



Université d'Ottawa · University of Ottawa

**ÉTUDE THÉORIQUE DE LA DIFFUSION DE PARTICULES
ET DE POLYMÈRES EN MILIEUX POREUX**

par
Josée Labrie

Thèse déposée à
la faculté des études supérieures et post-doctorales
en vue de l'obtention de la maîtrise ès sciences en physique

Département de physique
Faculté des sciences
Université d'Ottawa

© Josée Labrie, Ottawa, Ontario, Canada, 2000



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-58470-4

Canada

Sommaire

Le projet du génome humain est devenu depuis plusieurs années une mission scientifique d'envergure internationale. En effet, la connaissance et la compréhension de la base de données qui permet aux cellules de former par symbiose l'être humain constitue l'arme la plus radicale que l'on puisse concevoir un jour posséder contre les diverses maladies, que celles-ci soient héréditaires ou s'attaquant au code génétique pour le modifier (par exemple, le cancer). Les séquences des 23 chromosomes sont désormais en voie d'être tout à fait complétées. Ceci démontre que les techniques développées jusqu'ici portent fruit et qu'il s'agit maintenant de les rendre plus efficaces, donc de mettre l'emphase sur leur rapidité et leur résolution.

La technique expérimentale la plus communément utilisée pour la séparation d'électrolytes et de polyélectrolytes est l'électrophorèse. Nos efforts se concentreront principalement sur la méthode "traditionnelle" d'électrophorèse dans un gel. L'impact d'une force attractive entre un analyte globulaire (une protéine, par exemple) et les fibres du gel sera d'abord étudié, en se basant sur le modèle Guo-Mercier-Slater. Il sera alors démontré qu'il est possible d'inclure de telles interactions tout en conservant l'habileté de calculer des mobilités de façon exacte. Le rôle des interactions attractives par rapport à l'efficacité de séparation dans le régime dit d'Ogston sera étudié, ainsi que la présence de points d'inflexion dans les courbes de Ferguson.

Nous allons ensuite tenter de représenter par simulations Monte Carlo trois systèmes expérimentaux différents offrant une alternative possible aux problèmes que pose la séparation d'ADN chromosomal (très longues chaînes) : l'électrophorèse en capillaire à champ constant dans une solution très concentrée et enchevêtrée de polyacrylamide linéaire, l'électrophorèse sur une surface plane (séparation par friction et non par tamisage) ainsi qu'un canal entropique microfabriqué. Nous verrons que la dynamique électrophorétique dans un canal entropique artificiel dont la topologie est connue est plus facilement reproductible que la dynamique dans un gel à haute concentration.

Summary

For many years, the international scientific community has invested enormous efforts in the Human Genome sequencing project. Indeed, understanding of the "database" that allows cells to symbiotically form human beings constitutes the most radical weapon against hereditary diseases (or even against diseases that attack the DNA to modify it, such as cancer) we can ever hope to possess. The sequencing of the 23 human chromosomes is almost completed. This not only demonstrates that the techniques that have been developed so far are working, but also that we now have to aim our efforts at improving their efficiency, and therefore resolution and speed are now the key issues.

The current experimental technique most used for the separation of electrolytes and polyelectrolytes is electrophoresis. We will concentrate the main part of our investigation on the traditional method of gel electrophoresis. First, the effect of attractive analyte-gel interactions (we will study globular analytes here, proteins for example) will be examined within the framework of the Guo-Mercier-Slater model. It will be shown that it is possible to take into account such interactions and still calculate exact mobilities for various analytes and gel structures. The effect of attractive interactions on the separation efficiency of the so-called Ogston regime, as well as the presence of inflection points in Ferguson plots, will be our two main focal points.

Next, we will concentrate on the problems associated with the separation of chromosomal DNA (very long chains). Using Monte Carlo simulations, we will try to reproduce the dynamics of long DNA chains in three different experimental systems : capillary electrophoresis at constant field in a very concentrated solution of linear polyacrylamide, electrophoresis on a flat surface (separation based on friction rather than sieving) and a microfabricated entropic tunnel. We will see that the electrophoretic dynamics of DNA in an artificial tunnel of known parameters is much more easily reproduced compared to the complex dynamics of DNA chains in a non-homogeneous medium, such as a concentrated polyacrylamide solution.

Déclaration d'originalité

Au cours de mes études de maîtrise, j'ai eu l'opportunité de diffuser les résultats de mes recherches à maintes reprises. D'abord par la présentation d'affiches aux conférences suivantes :

- "Diffusion in porous systems with binding : Exact results", **Josée Labrie**, Gary W. Slater, au congrès centenaire de l'"American Physical Society" (APS) à Atlanta (1999)^[1],
- "Diffusion in porous systems with binding : Exact results", **Josée Labrie**, Gary W. Slater, au congrès annuel de l'Association canadienne des physiciens et physiciennes (ACP) à Frédéricton (1999)^[2] et
- "Diffusion dans des systèmes poreux : résultats exacts", **Josée Labrie**, Gary W. Slater, au 67^{ème} congrès de l'Association canadienne-française pour l'avancement des sciences (ACFAS) à l'Université d'Ottawa (1999)^[3].

Ensuite, par deux articles dans la revue "Electrophoresis" :

- "An exactly solvable Ogston model of gel electrophoresis V : Attractive gel-analyte interactions and their effects on the Ferguson plot", **J. Labrie**, J.-F. Mercier, G. W. Slater, *Electrophoresis* **21**, p.823-833 (2000) et
- "Theory of DNA electrophoresis : A look at some current challenges", G. W. Slater, C. Desruisseaux, S. J. Hubert, J.-F. Mercier, **J. Labrie**, J. Boileau, F. Tessier, M. P. Pépin, *Electrophoresis* **21**, (2000), sous presse.

Finalement, Frédéric Tessier (étudiant au doctorat dans notre groupe) co-rédige présentement avec moi un article utilisant, entre autre, les résultats de la section 4.5 de ce mémoire.

