géométrie circulaire qu'il tend à perdre lorsque la température augmente au profit d'une ovale qui se rapproche de ce que nous avons observé dans le cas de la membrane tendue. Un autre indice de ce gain en tension de la membrane est la perte de déformabilité au profit des vibrations à température élevée.

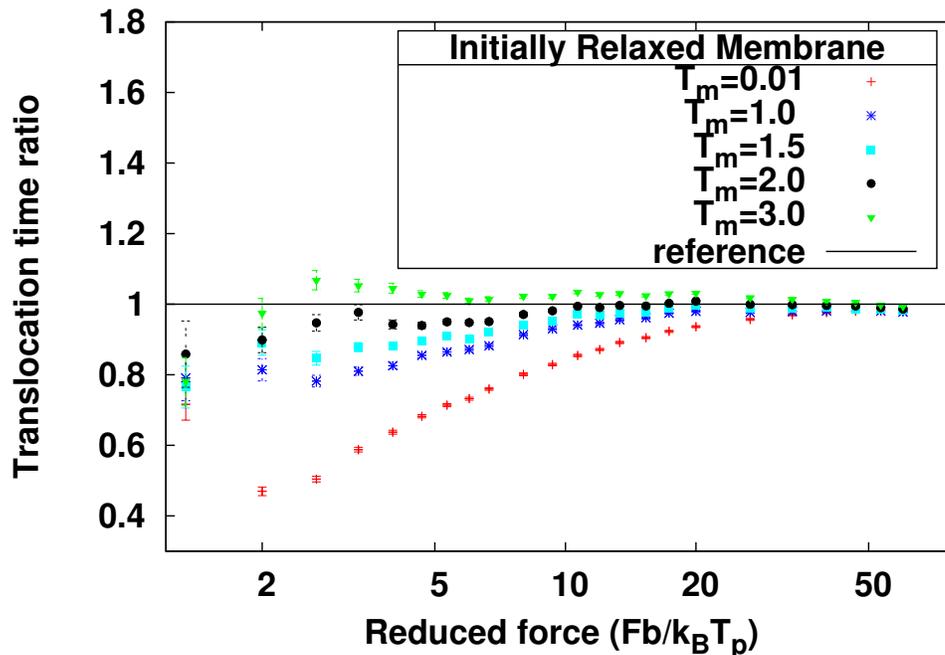


FIGURE 4.21 – Rapport des temps de translocation moyens, lorsque $\lambda = 1.818$, en fonction de la température T_m de la membrane avec la membrane vibrante très rigide ($k = 10^4$ très grand et T_m nulle) comme référence. A température presque nulle, les temps de translocation sont minimaux. Ils augmentent avec la température de la membrane. Les vibrations semblent comme dans le cas de la membrane tendue, ralentir la translocation. Cette fois la convergence à fortes forces semble plus rapide.

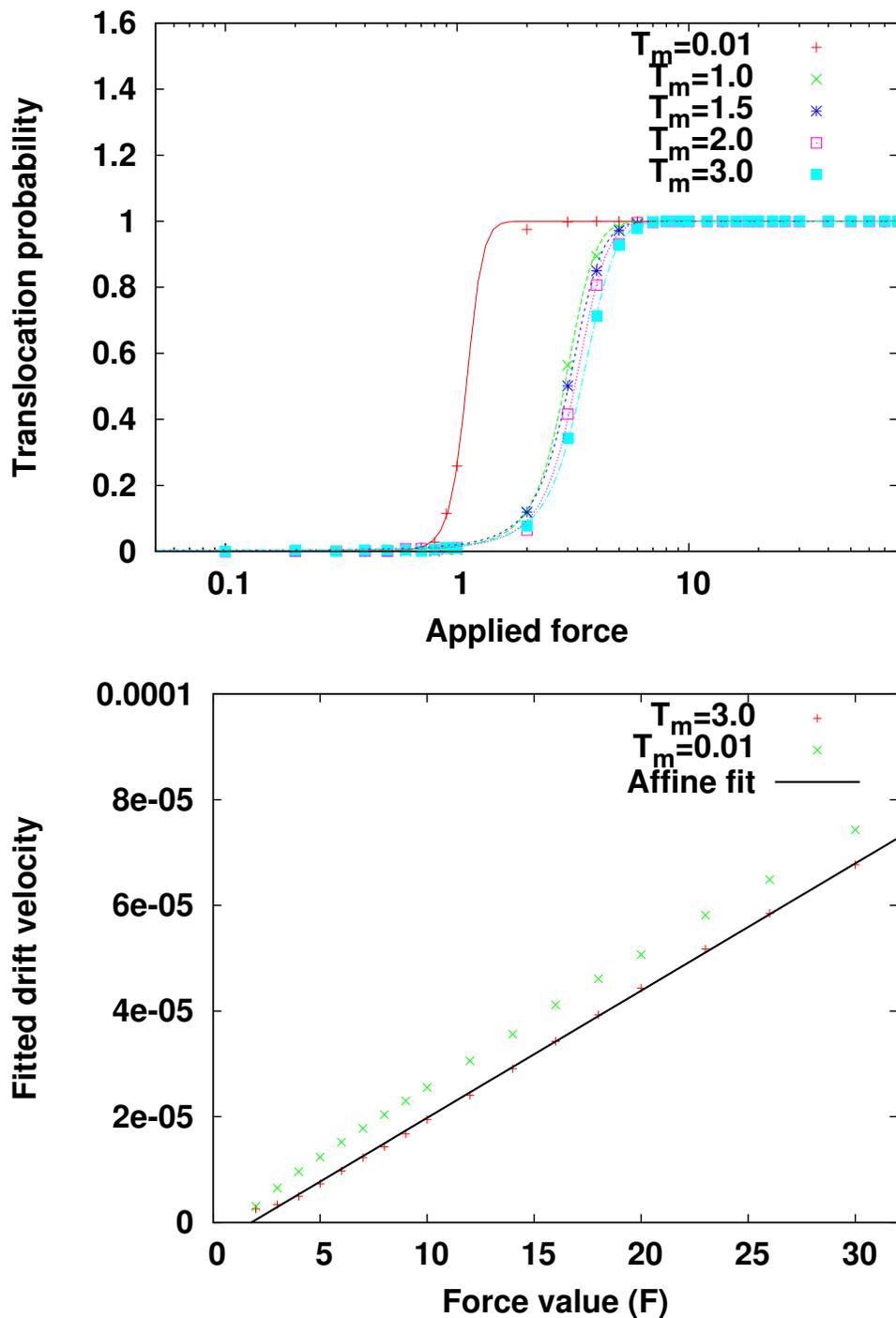


FIGURE 4.22 – Estimation de forces seuils pour la membrane initialement relâchée en utilisant la probabilité de translocation du côté trans (en haut) et l’analyse des temps de distribution (en bas). La force seuil estimée par probabilité de translocation se démarque très clairement dans le cas d’une température presque nulle ($F_0=1.10$) par rapports aux autres températures ($F_0=2.90$, 3.02 , 3.22 et 3.43 pour $T_m = 1.0$, 1.5 , 2.0 et 3.0 respectivement). Pour l’estimation par l’analyse des distributions des temps de translocation, les forces seuils estimés sont 1.79 pour $T_m = 3.0$ pour un coefficient de friction estimé à 2.41 et une force seuil de 0.10 et un coefficient de friction de 2.53 dans le cas où $T_m = 0.01$.

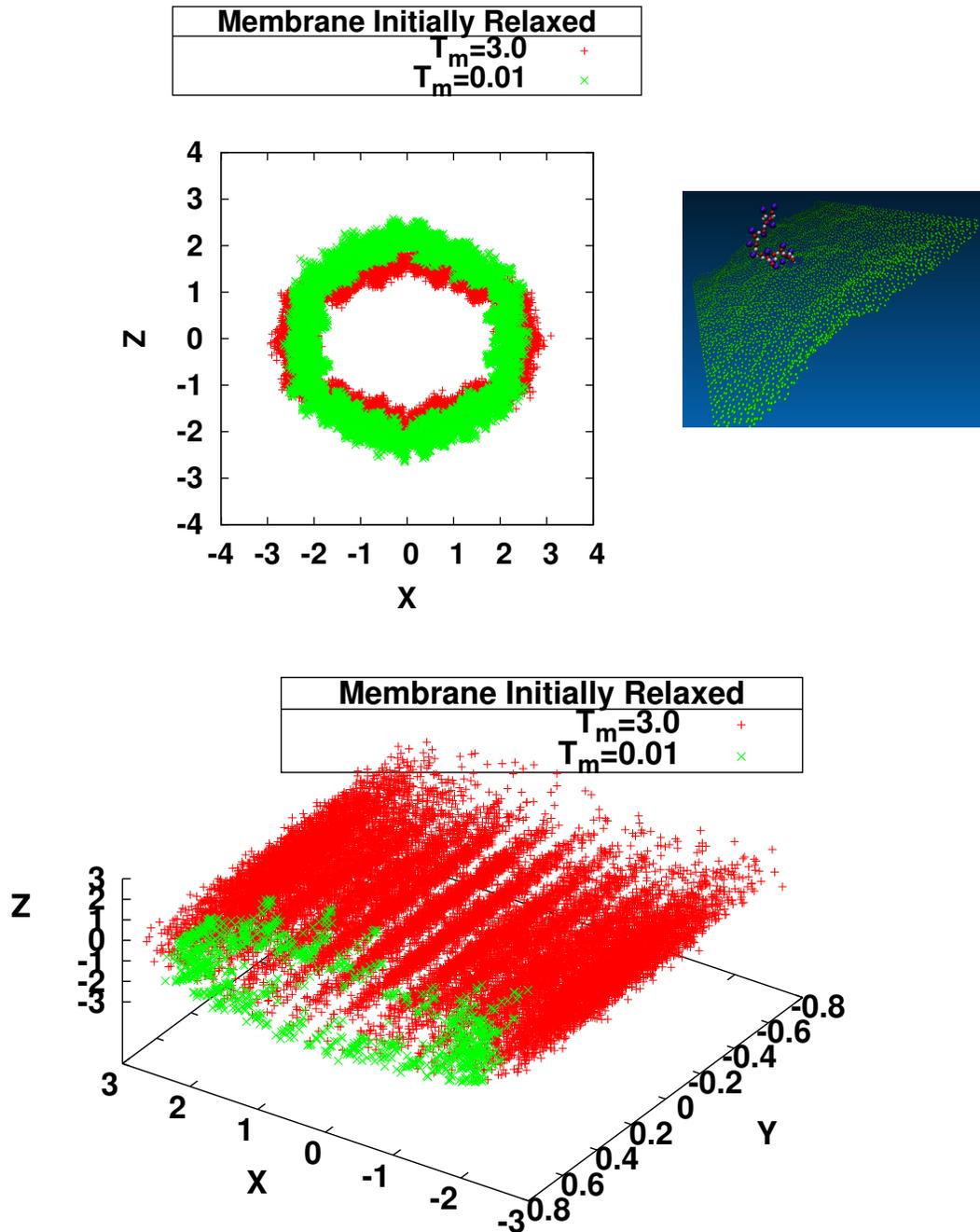


FIGURE 4.23 – Position des grains adjacents au pore lors d’une translocation à travers une membrane initialement relâchée ayant un $\lambda = 1.818$ et une température $T_m = 3.0$ (rouge) et $T_m = 0.01$ (vert), à 2 et 3 dimensions (haut et bas). Lorsque la température est faible, on a une membrane relâchée et dont le pore est relativement déformé dans la direction de la translocation. Pour les hautes températures, les vibrations d’origine thermiques génèrent une tension au sein de la membrane qui se rapproche alors du cas de la membrane initialement tendue.

Lorsque l’on augmente la température d’une membrane relâchée, on insère de la tension au sein de la membrane et on est proche du cas de la membrane tendue. A température faible,

la tension l'est également et les déformations diminuent la valeur de force seuil nécessaire à atteindre pour effectuer la translocation. Investiguons le cas d'une membrane sous pression.

4.3.4 Membrane sous pression

Le dernier régime qu'il nous reste à étudier est celui d'une membrane sous pression, nous avons choisi une valeur de $\lambda = 2.2$ qui se situe proche du début du troisième régime. Nous nous plaçons volontairement dans cette situation car si l'on augmente trop λ , il est possible de se retrouver dans des situations absurdes impliquant une traversée de la membrane par des grains du polymère. Malgré cette précaution, nous observons, à faible température des artefacts. Tout d'abord en ce qui concerne les temps de translocation (voir figure 4.24), on est toujours dans le cas de vibrations d'origines thermiques qui ralentissent la translocation, cependant le plateau atteint à fortes forces bien que amputé manuellement des trajectoires anormalement trop longues reste surestimé.

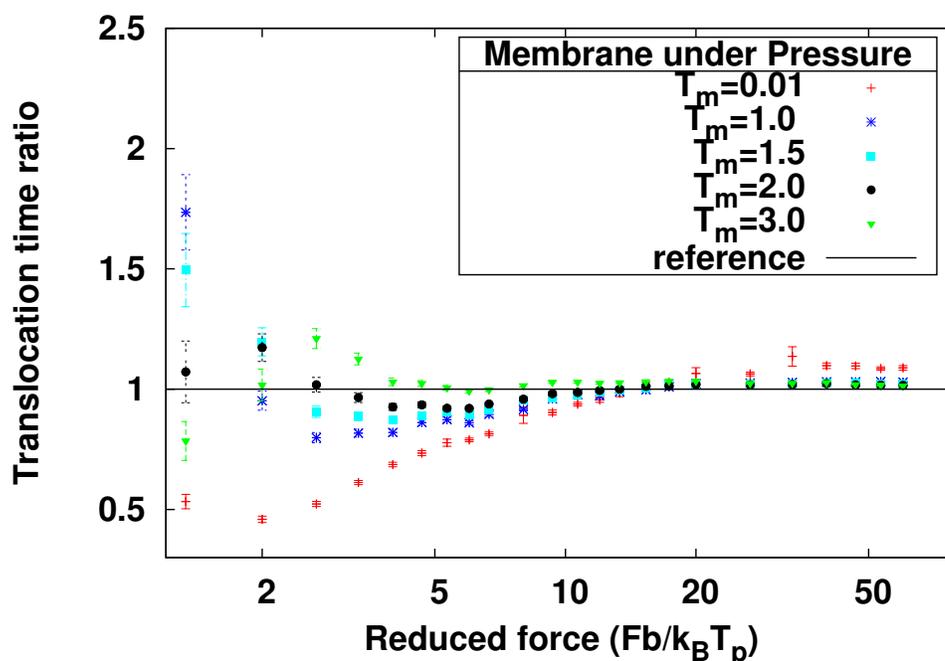


FIGURE 4.24 – Rapport des temps de translocation moyens, lorsque $\lambda = 2.2$, en fonction de la température T_m de la membrane avec la membrane vibrante très rigide ($k = 10^4$ très grand et T_m nulle) comme référence. A température presque nulle, les temps de translocation sont minimaux. Ils augmentent avec la température de la membrane. Les vibrations semblent comme dans les autres cas, ralentir la translocation.