Il convient également ici de préciser où se situe la frontière entre les outils prodigués par des collègues m'ayant précédé et mes contributions personnelles au développement de ce projet. Le chapitre 2 présentant le modèle Guo-Mercier-Slater constitue la base à partir de laquelle j'ai développé l'ajout des effets de potentiels attractifs (chapitre 3). J'ai

donc développé l'équation 3.1 (inclusion du potentiel attractif au modèle Guo-Mercier-Slater) à partir d'une étude minutieuse de gels attractifs représentés par une combinaison du modèle Guo-Mercier-Slater et du modèle des puits. Plus tard, nous avons retrouvé une relation semblable à l'équation 3.1 se rapportant plutôt à des systèmes Monte Carlo dans l'article [41]. Ensuite, les différentes simulations Monte Carlo du chapitre 4 sont basées sur un programme simple de l'algorithme de fluctuations des liens développé au sein de notre groupe. J'ai par la suite modifié substantiellement ce programme afin d'y greffer les effets du champ, des structures physiques ainsi que des surfaces de potentiel variable. Ces additions offrent la possibilité d'étudier une multitude de nouveaux systèmes intéressants dont trois en particulier sont scrutés dans le cadre du chapitre 4.

Remerciements

Je voudrais d'abord remercier sincèrement mon superviseur, le Dr. Gary Slater, qui m'a introduit à la physique des polymères au cours de ma quatrième année du baccalauréat. Son intuition scientifique et sa contagieuse passion pour la physique ont grandement influencé le choix du sujet de mes études de maîtrise.

Également, je tiens à remercier tous les étudiants du "groupe des polymères" (le professeur Guy Drouin et ses étudiant(e)s inclusivement, ainsi que les étudiants qui m'ont précédé!), qui ont chacun contribué à établir un milieu de recherche dynamique. Sans chacune de leurs contributions, ce travail n'aurait pu être accompli.

Un merci aussi à Tarso Kist, pour son éternelle bonne humeur ainsi que pour maintes conversations intéressantes.

Un gros merci à mon père, Simon Labrie, pour sa confiance en moi et ses encouragements incessants.

Et finalement, merci à Mathieu Massé pour sa présence, sa patience et son sens de l'humour.

Table des matières

Sommaire	i
Summary	ii
Déclaration d'originalité	iii
Remerciements	v
Table des matières	vi
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	xiv
1 Introduction	1
1.1 Qu'avons-nous étudié?	1
1.2 Relation entre D et μ (Nernst-Einstein)	3
1.3 Analyse du protéome et diffusion de protéines dans les membranes cellulaires	4
1.4 Électrophorèse d'ADN dans un gel	7
1.5 Présentation de la thèse	10
2 Le modèle Guo-Mercier-Slater ¹	11
2.1 Marche aléatoire sur un réseau	11
2.2 Le modèle OMRC	13
2.3 Calcul exact de la mobilité (ou du coefficient de diffusion) pour systèmes à interactions stériques	15
2.3.1 Un exemple simple (sans potentiel attractif)	18

3	Interactions attractives et leurs effets sur les courbes de Ferguson	22
3.1	Interactions attractives	22
3.1.1	Un exemple simple (avec potentiel attractif)	25
3.2	Réseaux à 2 dimensions : résultats	26
3.2.1	Gels périodiques	26
3.2.2	Gels pseudo-aléatoires	28
3.2.3	Séparation dans un gel périodique	32
3.2.4	Séparation dans un gel aléatoire	33
3.3	Réseaux à 3 dimensions : résultats	34
3.3.1	Distribution aléatoire de cubes	34
3.3.2	Distribution périodique de fibres	35
3.3.3	Séparation dans un gel périodique	37
3.4	Discussion	38
3.4.1	Exemple d'application : électrophorèse d'affinité	40
4	Déplacement électrophorétique de polymères en présence de puits de potentiel locaux	42
4.1	Introduction	42
4.1.1	Le régime de migration en "U"	45
4.1.2	Le régime de migration en "I"	46
4.2	Simulations Monte-Carlo	47
4.2.1	L'algorithme de fluctuation des liens ("Bond Fluctuation Model")	48
4.2.2	L'algorithme de fluctuation des liens et les potentiels externes	50
4.3	Le tunnel entropique à alternance de pores et de constriction	51
4.3.1	Le système	52
4.3.2	Résultats et discussion	55
4.4	Diffusion dans un système à deux dimensions avec une distribution périodique de puits de potentiel	60
4.4.1	Résultats et discussion	64
4.5	Le réseau microfabriqué à piégeage entropique ²	70
4.5.1	Résultats et discussion	72
5	Conclusion	83
A	La mobilité nette est donnée par $\mu^* = \mu_S^* \times \mu_A^*$	86

Liste des figures

1.1	Courbes de Ferguson d'électrophorèse d'analytes globulaires. À partir de l'image gauche du haut, dans le sens horaire : bactériophage sphérique (pas de points d'inflexion), standard sphérique de polystyrène, virus formé en bâtonnet, virus sphérique.	2
1.2	L'appareil électrophorétique. Notez que la mobilité dépend de la charge ainsi que de la taille de l'analyte.	5
2.1	Le gel bidimensionnel utilisé dans les sections 2.3.1 et 3.1.1. L'analyte est représenté en gris et les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les $2d$ directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$	19
3.1	Le modèle des puits. La particule saute pour accéder à des puits de profondeurs variées.	23
3.2	Le modèle des barrières. La particule saute au-dessus de barrières de hauteurs variées.	24
3.3	Mobilité vs taux de transition W pour l'exemple traité aux sections 2.3.1 et 3.1.1.	25
3.4	Gel périodique bidimensionnel de taille linéaire $L = 4$ et de concentration $C = \frac{1}{L^2} = \frac{1}{16}$. L'analyte est représenté en gris et les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les $2d$ directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$	26
3.5	Courbes de Ferguson pour le gel RCS (figure 3.4) pour différentes valeurs du taux de transition W	27
3.6	Gel pseudo-aléatoire bidimensionnel de taille linéaire $L = 9$ et de concentration $C = \frac{14}{81}$. L'analyte est représenté en gris et les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les $2d$ directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$	28
3.7	Résultats pour le gel aléatoire bidimensionnel : a) Mobilité vs concentration, b) Courbes de Ferguson correspondantes.	31

3.8	Emplacement des points d'inflexion dans le plan $W - C$. a : Points d'inflexion dans les courbes de mobilité pour le gel aléatoire bidimensionnel, b : points d'inflexion dans les courbes de Ferguson pour le gel aléatoire tridimensionnel façonné d'obstacles cubiques, c : points d'inflexion dans les courbes de Ferguson pour le gel aléatoire bidimensionnel, d : points d'inflexion dans les courbes de Ferguson pour le gel tridimensionnel à fibres périodiques.	32
3.9	Mobilité vs taille de la particule (R) à différentes valeurs du taux de transition W pour un système périodique bidimensionnel $L = 7$ ($C = \frac{1}{7^2}$). . .	33
3.10	Mobilité vs taux de transition (W) à différentes tailles de la particule (R). La concentration d'obstacle correspond à $C = 3\%$ pour ce système aléatoire bidimensionnel. Les gros points connectés montrent les valeurs de W requises pour une réduction la mobilité de 50% dans chaque cas. .	34
3.11	Mobilité vs taille de la particule (R) à différentes valeurs du taux de transition (W). La concentration d'obstacle correspond à $C = 0.03$ pour ce système aléatoire bidimensionnel.	35
3.12	Courbes de Ferguson du système à distribution aléatoire de cubes, à différentes valeur du taux de transition (W).	36
3.13	Le gel de fibres périodiques réticulées ($L = 6, C = \frac{16}{63}$). Les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les $2d$ directions cartésiennes ($\pm\hat{x}, \pm\hat{y}$).	36
3.14	Courbes de Ferguson du réseau tridimensionnel de fibres périodiques pour différentes valeurs du taux de transition (W).	37
3.15	Mobilité en fonction de la taille de la particule (R) pour le gel à fibres périodiques à différentes valeurs du taux de transition (W) et une concentration $C = 0.0001$	38
3.16	Notre gel à empreintes moléculaires. Le réseau primitif est de taille $L = 25$ et la concentration est $C = \frac{4}{625} = 0.64\%$. Les sites dénotés par un "X" sont attractifs. L'analyte est représenté en gris et les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les quatre directions cartésiennes ($\pm\hat{x}, \pm\hat{y}$).	40
3.17	Mobilité vs taille moléculaire R à différentes valeurs du taux de transition (W) pour le système bidimensionnel à empreintes moléculaires de concentration $C = 0.0064$ défini à la figure 3.16.	41

4.1	Séparation électrophorétique de chromosomes <i>S. pombe</i> . L'électrophérogramme du bas représente la séparation dans le régime de migration en "I" ($C = 0.1$). L'encadré est l'électrophérogramme correspondant pour le régime de migration en "U" ($C = 0.01$).	44
4.2	Représentation schématique de l'évolution de l'interaction entre les chaînes de polyacrylamide (PA) et la chaîne d'ADN pour le régime de migration en "U".	45
4.3	Schéma représentant l'évolution dans le régime en "I" de régions à haute densité de segments d'ADN.	46
4.4	Mouvements typiques permis par l'AFL pour un objet à structure tentaculaire, sur un réseau bidimensionnel.	50
4.5	Tunnel à pores carrés. La hauteur du pore est impaire pour conserver la symétrie de part et d'autre de l'axe des x	52
4.6	Modèle du tunnel à pores-constrictions utilisé à la section 4.3.	53
4.7	Mobilité en fonction de la taille du polymère dans un système de périodicité $P = 100$ (lacs 50×51) pour deux différentes valeurs du champ réduit ε	55
4.8	Évolution de la position du centre de masse avec le temps pour un polymère de taille $N = 100$ dans un tunnel de périodicité $P = 56$. La vitesse V correspond à la pente $\frac{\Delta X_{cm}}{\Delta t}$. Le tracé a. est d'une durée insuffisante pour en extraire une vitesse fiable. Une durée de temps 100 fois plus longue (b.) produit un résultat nettement plus fiable puisqu'à cette échelle, les plateaux sont invisibles et les risques d'observation d'un régime transitoire sont négligeables.	57
4.9	Longueur bout-à-bout du polymère (h , composante x) en fonction de la périodicité du tunnel (P) pour deux tailles de polymère. Le champ est $\varepsilon = 0.003$	58
4.10	Conformation typique du polymère lors du régime $\langle h_x \rangle = P$ observé à la figure 4.9.	59
4.11	$\langle h_x \rangle$ et différence $\langle h_x^2 \rangle - \langle h_x \rangle^2$ en fonction de la périodicité du tunnel (P) pour un polymère de taille $N = 250$. Le champ est $\varepsilon = 0.003$	60
4.12	Évolution des valeurs $\langle h_x \rangle$ en fonction du temps pour les tunnels entropiques de périodicités $P = 28$ et $P = 80$. Le polymère est de taille $N = 250$ et le champ est $\varepsilon = 0.003$	61