Ces mêmes artefacts à faible force expliquent que la probabilité de translocation ne tende pas vers 1 à fortes forces (voir figure 4.25), car la membrane sous pression est très sensible aux déformations et peut être pénétrée (hors du pore) plus facilement, ce qui entraîne un piégeage du polymère dans la membrane. Les effets d'une membrane flexible sous pression semblent cette fois-ci être non monotones en fonction de la force à haute température ($T_m=1.5$ ou 2.0 par exemple).

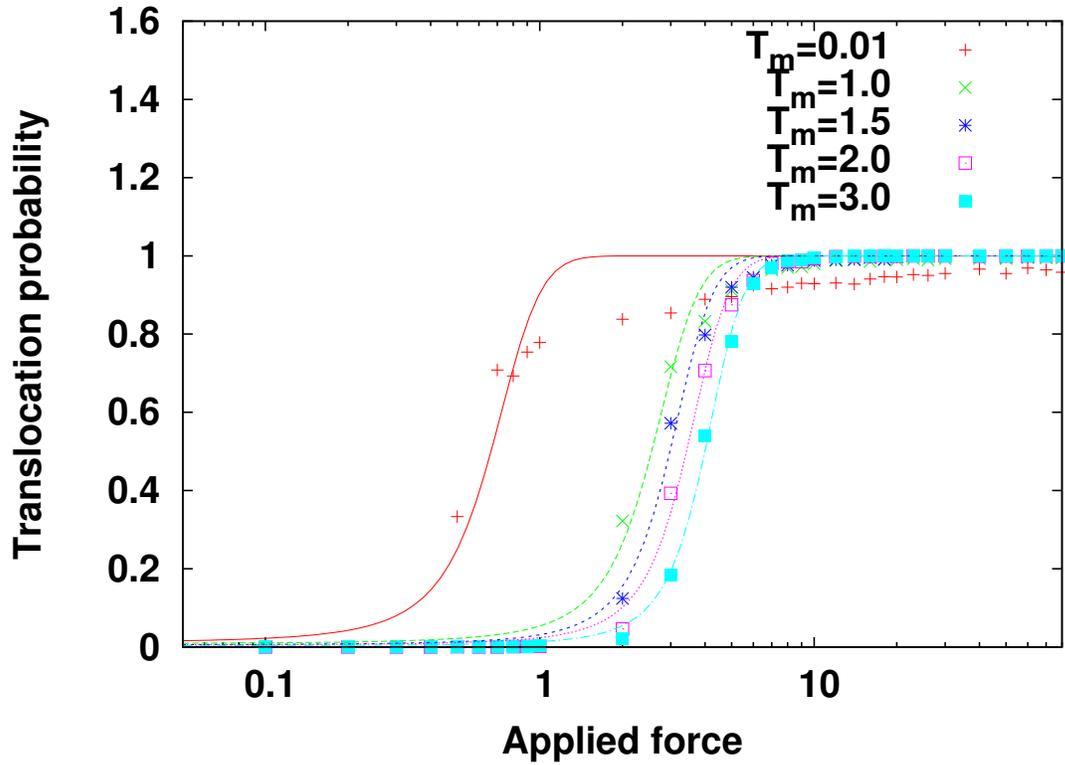


FIGURE 4.25 – Estimation de forces seuils pour la membrane sous pression en utilisant la probabilité de translocation du côté trans (en haut) et l’analyse des temps de distribution (en bas). La probabilité de translocation ne tend pas vers 1 à cause d’artefacts dus à la porosité de la membrane. La force seuil estimée par probabilité de translocation se démarque très clairement dans le cas d’une température presque nulle ($F_0=0.66$) par rapport aux autres ($F_0= 2.56, 2.98, 3.42$ et 4.00 pour $T_m= 1.0, 1.5, 2.0$ et 3.0 respectivement). La distribution particulière des temps de translocation à faible température est trop singulière pour pouvoir être analysée correctement, nous avons donc abandonné l’analyse des distributions pour estimer les forces seuils dans ce cas.

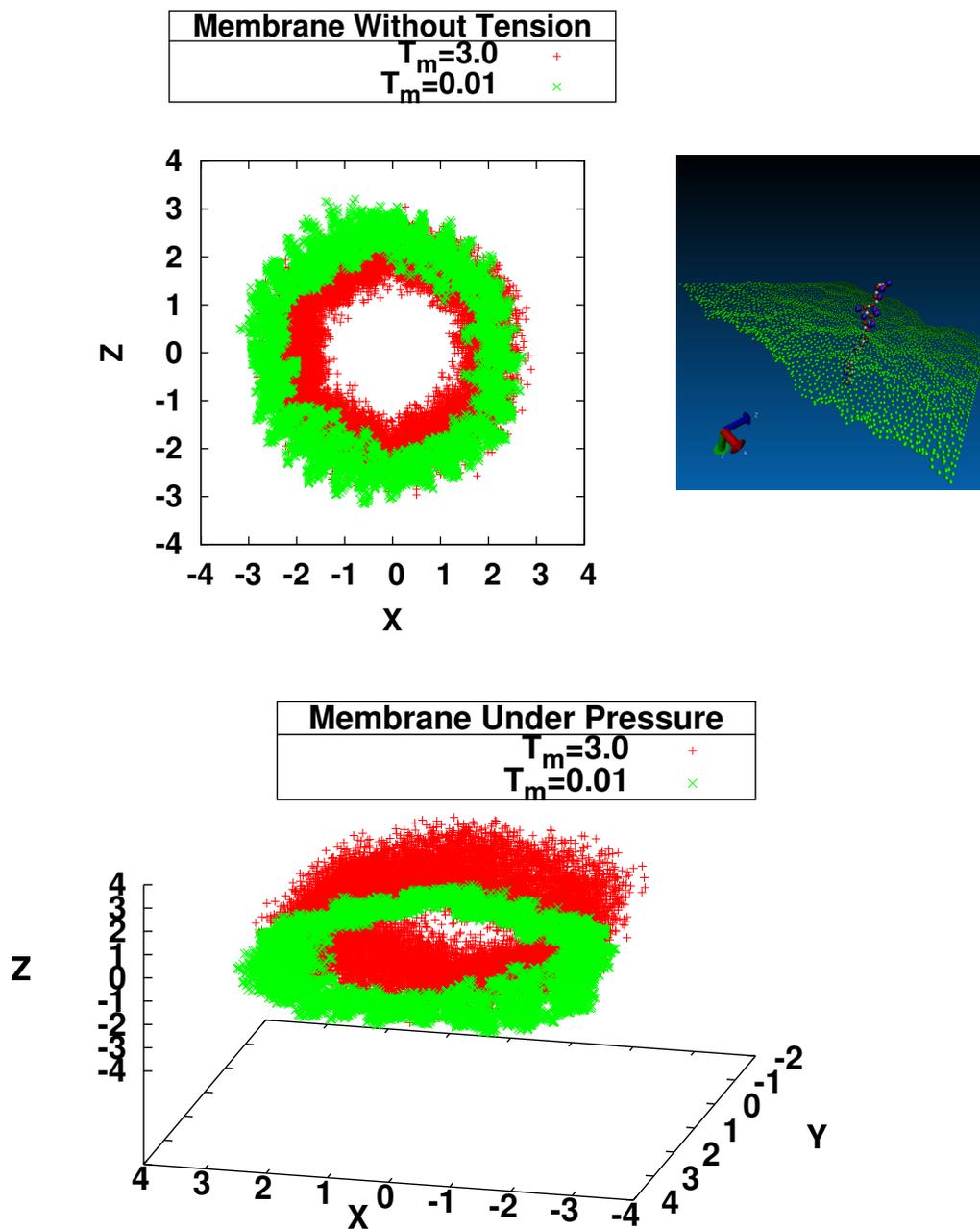


FIGURE 4.26 – Position des grains adjacents au pore lors d’une translocation à travers une membrane sous pression ayant un $\lambda = 2.2$ et une température $T_m = 3.0$ (rouge) et $T_m = 0.01$ (vert), à 2 et 3 dimensions (haut et bas). Lorsque la membrane est sous pression, les variations d’amplitude des coordonnées orthogonales du pore sont beaucoup plus importantes, qu’elles soient d’origines thermiques ou dues aux déformations induites par contacts avec le polymère.

La membrane sous pression est capable d’être déformée et d’héberger des vibrations sur de grandes amplitudes, ce qui favorise grandement la translocation à faible température, mais pas à température modérée ou élevée.

De ces deux études menées dans ce dernier chapitre, il est intéressant de noter que l'influence des propriétés de la membrane sur la translocation est généralement de l'ordre de la perturbation, modifiant très peu le comportement à fortes forces. Les effets se font plus ressentir à faibles forces mais demeurent très inférieurs à l'influence de la taille du pore dans le cas des vibrations. Une exception notable a lieu lorsque la membrane est flexible et n'est pas sous tension. La déformabilité importante du pore facilite alors grandement la translocation en diminuant fortement les forces seuils nécessaires pour qu'elle puisse être effectuée.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'utilisation de nanopores à des fins de séquençage est une technologie qui semble prometteuse mais qui nécessite encore un travail de recherche approfondi. Nous avons créé un modèle gros grain de polymère structuré et avons vérifié par dynamique moléculaire que ce dernier était conforme à la théorie de la physique statistique des polymères. Cette première étape de validation nous a permis de tester notre modèle de polymère pour la translocation avec une force appliquée en bout de chaîne. Nos tests préliminaires avec un modèle linéaire simple nous ont permis d'apporter un cadre théorique à cette façon de biaiser la translocation et d'expliquer pourquoi l'exposant critique α converge vers 2 par valeur inférieure dans la littérature. Le modèle de polymère structuré a également été testé et des résultats concluants ont été obtenus sur pores larges et étroits. Nous nous sommes enfin intéressés aux influences d'une membrane fine sur la translocation. Nous avons passé en revue l'influence des propriétés vibratoires lorsque la membrane est rigide et avons abordé le cas de la membrane flexible.

Ce dernier point reste sous forme d'ébauche, la multiplicité des conditions à tester étant très grande. Pour poursuivre cette étude, il serait intéressant de réitérer les simulations effectuées avec un λ situé dans le second régime de plateau à tension nulle mais cette fois ci plus élevé que celui que nous avons pris pour voir si cela retarde l'augmentation de la tension avec la température. Il serait également intéressant de rééditer notre cartographie de la tension avec cette fois ci une membrane maintenue par ses quatre bords ce qui permettrait de travailler avec une géométrie circulaire dans tous les cas (voir figure C.1).

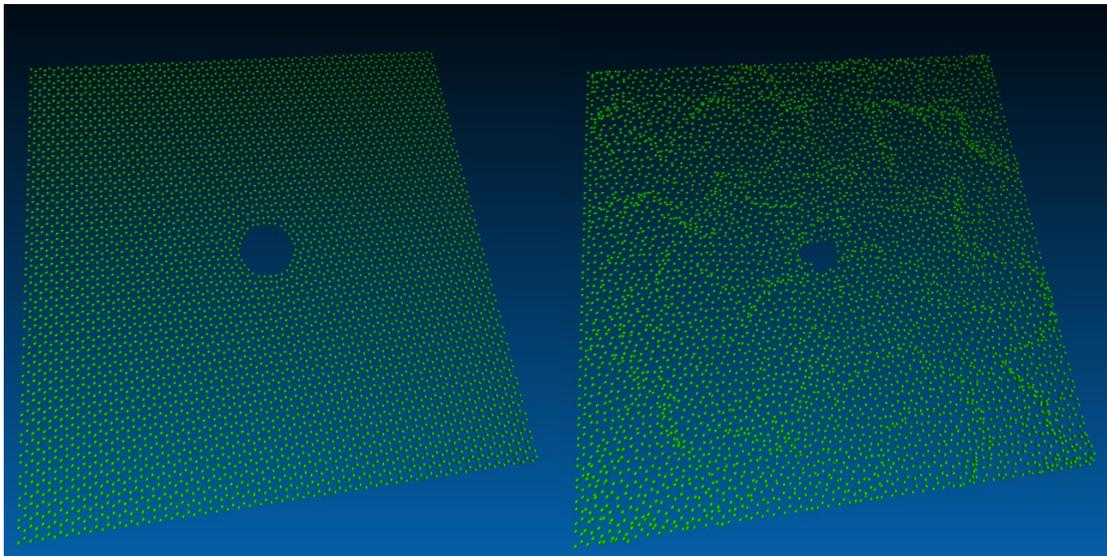


FIGURE C.1 – La membrane contenant le pore peut être maintenue de tous côtés. Elle peut être sous tension en conservant sa géométrie circulaire (gauche) ou sous pression (droite).

Il serait également envisageable de revoir notre modèle de membrane afin d'y inclure de l'élasticité de courbure par exemple, cela permettrait d'éviter un artefact dans le cas de la membrane sous pression. En effet le repliement de la première couronne dont les grains ne sont liés qu'à deux plus proches voisins ne serait ainsi plus possible.

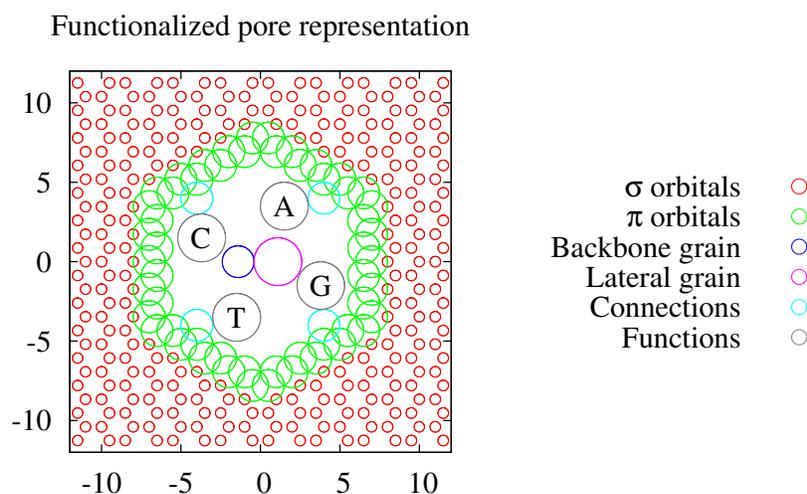


FIGURE C.2 – Le pore est fonctionnalisé, ce qui permet de générer des comportements au cours de la translocation qui seront dépendants de la séquence du polymère, notamment en ce qui concerne le temps d’attente des monomères.