4.13	Mobilité en fonction de la périodicité du tunnel (P) pour deux tailles de polymère.	61
4.14	Le système à deux dimensions avec une distribution périodique de puits de potentiel. Les puits de potentiel carrés (en gris) ont une taille linéaire $w = 60$ et une profondeur énergétique U . La cellule unitaire est donc de taille $S = 2w = 120$, et des conditions frontières périodiques sont appliquées dans les quatre directions cartésiennes ($\pm\hat{x}$, $\pm\hat{y}$).	63
4.15	Évolution d'un polymère de taille $N = 160$ dans un système où la profondeur des puits $U = 0.15$. L'emplacement des puits de potentiel est dénoté par un contour pointillé. Le temps t est donnée en unités SMC	65
4.16	Mobilité en fonction de la profondeur de puits de potentiel U , pour trois polymères de tailles différentes et un champ $\varepsilon = 0.003$	66
4.17	Valeur absolue des composantes x et y du vecteur bout-à-bout \vec{h} en fonction de la profondeur des bandes de potentiel (U) pour un polymère de taille $N = 80$ et un champ $\varepsilon = 0.003$	67
4.18	Énergie par monomère normalisée (et son écart-type) en fonction de la profondeur des puits de potentiel U , pour un polymère de taille $N = 80$ et un champ $\varepsilon = 0.003$	68
4.19	Exemple du calcul de la valeur locale de l'énergie par monomère pour un polyélectrolyte de rayon de gyration R_g qui n'est pas déformé par le saut de potentiel.	69
4.20	Le système microfabriqué de Han <i>et al.</i> ^[60,62] , vu de côté.	70
4.21	La formation et l'évolution des hernies dans la partie contractive du microcanal est certainement le mécanisme le plus important de l'évolution des polymères dans le canal à pièges entropiques de Han <i>et al.</i> (vu du haut dans ce schéma). Les bandes grises représentent ici des puits de potentiel de profondeur U	71
4.22	Mobilité en fonction de la profondeur des bandes de potentiel (U) pour une taille $N = 100$ et un champ $\varepsilon = 0.006$	72
4.23	Valeur absolue des composantes x et y du vecteur bout-à-bout \vec{h} en fonction de la profondeur des bandes de potentiel (U) pour une taille $N = 100$ et un champ $\varepsilon = 0.006$	73
4.24	Mobilité en fonction du champ (ε) pour trois tailles de polymère et une profondeur de potentiel $U = 1.1$	73

4.25	Mobilité en fonction du champ (ε) pour l'ADN T2 (164 kbp) et l'ADN T7 (37.9 kbp).	74
4.26	Relation entre les composantes $\langle h_x \rangle$ et $\langle h_y \rangle$ du vecteur bout-à-bout \vec{h} et le degré de polymérisation N , pour un champ favorable à la séparation ($\varepsilon = 0.005$) et une profondeur énergétique $U = 1.1$	75
4.27	Temps de passage en fonction de l'inverse du champ (ε^{-1}) pour un polymère de taille $N = 50$ et une profondeur de potentiel $U = 1.1$	76
4.28	Résultats expérimentaux du temps de passage en fonction de l'inverse du champ pour l'ADN T2 (164 kbp) et l'ADN T7 (37.9 kbp).	77
4.29	Différence normalisée $\Delta\tau = \frac{\tau - \tau(u=0)}{\tau}$ en fonction du champ ε pour un polymère de taille $N = 50$ et une profondeur de potentiel $U = 1.1$	78
4.30	Énergie locale d'un monomère en fonction de sa position selon l'axe des x	79
4.31	Énergie par monomère en fonction du champ (ε) pour trois tailles de polymère et une profondeur de potentiel $U = 1.1$	80
4.32	Valeur absolue de l'énergie par monomère et l'écart-type associé, pour une chaîne de taille $N = 50$ et une profondeur de potentiel $U = 1.1$	81
4.33	Valeur absolue de l'énergie par monomère normalisée (et son écart-type) en fonction de la profondeur des puits de potentiel U , pour un polymère de taille $N = 100$ et un champ de $\varepsilon = 0.006$	81

Liste des tableaux

- 3.1 Coefficients $a_i(R)$ de l'équation 3.6 pour les gels aléatoires bidimensionnels.
La concentration de percolation extrapolée C^* est également fournie. . . 29

Chapitre 1

Introduction

1.1 Qu'avons-nous étudié ?

Nos connaissances pratiques sur l'électrophorèse dans un gel permettent essentiellement la séparation de tous les différents types de polyélectrolytes. De façon générale, les mécanismes de séparation sont divisés en deux catégories fondamentales : la première englobe les molécules compactes et plus ou moins rigides (analytes globulaires), alors que la deuxième comprend les polyélectrolytes linéaires et flexibles. Ces deux problèmes doivent être abordés de façon tout à fait différente. En effet, les longs polyélectrolytes flexibles n'évoluent pas dans un gel comme le ferait un analyte globulaire compact ; ils se fraient plutôt un chemin sinueux au sein du gel tel qu'un serpent se meut dans un herbage épais. Ce processus de "reptation dans un tube" est similaire à la reptation proposée par de Gennes en 1971 pour une coulée de longs polymères synthétiques linéaires.

Le premier projet qui va être présenté ici (chapitres 2 et 3) s'insère dans la catégorie des analytes globulaires. Ces chapitres introduisent le modèle Guo-Mercier-Slater et investiguent l'ajout d'interactions attractives à ce modèle. À l'aide de ce nouvel algorithme exact, nous avons étudié les effets d'interactions attractives entre une particule mobile et des obstacles stationnaires représentant par exemple les fibres d'un gel (lorsqu'on s'intéresse à la mobilité électrophorétique μ), les obstacles immobiles dans le plan d'une membrane cellulaire (lorsqu'on s'intéresse au coefficient de diffusion D) ou la structure de tout autre système poreux ou inhomogène dans lequel un objet moléculaire se déplace. Afin d'effectuer une étude complète, plusieurs systèmes différents ont été assujettis à nos recherches. Par exemple, nous avons étudié des distributions périodiques ou aléatoires d'obstacles de diverses tailles et formes au sein de systèmes de dimension $d = 2$ ou 3 .