Pour aller au delà de l’influence de la membrane, il serait pertinent de rétablir une distinction des séquences dans notre modèle de polymère et de fonctionnaliser notre pore avec soit des bases seules (voir figure C.2), soit des séquences. On pourrait alors s’attendre à ne plus avoir une fonction continue concernant les temps d’attente des monomères au sein du pore, le temps de translocation moyen serait alors dépendant de la séquence. Ayant distingué deux régimes lors de notre contribution théorique, il serait intéressant de voir si le temps de translocation moyen est le même pour une translocation effectuée avec une séquence donnée lue dans un sens puis dans l’autre.

Cette fonctionnalisation pourrait par la suite être couplée à une membrane flexible, ce qui conduirait à un très large panel de paramètres à explorer (et une consommation très importante de ressources informatiques).

Nos travaux peuvent fournir une bonne base pour la poursuite du développement d’un modèle gros grains qui permettrait de combiner séquences et statistiques.

Bibliographie

- [1] J. D. Watson and F. H. C. Crick, "Molecular structure of nucleic acids : A structure for deoxyribose nucleic acid," *Nature*, vol. 171, pp. 737–738, apr 1953.
- [2] S. N. Smirnov, "Thermodynamics of dna duplex denaturing, date d'accès : 2015-06-12." <http://web.nmsu.edu/~snsm/classes/chem435/Lab4/>.
- [3] K. W. S. et al, "Spider genomes provide insight into composition and evolution of venom and silk," *Nature Communications*, vol. 5, may 2014.
- [4] J. M. Janda and S. L. Abbott, "16s rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory : Pluses, perils, and pitfalls," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 45, pp. 2761–2764, jul 2007.
- [5] C. J. S. et al, "Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units," *Science Translational Medicine*, vol. 4, pp. 135–154, oct 2012.
- [6] S. S. Neves and L. L. Forrest, *Plant DNA Sequencing for Phylogenetic Analyses : From Plants to Sequences*. Springer Science + Business Media, 2011.
- [7] J. Davies and D. Davies, "Origins and evolution of antibiotic resistance," *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, vol. 74, pp. 417–433, aug 2010.
- [8] K. Schneeberger, S. Ossowski, C. Lanz, T. Juul, A. H. Petersen, K. L. Nielsen, J.-E. Jørgensen, D. Weigel, and S. U. Andersen, "SHOREmap : simultaneous mapping and mutation identification by deep sequencing," *Nat Meth*, vol. 6, pp. 550–551, aug 2009.
- [9] M. A. Hamburg and F. S. Collins, "The path to personalized medicine," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, pp. 301–304, jul 2010.
- [10] M. R. Wilson, J. A. DiZinno, D. Polansky, J. Replogle, and B. Budowle, "Validation of mitochondrial DNA sequencing for forensic casework analysis," *International Journal of Legal Medicine*, vol. 108, pp. 68–74, mar 1995.
- [11] F. Sanger and A. Coulson, "A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase," *Journal of Molecular Biology*, vol. 94, pp. 441–448, may 1975.
- [12] R. Wu, "Nucleotide sequence analysis of DNA," *Nature : New Biology*, vol. 236, pp. 198–200, apr 1972.
- [13] A. M. Maxam and W. Gilbert, "A new method for sequencing DNA.," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 74, pp. 560–564, feb 1977.
- [14] F. Sanger, G. M. Air, B. G. Barrell, N. L. Brown, A. R. Coulson, J. C. Fiddes, C. A. Hutchison, P. M. Slocombe, and M. Smith, "Nucleotide sequence of bacteriophage ϕ x174 DNA," *Nature*, vol. 265, pp. 687–695, feb 1977.
- [15] J. Prober, G. Trainor, R. Dam, F. Hobbs, C. Robertson, R. Zagursky, A. Cocuzza, M. Jensen, and K. Baumeister, "A system for rapid DNA sequencing with fluorescent chain-terminating dideoxynucleotides," *Science*, vol. 238, pp. 336–341, oct 1987.

- [16] H. Swerdlow, J. Z. Zhang, D. Y. Chen, H. R. Harke, R. Grey, S. Wu, N. J. Dovichi, and C. Fuller, "Three DNA sequencing methods using capillary gel electrophoresis and laser-induced fluorescence," *Anal. Chem.*, vol. 63, pp. 2835–2841, dec 1991.
- [17] T. Hunkapiller, R. Kaiser, B. Koop, and L. Hood, "Large-scale and automated DNA sequence determination," *Science*, vol. 254, pp. 59–67, oct 1991.
- [18] R. Staden, "A strategy of DNA sequencing employing computer programs," *Nucl Acids Res*, vol. 6, no. 7, pp. 2601–2610, 1979.
- [19] E. S. L. et al., "Initial sequencing and analysis of the human genome," *Nature*, vol. 409, pp. 860–921, feb 2001.
- [20] R. Saiki, S. Scharf, F. Faloona, K. Mullis, G. Horn, H. Erlich, and N. Arnheim, "Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia," *Science*, vol. 230, pp. 1350–1354, dec 1985.
- [21] E. D. S. de la Vie et Santé ULP, "La pcr, qu'est-ce que c'est?, date d'accès : 2015-06-15." <https://ed414-openlab.unistra.fr/les-tp/adn-et-genetique-2009-2012/pour-preparer-le-tp/la-pcr-quest-ce-que-cest/>.
- [22] J. Shendure and H. Ji, "Next-generation DNA sequencing," *Nat Biotechnol*, vol. 26, pp. 1135–1145, oct 2008.
- [23] R. Williams, S. G. Peisajovich, O. J. Miller, S. Magdassi, D. S. Tawfik, and A. D. Griffiths, "Amplification of complex gene libraries by emulsion PCR," *Nat Meth*, vol. 3, pp. 545–550, jul 2006.
- [24] J. Shendure, "Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome," *Science*, vol. 309, pp. 1728–1732, sep 2005.
- [25] J. C. Venter, "The sequence of the human genome," *Science*, vol. 291, pp. 1304–1351, feb 2001.
- [26] W. KA, "Tdna sequencing costs : Data from the nhgri genome sequencing program (gsp), date d'accès : 2015-09-23." www.genome.gov/sequencingcosts.
- [27] R. Tsien, P. Ross, M. Fahnestock, and A. Johnston, "Dna sequencing," Apr. 27 1991. WO Patent App. PCT/US1990/006,178.
- [28] L. Farinelli, E. Kawashima, and P. Mayer, "Method of nucleic acid amplification," Oct. 8 1998. WO Patent App. PCT/GB1998/000,961.
- [29] S. C. Schuster, "Next-generation sequencing transforms today's biology," *Nat Meth*, vol. 5, pp. 16–18, dec 2007.
- [30] S. Brenner, M. Johnson, J. Bridgham, G. Golda, D. H. Lloyd, D. Johnson, S. Luo, S. McCurdy, M. Foy, M. Ewan, R. Roth, D. George, S. Eletr, G. Albrecht, E. Vermaas, S. R. Williams, K. Moon, T. Burcham, M. Pallas, R. B. DuBridg, J. Kirchner, K. Fearon, J. i Mao, and K. Corcoran, "Gene expression analysis by massively parallel signature sequencing (MPSS) on microbead arrays," *Nat Biotechnol*, vol. 18, pp. 630–634, jun 2000.
- [31] M. Ronaghi, S. Karamohamed, B. Pettersson, M. Uhlén, and P. Nyren, "Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release," *Analytical Biochemistry*, vol. 242, pp. 84–89, nov 1996.
- [32] M. Margulies and M. E. et al, "Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors," *Nature*, pp. 376–380, jul 2005.
- [33] K. Mckernan, A. Blanchard, L. Kotler, and G. Costa, "Reagents, methods, and libraries for bead-based squencing," July 5 2007. WO Patent App. PCT/US2006/003,845.

- [34] N. Cloonan and A. R. R. F. et al., “Stem cell transcriptome profiling via massive-scale mRNA sequencing,” *Nat Meth*, vol. 5, pp. 613–619, may 2008.
- [35] Y.-F. Huang, S.-C. Chen, Y.-S. Chiang, T.-H. Chen, and K.-P. Chiu, “Palindromic sequence impedes sequencing-by-ligation mechanism,” *BMC Syst Biol*, vol. 6, no. Suppl 2, p. S10, 2012.
- [36] D. R. Bentley and S. B. et al., “Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry,” *Nature*, vol. 456, pp. 53–59, nov 2008.
- [37] N. Rusk, “Torrents of sequence,” *Nat Meth*, vol. 8, pp. 44–44, dec 2010.
- [38] A. Vierstraete, “Next generation sequencing for dummies, date d’accès : 2015-06-16.” http://users.ugent.be/~avierstr/nextgen/Next_generation_sequencing_web.pdf.
- [39] S. G. Acinas, R. Sarma-Rupavtarm, V. Klepac-Ceraj, and M. F. Polz, “PCR-induced sequence artifacts and bias : Insights from comparison of two 16s rRNA clone libraries constructed from the same sample,” *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 71, pp. 8966–8969, dec 2005.
- [40] G. J. Porreca, “Genome sequencing on nanoballs,” *Nat Biotechnol*, vol. 28, pp. 43–44, jan 2010.
- [41] J. F. Thompson and K. E. Steinmann, “Single molecule sequencing with a HeliScope genetic analysis system,” *Curr Protoc Mol Biol*, vol. Chapter 7, p. Unit7.10, Oct 2010.
- [42] J. Eid, A. Fehr, J. Gray, and K. L. et al., “Real-time DNA sequencing from single polymerase molecules,” *Science*, vol. 323, pp. 133–138, jan 2009.
- [43] C.-S. Chin, D. H. Alexander, P. Marks, A. A. Klammer, J. Drake, C. Heiner, A. Clum, A. Copeland, J. Huddleston, E. E. Eichler, S. W. Turner, and J. Korlach, “Nonhybrid, finished microbial genome assemblies from long-read SMRT sequencing data,” *Nat Meth*, vol. 10, pp. 563–569, may 2013.
- [44] M. Quail, M. E. Smith, P. Coupland, T. D. Otto, S. R. Harris, T. R. Connor, A. Bertoni, H. P. Swerdlow, and Y. Gu, “A tale of three next generation sequencing platforms : comparison of ion torrent, pacific biosciences and illumina MiSeq sequencers,” *BMC Genomics*, vol. 13, no. 1, p. 341, 2012.
- [45] L. Liu, Y. Li, S. Li, N. Hu, Y. He, R. Pong, D. Lin, L. Lu, and M. Law, “Comparison of next-generation sequencing systems,” *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2012, pp. 1–11, 2012.
- [46] E. R. Mardis, “Anticipating the \$1,000 genome,” *Genome Biol*, vol. 7, no. 7, p. 112, 2006.
- [47] J.-H. Zhang, L.-Y. Wu, and X.-S. Zhang, “Reconstruction of DNA sequencing by hybridization,” *Bioinformatics*, vol. 19, pp. 14–21, jan 2003.
- [48] J. R. Edwards, H. Ruparel, and J. Ju, “Mass-spectrometry DNA sequencing,” *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, vol. 573, pp. 3–12, jun 2005.
- [49] R. Howard, V. Encheva, and J. T. et al., “Comparative analysis of human mitochondrial DNA from world war i bone samples by DNA sequencing and ESI-TOF mass spectrometry,” *Forensic Science International : Genetics*, vol. 7, pp. 1–9, jan 2013.
- [50] D. C. Bell, W. K. Thomas, K. M. Murtagh, C. A. Dionne, A. C. Graham, J. E. Anderson, and W. R. Glover, “DNA base identification by electron microscopy,” *Microsc Microanal*, vol. 18, pp. 1049–1053, oct 2012.

- [51] C. S. Pareek, R. Smoczynski, and A. Tretyn, "Sequencing technologies and genome sequencing," *J Appl Genetics*, vol. 52, pp. 413–435, jun 2011.
- [52] F. Ding, M. Manosas, M. M. Spiering, S. J. Benkovic, D. Bensimon, J.-F. Allemand, and V. Croquette, "Single-molecule mechanical identification and sequencing," *Nat Meth*, vol. 9, pp. 367–372, mar 2012.
- [53] T. Ohshiro, K. Matsubara, M. Tsutsui, M. Furuhashi, M. Taniguchi, and T. Kawai, "Single-molecule electrical random resequencing of DNA and RNA," *Scientific Reports*, vol. 2, jul 2012.
- [54] M. D. Ventra, "Fast DNA sequencing by electrical means inches closer," *Nanotechnology*, vol. 24, p. 342501, jul 2013.
- [55] W. Timp, U. M. Mirsaidov, D. Wang, J. Comer, A. Aksimentiev, and G. Timp, "Nanopore sequencing : Electrical measurements of the code of life," *IEEE Trans. Nanotechnology*, vol. 9, pp. 281–294, may 2010.
- [56] D. Branton, D. W. Deamer, A. Marziali, H. Bayley, S. A. Benner, T. Butler, M. D. Ventra, S. Garaj, A. Hibbs, X. Huang, S. B. Jovanovich, P. S. Krstic, S. Lindsay, X. S. Ling, C. H. Mastrangelo, A. Meller, J. S. Oliver, Y. V. Pershin, J. M. Ramsey, R. Riehn, G. V. Soni, V. Tabard-Cossa, M. Wanunu, M. Wiggin, and J. A. Schloss, "The potential and challenges of nanopore sequencing," *Nat Biotechnol*, vol. 26, pp. 1146–1153, oct 2008.
- [57] A. Milchev, "Single-polymer dynamics under constraints : scaling theory and computer experiment," *Journal of Physics : Condensed Matter*, vol. 23, p. 103101, feb 2011.
- [58] S. M. Bezrukov, I. Vodyanoy, and V. A. Parsegian, "Counting polymers moving through a single ion channel," *Nature*, vol. 370, pp. 279–281, jul 1994.
- [59] J. J. Kasianowicz, E. Brandin, D. Branton, and D. W. Deamer, "Characterization of individual polynucleotide molecules using a membrane channel," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 93, pp. 13770–13773, nov 1996.
- [60] M. Akeson, D. Branton, J. J. Kasianowicz, E. Brandin, and D. W. Deamer, "Microsecond time-scale discrimination among polycytidylic acid, polyadenylic acid, and polyuridylic acid as homopolymers or as segments within single RNA molecules," *Biophysical Journal*, vol. 77, pp. 3227–3233, dec 1999.
- [61] A. Meller, L. Nivon, E. Brandin, J. Golovchenko, and D. Branton, "Rapid nanopore discrimination between single polynucleotide molecules," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, pp. 1079–1084, feb 2000.
- [62] N. Ashkenasy, J. Sánchez-Quesada, H. Bayley, and M. R. Ghadiri, "Recognizing a single base in an individual DNA strand : A step toward DNA sequencing in nanopores," *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 44, pp. 1401–1404, feb 2005.
- [63] C. Danelon, E. M. Nestorovich, M. Winterhalter, M. Ceccarelli, and S. M. Bezrukov, "Interaction of zwitterionic penicillins with the OmpF channel facilitates their translocation," *Biophysical Journal*, vol. 90, pp. 1617–1627, mar 2006.
- [64] C. Chimere, L. Movileanu, S. Pezeshki, M. Winterhalter, and U. Kleinekathöfer, "Transport at the nanoscale : temperature dependence of ion conductance," *Eur Biophys J*, vol. 38, pp. 121–125, aug 2008.
- [65] S. Bhakdi and J. Trantum-Jensen, "Alpha-toxin of staphylococcus aureus.," *Microbiological Reviews*, vol. 55, no. 4, pp. 733–751, 1991.

- [66] S. Howorka, L. Movileanu, O. Braha, and H. Bayley, “Kinetics of duplex formation for individual DNA strands within a single protein nanopore,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, pp. 12996–13001, oct 2001.
- [67] N. Ramarao and V. Sanchis, “The pore-forming haemolysins of bacillus cereus : A review,” *Toxins*, vol. 5, pp. 1119–1139, jun 2013.
- [68] A. Aksimentiev, “Deciphering ionic current signatures of DNA transport through a nanopore,” *Nanoscale*, vol. 2, no. 4, p. 468, 2010.
- [69] L. Movileanu, J. P. Schmittschmitt, J. M. Scholtz, and H. Bayley, “Interactions of peptides with a protein pore,” *Biophysical Journal*, vol. 89, pp. 1030–1045, aug 2005.
- [70] P. D. L. Rios, A. Ben-Zvi, O. Slutsky, A. Azem, and P. Goloubinoff, “Hsp70 chaperones accelerate protein translocation and the unfolding of stable protein aggregates by entropic pulling,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, pp. 6166–6171, apr 2006.
- [71] U. F. Keyser, “Controlling molecular transport through nanopores,” *Journal of The Royal Society Interface*, vol. 8, pp. 1369–1378, jun 2011.
- [72] S. E. Henrickson, M. Misakian, B. Robertson, and J. J. Kasianowicz, “Driven DNA transport into an asymmetric nanometer-scale pore,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 85, pp. 3057–3060, oct 2000.
- [73] A. S. Mikheyev and M. M. Y. Tin, “A first look at the oxford nanopore MinION sequencer,” *Molecular Ecology Resources*, vol. 14, pp. 1097–1102, sep 2014.
- [74] S. Goodwin, J. Gurtowski, S. Ethe-Sayers, P. Deshpande, M. C. Schatz, and W. R. McCombie, “Oxford nanopore sequencing, hybrid error correction, and de novo assembly of a eukaryotic genome,” *Genome Research*, vol. 25, pp. 1750–1756, oct 2015.
- [75] M. Jain, I. T. Fiddes, K. H. Miga, H. E. Olsen, B. Paten, and M. Akeson, “Improved data analysis for the MinION nanopore sequencer,” *Nature Methods*, vol. 12, pp. 351–356, feb 2015.
- [76] J. M. Urban, J. Bliss, C. E. Lawrence, and S. A. Gerbi, “Sequencing ultra-long DNA molecules with the oxford nanopore MinION,” tech. rep., Brown University, Providence, RI, USA, may 2015.
- [77] “Oxford nanopore technologies, date d’accès : 2015-10-21,” 2015.
- [78] J. Li, D. Stein, C. McMullan, D. Branton, M. J. Aziz, and J. A. Golovchenko, “Ion-beam sculpting at nanometre length scales,” *Nature*, vol. 412, pp. 166–169, jul 2001.
- [79] M. Wanunu, T. Dadoosh, V. Ray, J. Jin, L. McReynolds, and M. Drndić, “Rapid electronic detection of probe-specific microRNAs using thin nanopore sensors,” *Nature Nanotech*, vol. 5, pp. 807–814, oct 2010.
- [80] S. I. et al., “Artificial nanopore production could lead to early detection of disease, date d’accès : 2015-10-21,” 2012.
- [81] A. J. Storm, C. Storm, J. Chen, H. Zandbergen, J.-F. Joanny, and C. Dekker, “Fast DNA translocation through a solid-state nanopore,” *Nano Letters*, vol. 5, pp. 1193–1197, jul 2005.
- [82] A. J. Storm, J. H. Chen, H. W. Zandbergen, and C. Dekker, “Translocation of double-strand DNA through a silicon oxide nanopore,” *Physical Review E*, vol. 71, p. 051903, may 2005.

- [83] M. Wanunu, J. Sutin, B. McNally, A. Chow, and A. Meller, "DNA translocation governed by interactions with solid-state nanopores," *Biophysical Journal*, vol. 95, pp. 4716–4725, nov 2008.
- [84] H. Peng and X. S. Ling, "Reverse DNA translocation through a solid-state nanopore by magnetic tweezers," *Nanotechnology*, vol. 20, p. 185101, apr 2009.
- [85] A. Sischka, A. Spiering, M. Khaksar, M. Laxa, J. König, K.-J. Dietz, and D. Anselmetti, "Dynamic translocation of ligand-complexed DNA through solid-state nanopores with optical tweezers," *Journal of Physics : Condensed Matter*, vol. 22, p. 454121, oct 2010.
- [86] U. Mirsaidov, J. Comer, V. Dimitrov, A. Aksimentiev, and G. Timp, "Slowing the translocation of double-stranded DNA using a nanopore smaller than the double helix," *Nanotechnology*, vol. 21, p. 395501, sep 2010.
- [87] V. Mussi, P. Fanzio, L. Repetto, G. Firpo, P. Scaruffi, S. Stigliani, G. P. Tonini, and U. Valbusa, "DNA-functionalized solid state nanopore for biosensing," *Nanotechnology*, vol. 21, p. 145102, mar 2010.
- [88] A. R. Hall, A. Scott, D. Rotem, K. K. Mehta, H. Bayley, and C. Dekker, "Hybrid pore formation by directed insertion of α -haemolysin into solid-state nanopores," *Nature Nanotech*, vol. 5, pp. 874–877, nov 2010.
- [89] K. S. Novoselov, "Electric field effect in atomically thin carbon films," *Science*, vol. 306, pp. 666–669, oct 2004.
- [90] G. F. Schneider, S. W. Kowalczyk, V. E. Calado, G. Pandraud, H. W. Zandbergen, L. M. K. Vandersypen, and C. Dekker, "DNA translocation through graphene nanopores," *Nano Letters*, vol. 10, pp. 3163–3167, aug 2010.
- [91] J. C. Meyer, A. K. Geim, M. I. Katsnelson, K. S. Novoselov, T. J. Booth, and S. Roth, "The structure of suspended graphene sheets," *Nature*, vol. 446, pp. 60–63, mar 2007.
- [92] J. Kang, J.-W. T. Seo, D. Alducin, A. Ponce, M. J. Yacaman, and M. C. Hersam, "Thickness sorting of two-dimensional transition metal dichalcogenides via copolymer-assisted density gradient ultracentrifugation," *Nature Communications*, vol. 5, p. 5478, nov 2014.
- [93] J. Feng, K. Liu, M. Graf, M. Lihter, R. D. Bulushev, D. Dumcenco, D. T. L. Alexander, D. Krasnozhan, T. Vuletic, A. Kis, and A. Radenovic, "Electrochemical reaction in single layer MoS₂ : Nanopores opened atom by atom," *Nano Letters*, vol. 15, pp. 3431–3438, may 2015.
- [94] J. Feng, K. Liu, R. D. Bulushev, S. Khlybov, D. Dumcenco, A. Kis, and A. Radenovic, "Identification of single nucleotides in MoS₂ nanopores," *Nature Nanotech*, sep 2015.
- [95] M. M. Benameur, B. Radisavljevic, J. S. Héron, S. Sahoo, H. Berger, and A. Kis, "Visibility of dichalcogenide nanolayers," *Nanotechnology*, vol. 22, p. 125706, feb 2011.
- [96] K. Roy, M. Padmanabhan, S. Goswami, T. P. Sai, G. Ramalingam, S. Raghavan, and A. Ghosh, "Graphene–MoS₂ hybrid structures for multifunctional photoresponsive memory devices," *Nature Nanotech*, vol. 8, pp. 826–830, oct 2013.
- [97] C. Sathe, X. Zou, J.-P. Leburton, and K. Schulten, "Computational investigation of DNA detection using graphene nanopores," *ACS Nano*, vol. 5, pp. 8842–8851, nov 2011.
- [98] A. B. Farimani, K. Min, and N. R. Aluru, "DNA base detection using a single-layer MoS₂," *ACS Nano*, vol. 8, pp. 7914–7922, aug 2014.

- [99] N. C. Seeman, “Nucleic acid junctions and lattices,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 99, pp. 237–247, nov 1982.
- [100] P. W. K. Rothemund, “Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns,” *Nature*, vol. 440, pp. 297–302, mar 2006.
- [101] A. Kuzuya and M. Komiyama, “Design and construction of a box-shaped 3d-DNA origami,” *Chemical Communications*, no. 28, p. 4182, 2009.
- [102] R. M. Zadegan and M. L. Norton, “Structural DNA nanotechnology : From design to applications,” *IJMS*, vol. 13, pp. 7149–7162, jun 2012.
- [103] N. A. W. Bell, C. R. Engst, M. Ablay, G. Divitini, C. Ducati, T. Liedl, and U. F. Keyser, “DNA origami nanopores,” *Nano Letters*, vol. 12, pp. 512–517, jan 2012.
- [104] S. Hernandez-Ainsa, N. A. W. Bell, V. V. Thacker, K. Göpfrich, K. Misiunas, M. E. Fuentes-Perez, F. Moreno-Herrero, and U. F. Keyser, “DNA origami nanopores for controlling DNA translocation,” *ACS Nano*, vol. 7, pp. 6024–6030, jul 2013.
- [105] H. S. Kim and Y.-H. Kim, “Recent progress in atomistic simulation of electrical current DNA sequencing,” *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 69, pp. 186–198, jul 2015.
- [106] A. C. Pearson, J. Liu, E. Pound, B. Uprety, A. T. Woolley, R. C. Davis, and J. N. Harb, “DNA origami metallized site specifically to form electrically conductive nanowires,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 116, pp. 10551–10560, sep 2012.
- [107] V. Meunier and P. S. Krstic, “Enhancement of the transverse conductance in DNA nucleotides,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 128, no. 4, p. 041103, 2008.
- [108] X. Chen, I. Rungger, C. D. Pemmaraju, U. Schwingenschlögl, and S. Sanvito, “First-principles study of high-conductance DNA sequencing with carbon nanotube electrodes,” *Phys. Rev. B*, vol. 85, mar 2012.
- [109] H. S. Kim, S. J. Lee, and Y.-H. Kim, “Distinct mechanisms of dna sensing based on n-doped carbon nanotubes with enhanced conductance and chemical selectivity,” *Small*, vol. 10, pp. 774–781, sep 2013.
- [110] H. W. C. Postma, “Rapid sequencing of individual DNA molecules in graphene nanogaps,” *Nano Letters*, vol. 10, pp. 420–425, feb 2010.
- [111] H. Jeong, H. S. Kim, S.-H. Lee, D. Lee, Y. H. Kim, and N. Huh, “Quantum interference in dna bases probed by graphene nanoribbons,” *Appl. Phys. Lett.*, vol. 103, no. 2, p. 023701, 2013.
- [112] K. K. Saha, M. Drndic, and B. K. Nikolic, “DNA base-specific modulation of microampere transverse edge currents through a metallic graphene nanoribbon with a nanopore,” *Nano Letters*, vol. 12, pp. 50–55, jan 2012.
- [113] S. K. Min, W. Y. Kim, Y. Cho, and K. S. Kim, “Fast DNA sequencing with a graphene-based nanochannel device,” *Nature Nanotech*, vol. 6, pp. 162–165, feb 2011.
- [114] W. Sung and P. J. Park, “Polymer translocation through a pore in a membrane,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 77, pp. 783–786, jul 1996.
- [115] M. Muthukumar, “Polymer translocation through a hole,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 111, no. 22, p. 10371, 1999.
- [116] A. Shiriaev, *Selected works of A. N. Kolmogorov*. Dordrecht : Springer Netherlands, 1992.
- [117] P.-G. de Gennes, *Scaling Concepts in Polymer Physics*. Cornell University Press, 1 ed., 11 1979.