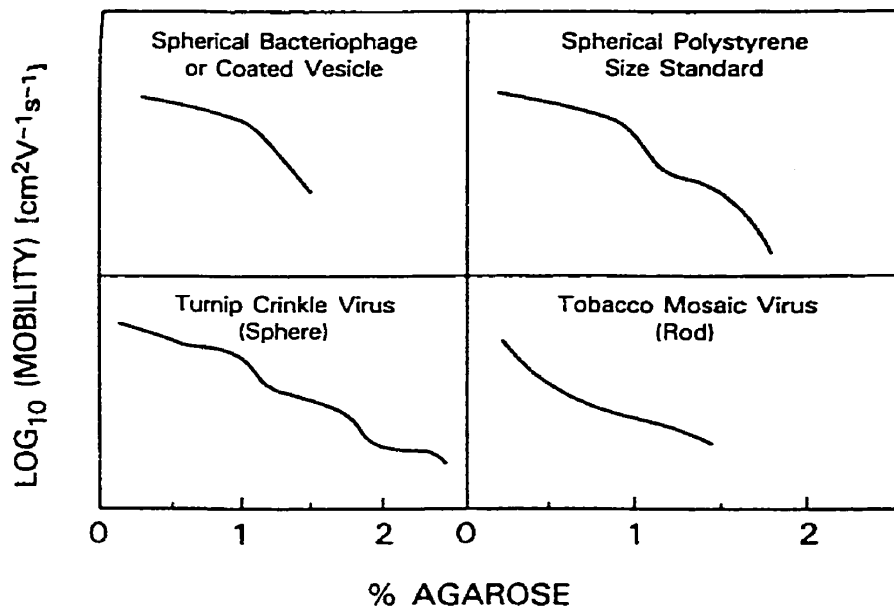


FIG. 1.1 – Courbes de Ferguson d'électrophorèse d'analytes globulaires. À partir de l'image gauche du haut, dans le sens horaire : bactériophage sphérique (pas de points d'inflexion), standard sphérique de polystyrène, virus formé en bâtonnet, virus sphérique.

L'ajout d'un potentiel attractif a produit dans certains cas des changements de courbure dans les courbes dites de Ferguson. De tels points d'inflexion ont été observés dans des courbes de Ferguson d'électrophorèse de différents analytes rigides. La figure 1.1 nous présente quelques unes de ces courbes extraites de la référence [4]. Ces changements de courbure offrent des indices importants pouvant mener à une caractérisation fondamentale plus détaillée des propriétés des gels (leur structure par exemple). Nos résultats constituent donc une découverte fondamentale indiquant que les points d'inflexion dans les courbes de Ferguson pourraient être dans certains cas attribués à une attraction entre l'analyte et les fibres du gel. Leur présence demeurerait à ce jour inexplicquée.

La seconde partie de mon mémoire (chapitre 4) fournit une étude de divers systèmes utilisés pour la séparation de très longs polyélectrolytes flexibles (deuxième catégorie). Cette partie englobe trois ensembles de simulations Monte Carlo ayant pour but de modéliser trois nouveaux systèmes expérimentaux permettant la séparation d'ADN extra-long : l'électrophorèse (à champ constant) d'ADN extra-long dans une solution de polyacrylamide très concentrée, un canal microfabriqué à piégeage entropique ainsi que l'électrophorèse d'ADN sur une surface plane attractive. Le premier système est la toute première technique expérimentale qui ait démontré la séparation de matériel génétique

chromosomal sans utilisation de champs pulsés. Les performances très réussies du tunnel artificiel indiquent quant à elles la possibilité de construire des réseaux faits sur mesure qui pourraient également permettre la séparation de matériel génétique de taille chromosomale. Finalement, l'électrophorèse d'ADN sur une surface plane produit une séparation due à la friction de contact et offre donc une alternative à la séparation par tamisage, tout en présentant aussi une possibilité de séparation pour l'ADN chromosomal.

1.2 Relation entre D et μ (Nernst-Einstein)

Nous allons discuter de la mobilité électrophorétique (μ) d'une particule ou d'un polymère tout au long de ce travail. Cette quantité est définie à partir de la vitesse moyenne ($\langle V \rangle$) et le champ électrique (E) :

$$\mu = \frac{\langle V \rangle}{E} \quad (1.1)$$

La vitesse d'une molécule dans un liquide (dans la limite d'un champ très faible) correspond au rapport de la force nette externe et du coefficient de friction $V = \frac{F}{\xi}$. La mobilité représente donc la vitesse relative au champ appliqué et contient évidemment de l'information sur la charge électrique de la molécule, les contraintes stériques du système, les interactions hydrodynamiques, la viscosité du solvant, etc... Lorsqu'on s'intéresse au coefficient de diffusion (D) par contre, on s'intéresse plutôt à la "dispersion" spatiale d'un ensemble de plusieurs molécules identiques. La relation de Stokes prescrit que près de l'équilibre, le coefficient de diffusion est donné par $D = \frac{k_B T}{\xi}$ où k_B est la constante de Boltzmann et T la température. Dans cette limite, on peut donc écrire

$$\frac{D}{V} = \frac{k_B T}{F} = \frac{k_B T}{qE} \quad (1.2)$$

D'où la relation de Nernst-Einstein :

$$\frac{DE}{V} = \frac{D}{\mu} = \frac{k_B T}{q} \quad (1.3)$$

L'équation 1.3 nous propose une relation directe entre le coefficient de diffusion et la mobilité lorsque le champ $E \rightarrow 0$. Dans les chapitres 2 et 3 ainsi qu'à l'Appendice A, la condition $E \rightarrow 0$ est valide et l'étude de la mobilité dans les systèmes électrophorétiques peut tout aussi bien s'interpréter en terme d'un coefficient de diffusion pour d'autres problèmes non-électrophorétiques tels que la diffusion thermique de protéines dans le plan membranaire ou toute autre particule dans un système poreux trempé. Comme la théorie

de la diffusion est reliée à beaucoup plus d'applications que les modèles d'électrophorèse, nos résultats rejoignent potentiellement une grande quantité de domaines scientifiques et technologiques. Bien que cet aspect de nos travaux n'ait pas été exploré de façon extensive, nous avons examiné un problème de biomembrane qui sera brièvement décrit à la section suivante.

1.3 Analyse du protéome et diffusion de protéines dans les membranes cellulaires

Avant d'aborder la partie plus "technique" de ce mémoire, il convient de fournir une brève introduction aux méthodes expérimentales et aux systèmes représentés par les modèles que nous allons utiliser. La section 1.2 a d'abord établi que les conclusions extraites à l'aide du modèle Guo-Mercier-Slater se rapportent autant à la diffusion de protéines dans les membranes cellulaires (et à une grande quantité d'autres problèmes de diffusion) qu'à l'électrophorèse d'analytes globulaires sous un champ infiniment faible.