- [118] W. Im and B. Roux, "Ions and counterions in a biological channel : A molecular dynamics simulation of OmpF porin from escherichia coli in an explicit membrane with 1m KCl aqueous salt solution," *Journal of Molecular Biology*, vol. 319, pp. 1177–1197, jun 2002.
- [119] S. Y. Noskov, W. Im, and B. Roux, "Ion permeation through the α -hemolysin channel : Theoretical studies based on brownian dynamics and poisson-nernst-planck electrodiffusion theory," *Biophysical Journal*, vol. 87, pp. 2299–2309, oct 2004.
- [120] M. Saraniti, S. Aboud, and R. Eisenberg, "The simulation of ionic charge transport in biological ion channels : An introduction to numerical methods," in *Reviews in Computational Chemistry*, pp. 229–293, Wiley-Blackwell, feb 2006.
- [121] P. E. Rouse, "A theory of the linear viscoelastic properties of dilute solutions of coiling polymers," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 21, no. 7, p. 1272, 1953.
- [122] "Rouse model wikipedia, date d'accès : 2015-10-21," 2015.
- [123] "Modèle gros grain physique, date d'accès : 2015-10-21," 2015.
- [124] "Modèle tout atome physique, date d'accès : 2015-10-21," 2015.
- [125] P. H. Verdier and W. H. Stockmayer, "Monte carlo calculations on the dynamics of polymers in dilute solution," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 36, no. 1, p. 227, 1962.
- [126] H. Vocks, *Simulation of Polymer Translocation*. PhD thesis, Utrecht Universiteit, 2008.
- [127] D. Landau, *A guide to Monte Carlo simulations in statistical physics*. Cambridge New York : Cambridge University Press, 2009.
- [128] A. Milchev, K. Binder, and A. Bhattacharya, "Polymer translocation through a nanopore induced by adsorption : Monte carlo simulation of a coarse-grained model," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 121, no. 12, p. 6042, 2004.
- [129] Y. Kantor and M. Kardar, "Anomalous dynamics of forced translocation," *Physical Review E*, vol. 69, p. 021806, feb 2004.
- [130] K. Luo, T. Ala-Nissila, and S.-C. Ying, "Polymer translocation through a nanopore : A two-dimensional monte carlo study," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 124, no. 3, p. 034714, 2006.
- [131] S. Tsuchiya and A. Matsuyama, "Translocation and insertion of an amphiphilic polymer," *Physical Review E*, vol. 76, p. 011801, jul 2007.
- [132] J. L. A. Dubbeldam, A. Milchev, V. G. Rostiashvili, and T. A. Vilgis, "Driven polymer translocation through a nanopore : A manifestation of anomalous diffusion," *Europhysics Letters (EPL)*, vol. 79, p. 18002, jun 2007.
- [133] L. Verlet, "Computer "experiments" on classical fluids. i. thermodynamical properties of lennard-jones molecules," *Phys. Rev.*, vol. 159, pp. 98–103, jul 1967.
- [134] M. P. Allen, *Computer simulation of liquids*. Oxford England New York : Clarendon Press Oxford University Press, 1987.
- [135] A. Aksimentiev and K. Schulten, "Imaging α -hemolysin with molecular dynamics : Ionic conductance, osmotic permeability, and the electrostatic potential map," *Biophysical Journal*, vol. 88, pp. 3745–3761, jun 2005.
- [136] A. Aksimentiev, R. Brunner, E. Cruz-Chu, J. Comer, and K. Schulten, "Modeling transport through synthetic nanopores," *IEEE Nanotechnology Magazine*, vol. 3, pp. 20–28, mar 2009.

- [137] J. B. Heng, C. Ho, T. Kim, R. Timp, A. Aksimentiev, Y. V. Grinkova, S. Sligar, K. Schulten, and G. Timp, “Sizing DNA using a nanometer-diameter pore,” *Biophysical Journal*, vol. 87, pp. 2905–2911, oct 2004.
- [138] J. Heng, A. Aksimentiev, C. Ho, P. Marks, Y. Grinkova, S. Sligar, K. Schulten, and G. Timp, “The electromechanics of DNA in a synthetic nanopore,” *Biophysical Journal*, vol. 90, pp. 1098–1106, feb 2006.
- [139] P. Tian and G. D. Smith, “Translocation of a polymer chain across a nanopore : A brownian dynamics simulation study,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 119, no. 21, p. 11475, 2003.
- [140] I. Huopaniemi, K. Luo, T. Ala-Nissila, and S.-C. Ying, “Langevin dynamics simulations of polymer translocation through nanopores,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 125, no. 12, p. 124901, 2006.
- [141] I. Huopaniemi, K. Luo, T. Ala-Nissila, and S.-C. Ying, “Polymer translocation through a nanopore under a pulling force,” *Physical Review E*, vol. 75, p. 061912, jun 2007.
- [142] K. Luo, S. T. T. Ollila, I. Huopaniemi, T. Ala-Nissila, P. Pomorski, M. Karttunen, S.-C. Ying, and A. Bhattacharya, “Dynamical scaling exponents for polymer translocation through a nanopore,” *Physical Review E*, vol. 78, p. 050901, nov 2008.
- [143] A. Bhattacharya, 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,” *The European Physical Journal E*, vol. 29, pp. 423–429, aug 2009.
- [144] M. Fyta, S. Melchionna, S. Succi, and E. Kaxiras, “Hydrodynamic correlations in the translocation of a biopolymer through a nanopore : Theory and multiscale simulations,” *Physical Review E*, vol. 78, p. 036704, sep 2008.
- [145] K. Luo, T. Ala-Nissila, S.-C. Ying, and R. Metzler, “Driven polymer translocation through nanopores : Slow-vs.-fast dynamics,” *EPL (Europhysics Letters)*, vol. 88, p. 68006, dec 2009.
- [146] T. Ikonen, A. Bhattacharya, T. Ala-Nissila, and W. Sung, “Unifying model of driven polymer translocation,” *Physical Review E*, vol. 85, p. 051803, may 2012.
- [147] C. Forrey and M. Muthukumar, “Langevin dynamics simulations of ds-DNA translocation through synthetic nanopores,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 127, no. 1, p. 015102, 2007.
- [148] Y. Lansac, P. K. Maiti, and M. A. Glaser, “Coarse-grained simulation of polymer translocation through an artificial nanopore,” *Polymer*, vol. 45, pp. 3099–3110, apr 2004.
- [149] A. Ramachandran, Q. Guo, S. M. Iqbal, and Y. Liu, “Coarse-grained molecular dynamics simulation of DNA translocation in chemically modified nanopores,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 115, pp. 6138–6148, may 2011.
- [150] P. Hohenberg and W. Kohn, “Inhomogeneous electron gas,” *Phys. Rev.*, vol. 136, pp. B864–B871, nov 1964.
- [151] J. E. Jones, “On the determination of molecular fields. II. from the equation of state of a gas,” *Proceedings of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 106, pp. 463–477, oct 1924.
- [152] J.-P. Bouanich, “Site-site lennard-jones potential parameters for n₂, o₂, h₂, CO and CO₂,” *Journal of Quantitative Spectroscopy and Radiative Transfer*, vol. 47, pp. 243–250, apr 1992.

- [153] K. Kremer and G. S. Grest, “Dynamics of entangled linear polymer melts : A molecular-dynamics simulation,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 92, no. 8, p. 5057, 1990.
- [154] M. C. Linak, R. Tourdot, and K. D. Dorfman, “Moving beyond watson–crick models of coarse grained dna dynamics,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 135, no. 20, p. 205102, 2011.
- [155] P. M. Vaidya, “An $O(n \log n)$ algorithm for the all-nearest-neighbors problem,” *Discrete & Computational Geometry*, vol. 4, pp. 101–115, dec 1989.
- [156] S. Plimpton, “Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics,” *Journal of Computational Physics*, vol. 117, no. 1, pp. 1 – 19, 1995.
- [157] D. S. L. Paul Langevin, “Paul langevin’s 1908 paper “on the theory of brownian motion” [“sur la théorie du mouvement brownien,” compte rendu de l’académie des sciences (paris) 146, 530–533 (1908)],” *Am. J. Phys.*, vol. 65, no. 11, p. 1079, 1997.
- [158] P. J. Flory, *Principles of Polymer Chemistry (The George Fisher Baker Non-Resident Lectureship in Chemistry at Cornell University)*. Cornell University Press, 1 ed., 12 1953.
- [159] M. Doi, *Introduction to Polymer Physics*. Oxford University Press, USA, 7 1995.
- [160] B. Metzger. <http://iusti.polytech.univ-mrs.fr/~metzger/>.
- [161] B. H. Zimm, “Dynamics of polymer molecules in dilute solution : Viscoelasticity, flow birefringence and dielectric loss,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 24, no. 2, p. 269, 1956.
- [162] T. Sakaue, T. Saito, and H. Wada, “Dragging a polymer in a viscous fluid : Steady state and transient,” *Physical Review E*, vol. 86, p. 011804, jul 2012.
- [163] P. Pincus, “Excluded volume effects and stretched polymer chains,” *Macromolecules*, vol. 9, pp. 386–388, may 1976.
- [164] D. Wirtz, “Direct measurement of the transport properties of a single DNA molecule,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 75, pp. 2436–2439, sep 1995.
- [165] A. Lipson, *Optical physics*. Cambridge New York : Cambridge University Press, 2011.
- [166] J. Jackson, *Classical electrodynamics*. New York : Wiley, 1999.
- [167] P. Kundu, *Fluid mechanics*. Amsterdam Boston : Academic Press, 2008.
- [168] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, “VMD – Visual Molecular Dynamics,” *Journal of Molecular Graphics*, vol. 14, pp. 33–38, 1996.
- [169] J. Stone, J. Gullingsrud, P. Grayson, and K. Schulten, “A system for interactive molecular dynamics simulation,” in *2001 ACM Symposium on Interactive 3D Graphics* (J. F. Hughes and C. H. Séquin, eds.), (New York), pp. 191–194, ACM SIGGRAPH, 2001.
- [170] J. Chuang, Y. Kantor, and M. Kardar, “Anomalous dynamics of translocation,” *Physical Review E*, vol. 65, p. 011802, dec 2001.
- [171] R. Metzler and J. Klafter, “When translocation dynamics becomes anomalous,” *Biophysical Journal*, vol. 85, pp. 2776–2779, oct 2003.
- [172] D. Panja, “Generalized langevin equation formulation for anomalous polymer dynamics,” *J. Stat. Mech.*, vol. 2010, p. L02001, feb 2010.
- [173] D. Panja and G. T. Barkema, “Simulations of two-dimensional unbiased polymer translocation using the bond fluctuation model,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 132, no. 1, p. 014902, 2010.

- [174] V. V. Palyulin, T. Ala-Nissila, and R. Metzler, “Polymer translocation : the first two decades and the recent diversification,” *Soft Matter*, vol. 10, no. 45, pp. 9016–9037, 2014.
- [175] K. Luo, T. Ala-Nissila, S.-C. Ying, and A. Bhattacharya, “Heteropolymer translocation through nanopores,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 126, no. 14, p. 145101, 2007.
- [176] M. G. Gauthier and G. W. Slater, “A monte carlo algorithm to study polymer translocation through nanopores. i. theory and numerical approach,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 128, no. 6, p. 065103, 2008.
- [177] T. Sakaue, “Nonequilibrium dynamics of polymer translocation and straightening,” *Physical Review E*, vol. 76, p. 021803, aug 2007.
- [178] R. Metzler and J. Klafter, “The random walk’s guide to anomalous diffusion : a fractional dynamics approach,” *Physics Reports*, vol. 339, pp. 1–77, dec 2000.
- [179] H. Vocks, D. Panja, G. T. Barkema, and R. C. Ball, “Pore-blockade times for field-driven polymer translocation,” *Journal of Physics : Condensed Matter*, vol. 20, p. 095224, feb 2008.
- [180] T. Ikonen, A. Bhattacharya, T. Ala-Nissila, and W. Sung, “Influence of non-universal effects on dynamical scaling in driven polymer translocation,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 137, no. 8, p. 085101, 2012.
- [181] S.-S. Chern, A. E. Cárdenas, and R. D. Coalson, “Three-dimensional dynamic monte carlo simulations of driven polymer transport through a hole in a wall,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 115, no. 16, p. 7772, 2001.
- [182] D. K. Lubensky and D. R. Nelson, “Driven polymer translocation through a narrow pore,” *Biophysical Journal*, vol. 77, pp. 1824–1838, oct 1999.
- [183] A. Meller and D. Branton, “Single molecule measurements of DNA transport through a nanopore,” *ELECTROPHORESIS*, vol. 23, pp. 2583–2591, aug 2002.
- [184] A. Matsuyama, “Kinetics of polymer translocation through a pore,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 121, no. 16, p. 8098, 2004.
- [185] K. Luo, I. Huopaniemi, T. Ala-Nissila, and S.-C. Ying, “Polymer translocation through a nanopore under an applied external field,” *The Journal of Chemical Physics*, vol. 124, no. 11, p. 114704, 2006.
- [186] T. Saito and T. Sakaue, “Process time distribution of driven polymer transport,” *Physical Review E*, vol. 85, p. 061803, jun 2012.
- [187] T. Sakaue, “Sucking genes into pores : Insight into driven translocation,” *Physical Review E*, vol. 81, p. 041808, apr 2010.
- [188] T. Saito and T. Sakaue, “Dynamical diagram and scaling in polymer driven translocation,” *The European Physical Journal E*, vol. 34, dec 2011.
- [189] T. Ambjörnsson and R. Metzler, “Coupled dynamics of dna breathing and of proteins that selectively bind to single-stranded dna,” *Physical Review E*, vol. 72, p. 030901, sep 2005.
- [190] T. Ambjörnsson, M. A. Lomholt, and R. Metzler, “Directed motion emerging from two coupled random processes : translocation of a chain through a membrane nanopore driven by binding proteins,” *Journal of Physics : Condensed Matter*, vol. 17, pp. S3945–S3964, nov 2005.
- [191] P. Rowghanian and A. Y. Grosberg, “Force-driven polymer translocation through a nanopore : An old problem revisited,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 115, pp. 14127–14135, dec 2011.

- [192] J. L. A. Dubbeldam, V. G. Rostiashvili, A. Milchev, and T. A. Vilgis, “Forced translocation of a polymer : Dynamical scaling versus molecular dynamics simulation,” *Physical Review E*, vol. 85, p. 041801, apr 2012.
- [193] T. Ikonen, A. Bhattacharya, T. Ala-Nissila, and W. Sung, “Influence of pore friction on the universal aspects of driven polymer translocation,” *EPL*, vol. 103, p. 38001, aug 2013.
- [194] A. Y. Grosberg, S. Nechaev, M. Tamm, and O. Vasilyev, “How long does it take to pull an ideal polymer into a small hole?,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 96, p. 228105, jun 2006.
- [195] D. Panja and G. T. Barkema, “Passage times for polymer translocation pulled through a narrow pore,” *Biophysical Journal*, vol. 94, pp. 1630–1637, mar 2008.
- [196] J. Paturej, A. Milchev, V. G. Rostiashvili, and T. A. Vilgis, “Polymer detachment kinetics from adsorbing surface : Theory, simulation and similarity to infiltration into porous medium,” *Macromolecules*, vol. 45, pp. 4371–4380, may 2012.
- [197] A. Ferrantini and E. Carlon, “Anomalous zipping dynamics and forced polymer translocation,” *J. Stat. Mech.*, vol. 2011, p. P02020, feb 2011.
- [198] D. Y. Ling and X. S. Ling, “On the distribution of DNA translocation times in solid-state nanopores : an analysis using schrödinger’s first-passage-time theory,” *Journal of Physics : Condensed Matter*, vol. 25, p. 375102, aug 2013.
- [199] “Dari : Demande d’attribution de ressources informatiques, date d’accès : 2015-10-21.” <https://www.edari.fr/>, 2015.
- [200] “Tgcc : Très grand centre de calcul du cea, date d’accès : 2015-10-21.” <http://www-hpc.cea.fr/fr/complexes/tgcc.htm>, 2015.
- [201] T. Williams, C. Kelley, and many others, “Gnuplot 5.0 : an interactive plotting program, date d’accès : 2015-10-25.” <http://gnuplot.sourceforge.net/>, October 2015.
- [202] J. A. Cohen, A. Chaudhuri, and R. Golestanian, “Active polymer translocation through flickering pores,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 107, nov 2011.