L'électrophorèse dans un gel est une technique permettant de séparer des molécules chargées selon leur masse. Le principe de base en est simple : un champ électrique est appliqué entre deux électrodes séparées par le gel, et les molécules (chargées) sont attirées par la force électrique vers l'un des pôles. Comme un gel est formé de fibres (réticulées ou libres) au sein d'un solvant liquide, il exercera une action de tamisage sur les molécules mobiles. La géométrie de ces fibres varie selon plusieurs facteurs dont la nature même du gel, la concentration ainsi que la méthode de préparation. La figure 1.2 fournit un schéma général d'un appareil électrophorétique.

L'utilisation de champs électriques afin de séparer des particules chargées n'est pas un concept récent. Déjà en 1937, Tiselius séparait des protéines par électrophorèse (électrophorèse de type "zone-boundary"). C'est alors la présence de rouleaux de convection qui a fait germer l'idée d'utiliser un gel comme médium de séparation. L'électrophorèse dans un gel est une technique qui est souvent associée à l'ADN et au génome humain, l'intérêt des biologistes pour cette molécule étant bien connu. Le domaine de la biologie moléculaire recherche pourtant une multitude de méthodes de séparation qui seraient efficaces pour caractériser toutes les molécules se retrouvant au sein d'organismes vivants. La plupart de ces molécules étant des protéines, on peut facilement déduire que le prochain projet de recherche de grande envergure après l'analyse du génome humain sera l'analyse du protéome (i.e. l'étude des protéines produites dans une cellule ou un

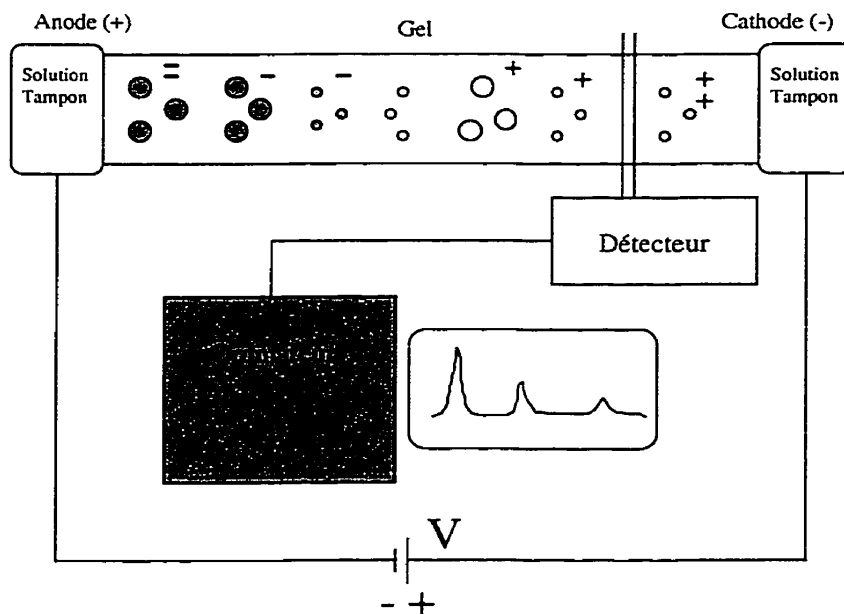


FIG. 1.2 – L'appareil électrophorétique. Notez que la mobilité dépend de la charge ainsi que de la taille de l'analyte.

ensemble de cellules). Le protéome est plus "court" que le génome, mais beaucoup plus variable. En effet, une petite partie des gènes seulement est active à un moment donné dans une cellule donnée, et la même cellule exprime ces protéines différemment à divers moments de sa vie. De plus, les protéines peuvent être actives en quantités différant de plusieurs ordres de grandeur et deux cellules différenciées possédant le même génome peuvent exprimer différentes protéines. Voilà qui promet pour le 21^{ème} siècle !

L'impact de l'électrophorèse des protéines est donc tout aussi important que celui de l'électrophorèse d'ADN. Évidemment, l'électrophorèse d'ADN demeure le sujet de modélisation le plus populaire puisque la molécule d'ADN est plus facile à étudier, possédant moins de spécificités "chimiques" que les protéines. Un outil utile est la dénaturation des protéines, une méthode permettant le déploiement de leur structure tertiaire en présence d'un produit surfactant tel que le sodium dodecyl sulfate (SDS). Il en résulte un poly-électrolyte uniformément chargé très semblable, somme toute, à l'ADN. L'outil principal utilisé pour l'analyse du protéome est l'électrophorèse bidimensionnelle. Les protéines repliées y sont d'abord séparées dans une première dimension par focus isoélectrique, c'est-à-dire qu'elles sont déposées dans un gradient de pH et convergent vers leur point isoélectrique (l'endroit du gel où le pH local leur confère une charge, et donc une mobilité électrophorétique, nulle). Les protéines sont ensuite dénaturées et fractionnées selon leur

poinds moléculaire dans une seconde dimension.

Un second système auquel pourront s'appliquer les conclusions des chapitres 2 et 3 est la diffusion des protéines dans le plan membranaire. Les membranes cellulaires^[5] possèdent au moins deux fonctions fondamentales impliquant les processus de diffusion. La première, découverte il y a un siècle, est son habilité à agir comme un filtre afin d'assurer une sélectivité du transport des espèces de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule (et vice-versa). Une seconde fonction essentielle de la membrane cellulaire (étudiée depuis les années 70) est de jouer un rôle particulier par rapport à la gestion des réactions chimiques se produisant à l'intérieur du plan membranaire en contrôlant la diffusion latérale de certaines molécules. Il est donc nécessaire d'améliorer nos connaissances des divers procédés affectant le coefficient de diffusion latéral D .

Le modèle de la mosaïque fluide, établi au début de la décennie 1970, représente la membrane comme une couche double de lipides formant une solution orientée visqueuse bidimensionnelle de protéines intégrales dans une matrice fluide lipidique. Les protéines intégrales patrouillent la membrane et les protéines périphériques ne la traversent pas mais y sont rattachées par des liens non-covalents. Il est maintenant clair que le modèle de la mosaïque fluide n'est pas suffisamment complexe pour représenter la membrane et doit être modifié en y ajoutant d'autres éléments structuraux ainsi qu'une certaine inhomogénéité. Par exemple, le cytosquelette est un élément de structure très important, permettant l'immobilisation directe ou indirecte de certaines protéines ou empêchant la diffusion par la formation de coraux près de la surface interne de la membrane. Aussi, des domaines de lipides de différentes compositions peuvent être répartis non-uniformément.

La diffusion latérale des composantes de la membrane est primordiale pour plusieurs processus physiologiques. Les récepteurs mobiles sont en effet communs et ils sont responsables par exemple de régulariser l'action de l'insuline ainsi que la croissance de l'épiderme et des nerfs. La diffusion est aussi importante pour l'adhésion des vésicules cellulaires et des cellules aux doubles couches de lipides. Elle augmente également la formation de liens et l'accumulation de molécules adhérant aux régions de contact. Finalement, elle permet les réactions chimiques diffusives.

Plus d'une vingtaine d'années après la publication du modèle de la mosaïque fluide et du développement des techniques de fluorescence (permettant de mesurer les coefficients de diffusion en laboratoire), les mécanismes affectant la diffusion ne sont toujours pas tous compris. Il s'agit en effet d'une tâche ardue puisque la diffusion dans les membranes cellulaires implique plusieurs mécanismes agissant en parallèle, avec une intensité dépendante

du type de cellule ainsi que du type de particule mobile. Il faut également considérer l'impact des procédés de fluorescence utilisés pour étiqueter la particule sonde qui peuvent dans certains cas perturber le système. De plus, les membranes sont des milieux particulièrement hétérogènes contenant différents "domaines" dépendamment des échelles de temps et de longueur. Finalement, la composition des membranes est complexe^[6-8]. Par exemple, une quantité importante pour la modélisation est la fraction de l'aire occupée par des obstacles immobiles ou lents (ou la concentration C) mais cette quantité reste toujours nébuleuse.

Fondamentalement, il reste donc à déterminer la raison pour laquelle le coefficient de diffusion des protéines intégrales dans les membranes est un ou deux ordres de grandeur inférieur au coefficient de diffusion des protéines intégrales dans une membrane artificielle. Au chapitre 2, nous allons nous pencher sur l'impact de l'ajout d'un potentiel attractif entre les obstacles immobiles et la particule mobile, un aspect présent dans les membranes biologiques.

1.4 Électrophorèse d'ADN dans un gel

Au chapitre 4, la séparation de longues chaînes d'ADN à double-brin fera l'objet de notre étude. Les molécules d'ADN (acide désoxyribo-nucléique) sont constituées de deux brins de nucléotides légèrement tordus en double hélice. Chaque nucléotide est à son tour composé d'un groupe phosphate (chargé négativement), d'un sucre (désoxyribose) et d'une base. Les 4 différentes bases sont l'adénine (A), la guanine (G), la thymine (T) et la cytosine (C). Les nucléotides contenant les bases A et T sont toujours jumelés, de même pour les bases G et C. Des molécules d'ADN de longueurs allant d'une unique base à plusieurs millions de (paires de) bases sont retrouvées dans la nature. La longueur de contour des plus longs chromosomes humains est approximativement quelques cm! Lorsque le pH est neutre ou alcalin, les hydrocarbures aromatiques (groupe formé de six atomes de C) de chaque nucléotide sont confinés à l'intérieur de la double hélice et les groupes phosphates (chargés négativement) forment alors la partie exposée de la molécule. De façon générale, la longueur de persistance de l'ADN est relativement indépendante de l'arrangement des bases, bien que certaines combinaisons répétitives induisent la formation de sections plus rigides (et tordues) ou plus flexibles. Les chaînes d'ADN sont également présentes soit sous forme linéaire ou circulaire, dépendamment de l'organisme dont elles font partie.

Comme les deux brins de l'ADN sont complémentaires, ils sont souvent séparés (dénaturés) par traitement alcalin ou thermique avant le séquençage électrophorétique. Le processus de séquençage est alors débuté par l'ajout d'un petit morceau d'ADN synthétique (oligonucléotide contenant typiquement de 15 à 22 nucléotides) qui servira d'amorce pour la réaction. L'amorce sera choisie pour se jumeler à une des extrémités du brin d'ADN et permettre aux nucléotides de la solution de se connecter (en série) à la base correspondante sur le brin complémentaire d'ADN. La réaction de séquençage est en fait une synthèse enzymatique qui se terminera aléatoirement car des nucléotides chimiquement modifiés sont également présents dans la solution. Ces nucléotides modifiés ne permettent pas l'attachement du nucléotide suivant. Ensuite, les molécules d'ADN résultantes sont de nouveau dénaturées, et l'ajout de formamide prévient le rattachement des 2 brins. Comme les nucléotides modifiés sont seuls à contenir un colorant fluorescent (avec une couleur différente selon la base qui termine la séquence), seuls les brins synthétisés seront détectés. Pour chaque séance de séquençage, quatre réactions (séparées) auront lieu, chacune incluant un type de nucléotide modifié. Ces réactions de séquençage vont alors produire des répliques complémentaires du brin initial de toutes les longueurs se terminant par la base fluorescente.

Bien que l'ADN apparaît le plus souvent sous forme de double hélice, l'ARN (acide ribo-nucléique) a toujours un seul brin. Dans les cas de l'ADN à simple brin et de l'ARN, les hydrocarbures aromatiques hydrophobes se juxtaposent et forment des structures hélicoïdales secondaires complexes. Ces structures sont alors responsables d'une diminution de la résolution de séparation et de résultats difficilement interprétables. L'électrophorèse d'ADN simple brin et d'ARN doit donc s'effectuer dans un solvant plus efficace que l'eau (solvant dénaturant) et à des températures plus élevées. Les expériences sont habituellement accomplies en présence d'urée et dans des gels de polyacrylamide (réticulés) de concentration variant de 4 à 8%. Cette méthode produit facilement une bonne résolution entre des fragments composés de 100 et 101 nucléotides et peut permettre de séquencer jusqu'à 600 – 1200 bases par gel, selon les conditions expérimentales choisies et de la qualité des instruments.