Table des figures

1.1	Représentation de l'ADN	11
1.2	Séquencer par la méthode de Sanger	12
1.3	Méthode Shotgun	13
1.4	PCR	14
1.5	Principe du séquençage nouvelle génération	15
1.6	Coût du séquençage	16
1.7	Translocation et courant de blocage	17
1.8	Biopores	18
1.9	Manipulations sur bio-pores	19
1.10	Séquenceur MinION	20
1.11	Pores artificiels	20
1.12	Pores artificiels et manipulations	21
1.13	Vibration et déformation d'une mono-couche de graphène	22
1.14	Disulfure de molybdène	22
1.15	Translocation et cristaux bidimensionnels	23
1.16	Origamis d'ADN	24
1.17	Nanopore et origami d'ADN	25
1.18	Courants ioniques et transverses	26
1.19	Montages pour mesure du courant transverse	27
1.20	Echelles de modèles	28
1.21	Simulations de type Monte-Carlo	29
2.1	Modèle gros grains	37
2.2	Potentiels stériques	38
2.3	Potentiel de torsion	39
2.4	Potentiels d'interaction spécifiques	40
2.5	Marche aléatoire sur réseau	44
2.6	Résultats numériques : caractéristiques statiques.	48
2.7	Modèle de Rouse	49
2.8	Interactions hydrodynamiques	50
2.9	Résultats numériques : estimation des temps de corrélation	52
2.10	Résultats numériques : évolution des temps de corrélation	53
2.11	Résultats numériques : estimation du coefficient de diffusion	54
2.12	Résultats numériques : évolution des coefficients de diffusion et de friction	55
2.13	Résultats numériques : centre de masse en traction	56
2.14	Traction d'un polymère	58
2.15	Résultats numériques : distributions pendant la traction	59

2.16	Résultats numériques : élongations en traction	60
3.1	Réseau hexagonal constituant la membrane	65
3.2	Polymère greffé sur une membrane	67
3.3	Translocation, barrière d'énergie d'origine entropique	69
3.4	Translocations rapides et lentes	71
3.5	Régimes possibles au cours de la translocation	73
3.6	Evolution de α selon la théorie BDTP	74
3.7	Temps d'attente et rétractation de la queue du polymère	75
3.8	Force dans le pore et force en bout de chaîne	76
3.9	Exposants critiques pour une translocation tractée	77
3.10	Régimes de forces pour une translocation tractée	78
3.11	Nanopores utilisés	80
3.12	Polymère simple dans le pore	80
3.13	Capture d'écran de la translocation du polymère simple	81
3.14	Temps de translocations du polymère simple	82
3.15	Temps de translocations en fonction de N	83
3.16	Temps de translocations réajustés	84
3.17	Probabilité de translocation du polymère simple	85
3.18	Distribution des temps de translocation du polymère simple	86
3.19	Friction et translocation, polymère simple	87
3.20	Temps d'attente des monomères	88
3.21	Réajustement des temps d'attente des monomères	89
3.22	Fluctuations de la coordonnée de translocation	90
3.23	Plateau des temps d'attente et comportement en fonction de la force	92
3.24	Préfacteur du temps de translocation	93
3.25	Comparaison polynôme et loi de puissance	94
3.26	Polymère structuré et pore large	95
3.27	Temps de translocations du polymère structuré avec un pore large	96
3.28	Friction et translocation pour polymère structuré avec un pore large	97
3.29	Polymère structuré et pore étroit	98
3.30	Temps de translocations du polymère structuré, comparaison	99
3.31	Temps de translocations réajustés du polymère structuré et pore étroit	100
3.32	Différences de friction et de probabilité de translocations entre les pores	101
4.1	TGCC du CEA	107
4.2	vibrations de la membrane	108
4.3	Vibrations et taille du pore	109
4.4	Non convergence des modèles	110
4.5	Absorption d'énergie par la membrane	111
4.6	Vibration imposées	112
4.7	Influence de la fréquence des vibrations	113
4.8	Influence de la masse	114
4.9	Influence de l'amplitude du piège harmonique	115
4.10	Influence de la température	116
4.11	Antagonisme des effets observés	117
4.12	Déplacement du pore à trois dimensions	118

4.13	Probabilité de translocation et force seuil	119
4.14	Coefficient de friction et force seuil	120
4.15	Equivalence entre vibrations et pore réduit ?	121
4.16	Tension de la membrane	122
4.17	Tension au sein de la membrane	123
4.18	Effet de la température sur la membrane tendue	124
4.19	Estimation de forces seuils pour la membrane tendue	125
4.20	Membrane tendue	126
4.21	Effet de la température sur la membrane initialement relâchée	127
4.22	Estimation de forces seuils pour la membrane initialement relâchée	128
4.23	Membrane initialement relâchée	129
4.24	Effet de la température sur la membrane sous pression	130
4.25	Estimation de forces seuils pour la membrane sous pression	131
4.26	Membrane sous pression	132
C.1	Membrane flexible maintenue de tous côtés	137
C.2	Exemple de modification de notre modèle	138

Annexe A : Demande de temps de calcul DARI

Research proposal for the DARI campaign 2014, First application:

Coarse grain MD simulations of DNA translocation through nano-pores in graphene-like sheets

Timothée Menais, Stefano Mossa and Arnaud Buhot
SPrAM , INAC, CEA Grenoble, France

Abstract: In this project, we are interested in the new opportunities provided by the use of mono-atomic graphene in the highly active field of the translocation of biopolymers through nano-pores. In the context of the low cost DNA sequencing, we already conducted some preliminary work on narrow pores where the thermal vibrations cannot be neglected any more. This work has shown that the slowing down of the translocation process necessary for DNA sequencing could be met under certain circumstances. We would like to investigate further those circumstances trying a new approach based on functionalized nano-pores.

We ask for the following computational resources :

TGCC Curie : 60 000 hours

Contents

1	Context	1
2	Basis of the numerical model	2
3	Preliminary results	3
4	Perspectives	4
5	The computing tool	4
6	Computational cost	5

1 Context

The translocation of biomolecules through nano-pores is an active research field concerning both experimental and theoretical aspects. The translocation process consists in a biomolecule crossing a mem-

brane through a nano-hole called nano-pore. This process can either be natural (unbiased) or forced. The first successful DNA translocation was obtained in 1996 by Kasianowicz et al. [1]. It fostered several single objects manipulation techniques [2] and was followed by several applications, in bio-engineering and drug delivery for example [3]. Other high impact potential applications in biotechnologies and medical techniques can still be expected, like for example a quicker and cheaper method concerning DNA sequencing [4].

Current limitations to the use of DNA translocation as a sequencing tool are both spatial and temporal. In the case of common natural and artificial nano-pores, several nucleotides are simultaneously present within the nano-pore during the translocation. This prohibits the single base sequence resolution [5]. Furthermore, in most experiments, a base spends about $1\mu s$ within the pore, but measurement resolution time would require a slowing down of the process leading to an occupation time of around $1ms$ [6].

Recently, experiments have involved translocations through nano-pores drilled in mono-atomic graphene sheets [7]. This may provide a solution for the thickness issue since the width of the membrane is substantially thinner than a nucleotide. However, the graphene sheet is flexible and therefore can vibrate due to both thermal and elastic fluctuations (see figure 1). This challenges an assumption used in all previous theoretical approaches: The membrane and the nano-pore are considered immobile. Although this assumption was relevant in former experiments with thick membranes, vibration and flexibility cannot be neglected any longer in the case of graphene sheets and are expected to influence the translocation time of biomolecules.

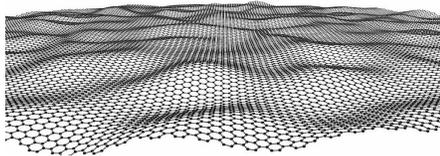


Figure 1: Artist view. The graphene sheet is flexible and therefore can vibrate due to both thermal and elastic fluctuations.

We have conducted a preliminary work presented in section 3 (not published yet) showing that vibrations can indeed modify the translocation process and especially the translocation time. Further numerical simulations are necessary in order to characterize those modifications, motivating the present application for computer calculation time.

2 Basis of the numerical model

We have considered a coarse grain model for the biomolecules, the graphene sheet and their mutual interactions. Our aim is to produce very extended ensembles of translocation events in order to completely characterize the statistical properties of the translocation time.

The polymer

A minimalistic model for DNA is considered including only the sterical and polymer binding interactions. We distinguish between 3 kind of grains, the phosphates and sugars are forming the polymer backbone and lateral amino-acids are connected to the sugars. No distinction is made between the 4 amino-acids (Adenine, Cytosine, Thymine and Guanine) in this preliminary work.

The sterical interactions are modelled by a Lennard-Jones potential truncated and shifted:

$$U_{EV}(r_{ij}) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \epsilon, \quad (1)$$

with $U_{EV}(r_{ij}) = 0$ for $r_{ij} > 2^{1/6}\sigma$, r_{ij} being the distance between grains i and j . This potential is purely repulsive and only prevents the grains from interpenetrating at very short distances. Bonds between grains are modelled by a FENE (Finitely Extensible Nonlinear Elastic) anharmonic potential:

$$U_{MH}(r_{ij}) = -15\epsilon \left(\frac{R_0}{\sigma} \right)^2 \ln \left[1 - \left(\frac{r_{ij}}{R_0} \right)^2 \right]. \quad (2)$$

With this minimalistic model, H binding, stacking and backbone bending are not taken into account. Therefore we are not able to tackle issues including stiffness and helicoidal structure building of the DNA [8]. We have indeed considered that the relevance of these degrees of freedom in the present context is very low compared to the other interactions we have kept. Furthermore, their implementation would have meant an additional heavy computational cost associated at the expense of an accurate translocation sampling.

The values given to the energy scale ϵ , bond length R_0 and L-J potential parameter σ are chosen to match physiological conditions, as explained by M.C. Lynak et al. in [8]. We have already tested the consistency of our polymer model for single polymers in a solvent or grafted to a wall (see appendix).

The graphene sheet

Graphene is a 2D crystal formed by aromatic carbon cycles arranged on a honeycomb lattice. Carbon are thus bonded together both via σ and π bonds characteristic of namely σ and π molecular orbitals, see figure 2. In the graphene, interactions among carbons are made through σ orbitals while elements from the outside will interact with the π electrons.

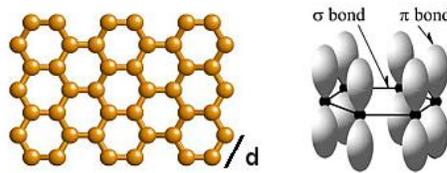


Figure 2: Crystallographic structure and π orbitals of graphene.

In our model, we have kept a consistent size ratio between graphene and DNA, leading to a lattice constant scaling to half the size of a DNA backbone grain. 2D periodic boundary conditions are used to simulate a large graphene sheet which is chosen wide enough to avoid interaction of a fully stretched DNA strand with its own image. This implies considering a large number of carbon grains. Therefore, binding all the carbon atoms together would have been computationally too costly. The flexibility of the graphene sheet as been put aside to focus only on the thermal vibration aspect.

To carry out this investigation, we set up the carbon grains in a harmonic potential centered on their

equilibrium position in the lattice. The carbon interact between one another through σ orbitals and with the polymer grain through π orbitals. The size of the σ and π orbitals was determined using respectively the lattice constant and the experimental measure of the thickness of a graphene sheet. Figure 3 is a VMD [9] screenshot of an equilibrated polymer ready to be pulled through the nano-pore drilled in a graphene membrane, the scales are respected.

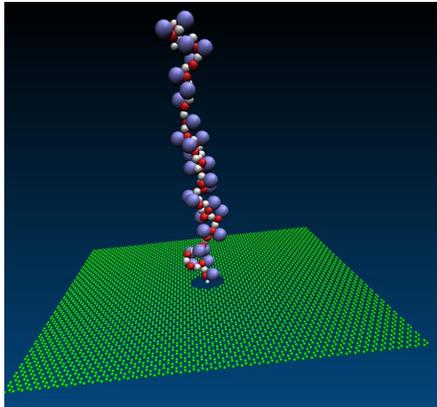


Figure 3: The polymer prior to the translocation. Graphene grains are coloured in green, the polymer backbone in red and white. Lateral grains in purple are bonded to the red ones from the backbone.

Langevin Dynamics

Concerning the time integration, the LAMMPS [10] software solves the Langevin equation:

$$\frac{d\mathbf{r}_n}{dt} = -\frac{1}{\nu_n} \frac{\partial U_n}{\partial \mathbf{r}_n} + \mathbf{g}_n \quad (3)$$

with \mathbf{r}_n being the position of the n^{th} grain, t the time, U_n the sum of all the potentials applied to the n^{th} grain, ν_n the friction coefficient of the n^{th} grain and \mathbf{g}_n the brownian part in the trajectory. This brownian part has the following properties: a zero average and a variance scaled to the temperature using $k_B T$:

$$\langle \mathbf{g}_n \rangle = 0, \quad \langle \mathbf{g}_n^2 \rangle = 2k_B T. \quad (4)$$

To fulfil the physiological conditions, the $k_B T$ energy scale is set to 1.5ϵ [8] in most of our simulations.

Particularity of our approach

Our approach stands aside from many other studies as our model goes beyond the simple linear polymer, mimicking the sterical properties of DNA while

remaining simple enough. This allows for numerous translocation simulations to be made in order to obtain enough statistics for the translocation times. This original modelling enables one to investigate the influence of steric interactions especially with a narrow pore, as we will show in the next section.

3 Preliminary results

For a sequencing prospect, one of the issues to be dealt with is the speed of the translocation. Current sensibility in measurement techniques is challenged by a process that is happening too fast in most of the experiments [6]. Using our model we have compared the average translocation time between a large nano-pore fulfilling the hypothesis of most theoretical approaches (one single monomer occupying the pore at a given time and no friction from the pore [11]) and a narrow one. The narrow nano-pore is small enough that the polymer has to tilt to pass through it, the energy landscape is consequently strongly modified. In figure 4, we demonstrate that using such a narrow nano-pore is a way to significantly reduce the translocation time up to a factor 4.

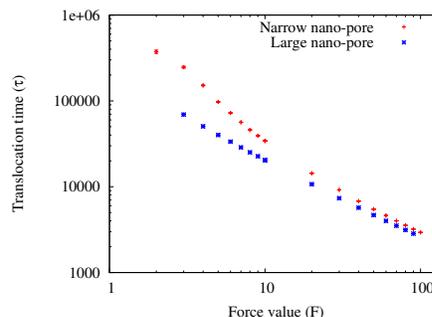


Figure 4: Narrowing the pore slows the translocation process. For strong forces the behaviour of the polymer is not modified, whereas at low forces, the size of the pore strongly influence the translocation.

The result shown in figure 4 were obtained using fix grains for the graphene. We then allowed the grains to move within an harmonic potential and checked out how this would affect the translocation times. Whereas for the large narrow pore no significant effects were found, the small pore allowed to vibrate can strongly affect the translocation.

With the carbon grains set in harmonic potential traps we have explored several configurations, vary-

ing the strength of traps, the mass of the grain and their temperature. Figure 5 shows some of the experiments we have conducted.

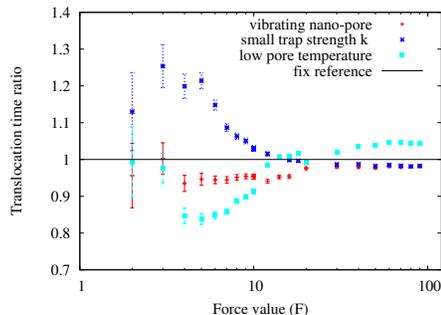


Figure 5: Ratio of the mean translocation time in different experiments with a vibrating graphene sheet compared to a fixed reference. The introduction of vibrations modifies the average translocation times observed.

During the experiments, our model polymer translocates gradually since each lateral grain is temporarily blocked at the entry of the pore (see appendix). This gradual process could be affected by the frequencies of the harmonic traps ν function of the strength k and the mass m linked by equation 5.

$$\nu = \sqrt{\frac{k}{m}} \quad (5)$$

The results shown in Figure 5 suggest that ν and the pore temperature could, depending on their values, either accelerate or slow down the translocation process.

4 Perspectives

This preliminary work obviously not complete already suggest interesting perspectives for the slowing down of the translocation. Despite having a possible influence, the vibrations alone will not be sufficient to reduce the translocation time by three orders of magnitude which is the goal for possible effective DNA sequencing. In this project, we propose to investigate another way to significantly reduce the translocation time using functionalized nano-pores.

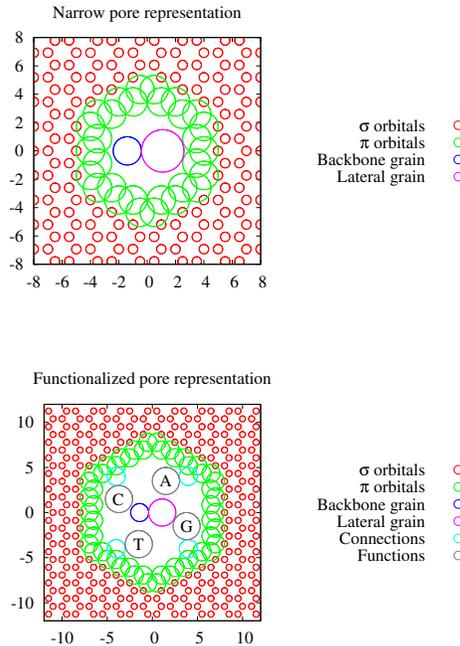


Figure 6: Top: Narrow nano-pore used in the preliminary study. Bottom: Functionalized nano-pore.

In a previous collaboration with an experimental team working on micro-pores, functionalized pores were considered and shown to affect the translocation of cells and nano-objects [12]. Functionalization could be a smart way to meet the slow process criteria also in nano-pores. We propose to functionalize the pore by grafting the 4 different amino-acids within the pore, as illustrated in figure 6. The H-binding interactions of those amino-acids with their counterpart amino-acid in the polymer should affect strongly the translocation speed. Such interactions are deemed to highly increase the energy barrier that the monomers will have to cross. This could thus decrease the translocation time in a drastic way, hopefully reducing it by a few orders of magnitude.

5 The computing tool

The model we have described previously is implemented in a Molecular Dynamics solver, LAMMPS [10] that solves the Langevin equation.

This software is mentioned on the list of the possible requirements of the website of the DARI campaign and should already be available on the computers (or easily implementable). It is highly efficient and its use is wide spread among the computing modelling community.

The most accurate description of the software is given by its developers: LAMMPS is a classical molecular dynamics code that models an ensemble of particles in a liquid, solid, or gaseous state. It can model atomic, polymeric, biological, metallic, granular, and coarse-grained systems using a variety of force fields and boundary conditions. In the most general sense, LAMMPS integrates Newton's equations of motion for collections of atoms, molecules, or macroscopic particles that interact via short- or long-range forces with a variety of initial and/or boundary conditions. For computational efficiency LAMMPS uses neighbor lists to keep track of nearby particles. The lists are optimized for systems with particles that are repulsive at short distances, so that the local density of particles never becomes too large. On parallel machines, LAMMPS uses spatial-decomposition techniques to partition the simulation domain into small 3d sub-domains, one of which is assigned to each processor. Processors communicate and store "ghost" atom information for atoms that border their sub-domain.

LAMMPS has already been used by the PhD student working on the project (see preliminary work section and the internship report in appendix) and one of the supervisor already published several papers using it [13, 14].

6 Computational cost

In our simulations, we first need independent trajectories to ensure significant statistics. We wrote a C routine to provide LAMMPS with the nano-pore in the graphene lattice and the polymer with an end fixed in the middle of the pore. The system is then left to equilibrate and restart points are saved. The restart points are uncorrelated (see correlation times in appendix) initial conditions to begin the translocations. It takes around 80 hours of cpu time to generate a thousand of those initial conditions. New initial conditions are needed whenever the vibrational parameters are modified.

While carrying out the preliminary work, we have estimated the cpu time it has needed. We worked

on a small cluster providing 48 cores on 6 identical nodes. The 8 processors (Quad-Core AMD Opteron(tm) Processor 2354, 1100 MHz, cache 512 KB) of each node were used to perform the jobs.

Depending on the pulling force applied, the physical time of a translocation is modified, so is the computing time. We report in the following tabular the average computational cost necessary for a single translocation event within a typical force range applied to a 16 monomers long polymer:

Force applied	Average cpu time (s)
0.4	714.64
5	971.18
10	361.12
26	218.08
40	81.55

For small forces, the translocation process is not necessary continuous and many trajectories are aborted when the polymer escapes the nano-pore and does not cross the membrane. This leads to a weaker statistic for small forces and a peak in cpu time for the first force values being high enough to allow an almost 100% translocation rate.

For a 16 monomers long polymer we estimate that 1000 hours (2000 hours on our cluster, the CURIE processors being twice as performant as ours) of cpu time are needed to explore a relevant force range with enough statistics at a given vibrational state.

We would like in the future to test for longer polymers so as to analyze the size behaviour on translocation time. Considering this possibility we tested the computing time required for longer polymers:

Polymer length / force	Average cpu time (s)
16 (f=10)	361.12
16 (f=40)	81.55
32 (f=10)	1187.92
32 (f=20)	552.33
64 (f=10)	5541.49
64 (f=40)	1177.68

A relevant way to compare the previous data is to consider the force per monomer e.g. compare a 64 monomer long polymer pulled with a force of 40 to a 16 long one pulled with a force of $F = 10$. Exploring a vibrational state for polymer of length 32 and 64 are respectively expected to cost around 1700 and 3000 hours of cpu time.

We plan to devote between 15 000 and 20 000 hours of cpu time towards this vibrational issue.

For the pore functionalisation project, we do not have data yet. On the first hand we are expecting a slow down of the translocation process that would lead to an increase in the computational cost, on the other hand the number of vibrating elements can be highly reduced. We are expecting the computational cost to be of the same order of magnitude as in the previous study.

We hence estimate that this project needs 60 000 hours of computing time on the TGCC Curie platform.

References [12, 13, 14] are work from the team.

References

- [1] J. Kasianowicz, E. Brandin, D. Branton, and D. Deamer, "Characterization of individual polynucleotide molecules using a membrane channel," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 93, no. 24, pp. 13770–13773, 1996.
- [2] U. F. Keyser, "Controlling molecular transport through nanopores," *Journal of The Royal Society Interface*, vol. 8, Oct 2011.
- [3] A. Meller, "Dynamics of polynucleotide transport through nanometre-scale pores," *Journal of Physics: Condensed Matter*, vol. 15, no. 17, p. R581, 2003.
- [4] H. Bayley, "Nanotechnology: Holes with an edge," *Nature*, vol. 467, p. 164, Sep 2010.
- [5] G. F. Schneider, S. W. Kowalczyk, V. E. Calado, G. Pandraud, H. W. Zandbergen, L. M. K. Vandersypen, and C. Dekker, "Dna translocation through graphene nanopores," *Nano Letters*, vol. 10, no. 8, pp. 3163–3167, 2010.
- [6] D. Branton, D. W. Deamer, A. Marziali, H. Bayley, S. A. Benner, T. Butler, M. Di Ventra, S. Garaj, A. Hibbs, X. Huang, S. B. Jovanovich, P. S. Krstic, S. Lindsay, X. S. Ling, C. H. Mastrangelo, A. Meller, J. S. Oliver, Y. V. Pershin, J. M. Ramsey, R. Riehn, G. V. Soni, V. Tabard-Cossa, M. Wanunu, M. Wiggin, and J. A. Schloss, "The potential and challenges of nanopore sequencing," *Nat Biotech*, vol. 26, pp. 1146–1153, Oct 2008.
- [7] G. F. Schneider, S. W. Kowalczyk, V. E. Calado, G. Pandraud, H. W. Zandbergen, L. M. K. Vandersypen, and C. Dekker, "Dna translocation through graphene nanopores," *Nano Letters*, vol. 10, no. 8, pp. 3163–3167, 2010.
- [8] M. C. Linak, R. Tourdot, and K. D. Dorfman, "Moving beyond watson-crick models of coarse grained dna dynamics," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 135, no. 20, p. 205102, 2011.
- [9] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, "VMD – Visual Molecular Dynamics," *Journal of Molecular Graphics*, vol. 14, pp. 33–38, 1996.
- [10] S. Plimpton, "Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics," *Journal of Computational Physics*, vol. 117, no. 1, pp. 1 – 19, 1995.
- [11] A. Milchev, "Single-polymer dynamics under constraints: scaling theory and computer experiment," *Journal of Physics: Condensed Matter*, vol. 23, no. 10, p. 103101, 2011.
- [12] J. Liu, P. Pham, V. Haguët, F. Sauter-Starace, L. Leroy, A. Roget, E. Descamps, A. Bouchet, A. Buhot, P. Mailley, and T. Livache, "Polarization-induced local pore-wall functionalization for biosensing: From micropore to nanopore," *Analytical Chemistry*, vol. 84, no. 7, pp. 3254–3261, 2012.
- [13] D. Damasceno Borges, A. A. Franco, K. Malek, G. Gebel, and S. Mossa, "Inhomogeneous transport in model hydrated polymer electrolyte supported ultrathin films," *ACS Nano*, vol. 7, no. 8, pp. 6767–6773, 2013.
- [14] G. Monaco and S. Mossa, "Anomalous properties of the acoustic excitations in glasses on the mesoscopic length scale," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, no. 40, pp. 16907–16912, 2009.

Avis 2014

Dossier : t2014077221

- Responsable : Arnaud BUHOT
- Titre du projet : Coarse grain MD simulations of DNA translocation through a nano-pore in a mono-atomic graphene sheet
- Avis scientifique : A
- Avis technique : A
- Commentaire : Projet interessant, tres bien decrit.

- Heures demandées TGCC Curie_nf : 60 000
- Heures accordées TGCC Curie_nf : 48 000

Avis 2015

- Dossier : t2015077221
- Responsable : Arnaud BUHOT
- Titre du projet : Coarse grain MD simulations of DNA translocation through a nano-pore in a mono-atomic graphene sheet
- Avis scientifique : A
- Avis technique : A
- Commentaire : Ce projet concerne l'étude de la translocation d'ADN à travers des nanopores de graphène par dynamique moléculaire de Langevin. A part une confusion entre acide aminé et nucléotide, le projet est très bien rédigé et la demande d'heure est clairement justifiée.

- Heures demandées TGCC Curie_nf : 48 000
- Heures accordées TGCC Curie_nf : 48 000

Annexe B : Liste des grains pour LAMMPS

LAMMPS Description for polymer + graphen

5513 atoms

8133 bonds

10 atom types

3 bond types

-21.000000 21.000000 xlo xhi

-18.000000 18.000000 ylo yhi

-21.430000 21.000000 zlo zhi

Atoms

```

1 1 2 1.00000000 -16.00000000 0.00000000
2 1 4 0.00000000 -15.50000000 0.00000000
3 1 3 -1.00000000 -15.00000000 0.00000000
4 1 4 0.00000000 -14.50000000 0.00000000
5 1 3 1.00000000 -14.00000000 0.00000000
6 1 4 0.00000000 -13.50000000 0.00000000
7 1 3 -1.00000000 -13.00000000 0.00000000
8 1 4 0.00000000 -12.50000000 0.00000000
9 1 3 1.00000000 -12.00000000 0.00000000
10 1 4 0.00000000 -11.50000000 0.00000000
11 1 3 -1.00000000 -11.00000000 0.00000000
12 1 4 0.00000000 -10.50000000 0.00000000
13 1 3 1.00000000 -10.00000000 0.00000000

```

//

Grains de la chaîne

//

```

34 1 5 0.00000000 -15.50000000 -1.00000000
35 1 5 0.00000000 -14.50000000 1.00000000
36 1 5 0.00000000 -13.50000000 -1.00000000
37 1 5 0.00000000 -12.50000000 1.00000000
38 1 5 0.00000000 -11.50000000 -1.00000000
39 1 5 0.00000000 -10.50000000 1.00000000

```

//

Grains latéraux

```
//  
50 2 6 -20.75080000 0.00000000 -21.21720000  
51 3 6 -19.75075000 0.00000000 -21.21720000  
52 4 6 -19.25070000 0.00000000 -21.21720000  
53 5 6 -18.25060000 0.00000000 -21.21720000  
54 6 6 -17.75055000 0.00000000 -21.21720000  
55 7 6 -16.75050000 0.00000000 -21.21720000  
56 8 6 -16.25045000 0.00000000 -21.21720000  
57 9 6 -15.25035000 0.00000000 -21.21720000  
58 10 6 -14.75035000 0.00000000 -21.21720000  
59 11 6 -13.75025000 0.00000000 -21.21720000  
60 12 6 -13.25020000 0.00000000 -21.21720000  
61 13 6 -12.25015000 0.00000000 -21.21720000  
62 14 6 -11.75010000 0.00000000 -21.21720000  
63 15 6 -10.75000000 0.00000000 -21.21720000
```

```
//
```

Grains de la membrane

```
//
```

Bonds

```
1 1 1 2  
2 1 2 3  
3 1 3 4  
4 1 4 5  
5 1 5 6  
6 1 6 7  
7 1 7 8  
8 1 8 9  
9 1 9 10  
10 1 10 11  
11 1 11 12  
12 1 12 13  
13 1 13 14  
14 1 14 15  
15 1 15 16  
16 1 16 17
```

```
//
```

Liaisons de la chaîne du polymère

```
//
```

```
34 2 4 35
35 2 6 36
36 2 8 37
37 2 10 38
38 2 12 39
39 2 14 40
40 2 16 41
41 2 18 42
42 2 20 43
43 2 22 44
```

```
//
```

```
Liaisons des grains latéraux du polymère
```

```
//
```

```
64 3 60 99
65 3 61 62
66 3 61 100
67 3 62 103
68 3 63 64
69 3 63 104
70 3 64 107
71 3 65 66
72 3 65 108
73 3 66 111
74 3 67 68
75 3 67 112
76 3 68 115
77 3 69 70
78 3 69 116
79 3 70 119
80 3 71 72
81 3 71 120
82 3 72 123
```

```
//
```

```
Liaisons de la membrane
```

```
//
```

Annexe C : Instructions de simulation pour LAMMPS

```

#

clear

#
#####
# Notice the number of events usefull only for conf generation#
#####

variable Nbtrans equal 1000
variable Nbtrans2 equal ${Nbtrans}+1

label          beginning
variable  i loop 1 ${Nbtrans2}
if        "${i} >= ${Nbtrans2}" then "jump SELF break"

#####
#          Some conditions          #
#####

units        lj
dimension    3
boundary     s s s
newton       off
atom_style   bond

#####
#          what should be read      #
#####

#un fichier bash extérieur remplace "confnumber" par un nombre

read_restart ./conf/restarconfnumber

#####
# Defining bonds and steric interactions #
#####

```

```

bond_style fene
pair_style lj/cut/opt 1.122462048309370
pair_modify shift yes
special_bonds fene

# facteur utilisé pour jouer sur l'élasticité
variable lengthfactor equal 1.81786

variable R_0 equal 1.5
variable R_03 equal 1.0*${lengthfactor}

variable sigma_chain equal 1.0
variable sigma_azote equal 1.5
variable sigma_wall equal (1/3)*${lengthfactor}
variable sigma_wallchain equal 1.0
variable sigma_wallazote equal 1.25
variable R_01 equal ${R_0}*${sigma_chain}
variable sigma_chainazote equal (${sigma_chain}+${sigma_azote})/2
variable R_02 equal ${R_0}*${sigma_chainazote}
variable cutoff_chain equal (2^(1/6))*${sigma_chain}
variable cutoff_chainazote equal (2^(1/6))*${sigma_chainazote}
variable cutoff_azote equal (2^(1/6))*${sigma_azote}
variable cutoff_wall equal (2^(1/6))*${sigma_wall}
variable cutoff_wallchain equal (2^(1/6))*${sigma_wallchain}
variable cutoff_wallazote equal (2^(1/6))*${sigma_wallazote}

bond_coeff 1 30.0 ${R_01} 1.0 ${sigma_chain}
bond_coeff 2 30.0 ${R_02} 1.0 ${sigma_chainazote}
bond_coeff 3 1500.0 ${R_03} 1.0 ${sigma_wall}

pair_coeff *4 *4 1.0 ${sigma_chain} ${cutoff_chain}
pair_coeff 5 5 1.0 ${sigma_azote} ${cutoff_azote}
pair_coeff *4 5 1.0 ${sigma_chainazote} ${cutoff_chainazote}
pair_coeff 6* 6* 1.0 ${sigma_wall} ${cutoff_wall}
pair_coeff *4 6* 1.0 ${sigma_wallchain} ${cutoff_wallchain}
pair_coeff 5 6* 1.0 ${sigma_wallazote} ${cutoff_wallazote}

#####
# Defining groups #
#####

group polymer type 1 2 3 4 5
group chain type 1 2 3 4
group nitrogen type 5
group sugar type 4

```

```
group phosphate      type 3
group wall           type 6 7 8 9
# Extrémitées maintenues de la membrane
group fixedcarbon    type 7
group dynamical     type 2 3 4 5
group walldynamic    type 6 8 9
group bead           type 1

# moving 1 sert à l'équilibration initiale
group moving1        type 2 3 4 5 6 8 9
group moving2        type 1 2 3 4 5 6 8 9

#####
# Defining areas #
#####

#
region cis block INF INF INF 0 INF INF units box
region trans block INF INF 0 INF INF INF units box

# Zone devant être vide pour considérer la translocation comme finie
region safetycylinderglob cylinder y 0 0 5.0 -5.0 0.3 units box

#####
# Defining parameters #
#####

mass *5  1.0
mass 5*  1.0

variable temp_wall      equal 0.01      # 0.003
#
variable temp           equal 1.5
variable times_step     equal 5e-3
variable lambda         equal 1
variable longer         equal 50000
variable thermalisation equal 5000

#
variable mythermo       equal 10000
variable myout          equal 100
variable mystep         equal step
variable step_restart   equal ${longer}/5
```

```

#
neigh_modify every 1 delay 0 check yes
#

thermo_style custom etotal ke temp pe ebond eangle edihed
  eimp evdwl ecout elong press v_frihtdump
thermo_modify format float %15.10f
thermo      ${mythermo}
#

#

#####
# fix equations to solve and forces #
#####

run_style    verlet

fix          microcanonic moving2 nve

fix potential bead setforce 0.0 0.0 0.0

fix rescaletemp dynamical langevin ${temp} ${temp}
  ${lambda} 3617191+${i} zero yes
fix rescaletempwall walldynamic langevin ${temp_wall}
  ${temp_wall} ${lambda} 97969448+${i} zero yes

run ${myout}

#####
# Cas 1: Partie concernant la generation de configurations initiales #
#####

label begloop

run ${longer}

write_restart ./conf/restartconf${i}

next i
if          "${i} >= ${Nbtrans2}" then "jump SELF break"

run 1

```

```
jump SELF begloop

label break

#####
# Cas 2 translocation      #
#####

reset timestep
label again

#un fichier bash extérieur remplace "forcevalue" par un nombre

fix potential bead addforce 0.0 forcevalue 0.0

#

#####
# define variable for test #
#####

variable polcyl equal count(polymer,safetycylinderglob)

variable polcis equal count(polymer,cis)
variable poltrans equal count(polymer,trans)

run ${myout}

unfix potential

#####
# Checking if the translocation is over #
#####

label begloop

# exit through the good side ?
if      "${polcyl} == 0 && ${polcis} < ${poltrans} && ${testdump}>0.0 " then &
    "fix timesprint all print 1 '' title ${mystep}
append timesforcevalue.dat" &
```

```
"fix chronoprint all print 1 '' title 1 append chronoforcevalue.dat" &
"run 0" &
"unfix timesprint" &
"unfix chronoprint" &
"variable success equal ${success}+1" &
"fix failureprint all print 1 '' title ${failure}
append failureforcevalue.dat" &
"run 0" &
"unfix failureprint" &
"jump SELF break"

# exit through the wrong side ?
if "${polcyl} == 0 && ${polcis} > ${poltrans} && ${testdump}<0.0 " then &
"variable failure equal ${failure}+1" &
"fix chronoprint all print 1 '' title 0 append chronoforcevalue.dat" &
"run 0" &
"unfix chronoprint" &
"fix failureprint all print 1 '' title ${failure}
append failureforcevalue.dat screen no" &
"run 0" &
"unfix failureprint" &
"jump SELF break"

jump SELF again

label break

clear
```

Annexe D : Post-traitement

Lammps cré des fichiers avec des données brutes, il incombe ensuite à l'utilisateur de traiter ces données. Il a donc été nécessaire de développer des outils de traitements pour traiter ces données (rayon de giration, distance bout-à-bout, temps de translocation ...). Voici un exemple de programme écrit en langage C qui permet de traiter les distributions en prenant en entrée un fichier contenant une liste brute de valeurs dont il faut extraire la distribution (ce programme fonctionne correctement avec la version 4.6 de gcc, les versions ultérieures compilent mais le programme génère des erreurs de segmentation). Nous avons également utilisé des outils écrits en C pour générer l'entrée des grains pour LAMMPS (voir [annexe B](#)). Les données traitées sont ensuite tracées avec Gnuplot.

```
#include <stdio.h>
#include <stdlib.h>
#include <math.h>
#include <string.h>
#define nbin 31

/*fonction d ecriture*/
void Ecriture1(long double average, long double variance, long double table[2][nbin], char
  l[30])
{
    int j;
    char str[30];

    FILE *fichier;
    sprintf( str, "histo%s", l );
    fichier = fopen(str, "w+");
    fprintf(fichier, "#average and variance :%.12Lf %.12Lf \n", average, variance);
    // # sur cette ligne car c'est le signe de commentaire pour gnuplot qui va servir a tracer
    ensuite
    for (j=0;j<nbin;j=j++)
    {
        long double bin = table[0][j];
        long double occurance = table[1][j];
        fprintf(fichier, "%.12Lf %.12Lf \n", bin, occurance);
    }
    fclose(fichier);
}
```

```
/*fonction lecture des donnees*/
void recupdata(int nbc, long double truc[nbc*sizeof(long double)], char stock[30])
{
    char str[30];

    long double grap;

    FILE *fichier;
    int i;

    sprintf( str, "%s", stock);
    fichier = fopen(str, "r");
    if (fichier != NULL)

    {

        for (i=0;i<(nbc);
            i = i++)

        {
            fscanf(fichier, " %Lf ", &grap);
            truc[i] = grap;

        }

    }

    fclose(fichier);
}
}
```

```
/*programme principal*/
int main(int argc, char* argv[]) //demande un fichier en argumentant

{
    int nbc ;
    char str[30];
    FILE *f;
    sprintf(str, "wc -l %s > tmp", argv[1]);
    system(str);
    f = fopen("tmp", "rw" );
    fscanf(f, "%d", &nbc);
    system("rm -f tmp");
    //bash plus efficace pour obtenir le nombre d'elements dans le fichier
}
```

```
long double* data =NULL;
data = malloc(nbc*sizeof(long double));
if (data == NULL) // Si l allocation a echoue
{
    exit(0); // On arrete immediatement le programme
}
```

```
recupdata(nbc,data,argv[1]);
```

```
int i;
long double a = data[0];
long double b = data[0];

for(i=0;i<nbc;i++)
{if (data[i]>=a){ a=data[i];}
if (data[i]<=b) { b=data[i];}
}
```

```
// recuperation des bornes des donnees
```

```
printf ("\n %s %Lf %Lf \n", argv[1], a, b);
long double bin = (a-b)/(nbin-1);
long double table[2][nbin];
int storage = 0;
for(i=0;i<nbin;i++)

{
    table[0][i] = 0;
    table[1][i] = 0;
}
for(i=0;i<nbin;i++)

{
    table[0][i] = b + bin*i;
}
for(i=0;i<nbc;i++)

{
    storage = floor(((data[i])-b)/bin);
    table[1][storage]++;
    //incremente le bon bin
```

```
}
for(i=0;i<nbin;i++)

{
    table[1][i] = table[1][i]/nbc/(a-b)*nbin;
}

long double average = 0;
long double variance = 0;
for(i=0;i<nbc;i++)

{
    average = average+(data[i]);
    variance = variance + (data[i]*data[i]);
}

average = average/(nbc);
variance = sqrt(variance/(nbc)-average*average);
long double test = 0;
for(i=0;i<nbin;i++)

{
    test = table[1][i]+test;
}

printf ("\n %Lf %Lf %Lf \n", a, b, test*(a-b)/nbin);
//si le dernier vaut 1 on a bien normalise
Ecriture1(average, variance, table, argv[1]);
free (data);
return 0;
}
```


Résumé

Afin de faciliter le séquençage des génomes, une troisième génération de systèmes de séquençage est nécessaire. La translocation de biomolécules est le phénomène clé mis en jeu dans l'optique d'un séquençage par nanopore. Nous nous sommes intéressés à ce phénomène avec une approche à la fois théorique et numérique. Dans le cadre de nos travaux, nous avons tout d'abord élaboré un modèle dit gros grain de polymère structuré (présentant une structure proche de celle de l'ADN) adapté à une étude par dynamique moléculaire. Après avoir vérifié la pertinence de notre modèle avec les lois de la physique statistique des polymères, nous nous sommes concentrés sur la translocation. Nous avons revisité le cas standard d'un nanopore au sein d'une membrane fixe et proposé un modèle théorique dans le cas de la traction du polymère. L'arrivée des membranes fines, clés du succès d'un éventuel séquençage non destructif par nanopore entraîne de nouvelles interactions avec la membrane qui n'ont pas encore été étudiées. Nous présentons la première étude numérique de grande ampleur sur ses interactions. Nos résultats permettent d'étudier l'influence des vibrations, de la déformabilité et de la flexibilité de la membrane.

Mots-clés : *physique statistique, translocation de polymères, étude numérique, biophysique, théorie, dynamique moléculaire, modèle gros grain*

Abstract

So as to facilitate genomic sequencing, a third generation of sequencing devices is needed. Biopolymer translocation is the key phenomenon involved in nanopore sequencing prospects. We investigated this phenomenon through both theoretical and numerical approaches. Our work started with devising a coarse grained structured polymer (with a DNA like structure) adapted to a molecular dynamics study. Once we have verified the reliability of our model towards statistical polymer physics, we focused on translocation. We reinvestigated the common case of a nanopore within a fix membrane and proposed a theoretical model for translocation under a pulling force. The arrival of thin membranes is key to an eventual success of non destructive sequencing with a nanopore. This enables new interactions with the membrane which have not been investigated yet. We provide the first large scale numerical investigation of such interactions. our results provide an insight over the influence of membrane vibrations, deformability and flexibility.

Keywords : *statistical physics, polymer translocation, numerical study, biophysics, theory, molecular dynamics, coarse grain model*