La présence de fibres réticulées (ou de polymères enchevêtrés) dans le solvant est indispensable pour l'obtention d'une mobilité dépendante de la taille moléculaire. En effet, des molécules d'ADN de tailles diverses soumises à l'effet d'un champ électrique évoluent avec une vitesse commune $V = \mu_0 E$ dans un simple solvant. Comme nous l'avons vu à la section 1.2, la vitesse d'un polyélectrolyte dans un solvant correspond au rapport de la force externe (électrique) nette agissant sur le polyélectrolyte et de la friction, $V = \frac{F}{\xi}$.

Dans le cas d'un simple solvant, la pelote statistique formée par la chaîne est hydrodynamiquement perméable et la friction est alors directement proportionnelle au degré de polymérisation N . Comme la charge électrique est elle-même également proportionnelle au degré de polymérisation, il en résulte une vitesse indépendante de cette quantité, $V \sim N^0$. En revanche, lorsque des polyélectrolytes de tailles diverses sont confinés dans un gel, la friction devient une fonction complexe des conditions expérimentales. La séparation obtenue grâce à la dépendance de la vitesse par rapport à la taille moléculaire a été expliquée par les modèles de reptation biaisée développés entre 1985 et 1995 par les groupes de Zimm (La Jolla), Slater (Canada), et Viovy (Paris).

La combinaison de plusieurs facteurs guident le choix du médium (gel) d'électrophorèse. Entre autres, la compatibilité par rapport aux molécules à séparer ainsi qu'aux méthodes de détection, l'aisance avec laquelle le gel peut être manipulé et préparé, le coût, la toxicité, la reproductibilité et la taille moyenne des pores sont parmi les aspects à considérer. Les gels de polyacrylamide (un polymère flexible et neutre) et d'agarose (un polysaccharide assez rigide) sont les plus largement utilisés. L'agarose possède une taille moyenne de pores assez grande ($\approx 200 - 300 \text{ nm}$) en raison de sa structure particulière. L'utilisation de gels de polyacrylamide réticulés^[9] comme médium lors de l'électrophorèse de petits ou moyens fragments d'ADN présente plusieurs avantages, tel qu'une haute résolution de séparation (grâce à une taille de pores plus petite de l'ordre de $10 - 60 \text{ nm}$) et l'exploitation possible d'une grande variété de concentrations. Les gels de polyacrylamide linéaires et d'agarose sont cependant plus convenables pour la séparation de fragments d'ADN à double-brin. Les travaux de Yan *et al.*^[10] indiquent clairement que le mécanisme de séparation lors de l'électrophorèse d'ADN dans les solutions de polymères linéaires demeure une dynamique reptative^[11]. De plus, lorsque les molécules retiennent leur conformation d'équilibre aléatoire, la mobilité dépendra de la taille moléculaire de façon linéaire inversée^[11].

Peu importe le choix des composantes d'un système d'électrophorèse, il demeure primordial d'approfondir notre compréhension des propriétés du gel et des mécanismes de tamisage si l'on désire améliorer la rapidité et la résolution de séparation^[12,13]. C'est dans cet esprit que nous avons attaqué les problèmes théoriques fondamentaux qui ont fait l'objet de notre travail.

1.5 Présentation de la thèse

Le chapitre 1 nous a déjà introduit les deux phénomènes qui nous intéressent, soit la diffusion de protéines au sein de la membrane cellulaire (section 1.3) et l'électrophorèse de molécules dans un gel (section 1.4). La section 1.2 avait expliqué auparavant la relation entre la mobilité (μ) et le coefficient de diffusion (D).

Au chapitre 2, nous discutons d'abord de la dynamique sur réseau et des avantages et désavantages s'y rapportant. Ensuite, le modèle OMRC (Ogston-Morris-Rodbard-Chrambach) est critiqué à la section 2.2 et un nouveau modèle (le modèle Guo-Mercier-Slater) est décrit, ce modèle permettant le calcul exact de la mobilité de particules confinées dans un réseau où le champ $\varepsilon \rightarrow 0$. Un exemple simple à la section 2.3.1 démontre alors les étapes du calcul de la mobilité suivant ce nouvel algorithme.

L'addition des interactions attractives au modèle Guo-Mercier-Slater est présentée au chapitre 3 et un autre exemple de calcul est fourni à la section 3.1.1. Les résultats obtenus pour plusieurs systèmes différents sont discutés dans les sections 3.2 et 3.3, et la section 3.4 complète le chapitre avec un exemple où le potentiel attractif est exploité conjointement avec un réseau à empreintes moléculaires.

Le chapitre 4 survole trois différentes simulations Monte Carlo représentant chacune un système expérimental révolutionnaire offrant une alternative potentielle pour la séparation de matériel génétique chromosomal. Le premier système à la section 4.3 s'intéresse à la séparation d'ADN extra-long dans une solution très concentrée de polyacrylamide linéaire. La seconde section (section 4.4) se concentre également sur ce système ainsi que sur la séparation électrophorétique d'ADN sur une surface plane. Finalement, la troisième section (section 4.5) reproduit la dynamique dans un réseau microfabriqué conçu pour exploiter des effets entropiques fort subtils.

Pour terminer, le chapitre 5 fournit une conclusion globale et l'appendice A démontre qu'il est correct de décomposer la mobilité comme le produit de la mobilité dans un système à interactions purement stériques et de la contribution des interactions attractives à la mobilité.

Chapitre 2

Le modèle Guo-Mercier-Slater ¹

2.1 Marche aléatoire sur un réseau

Les simulations Monte Carlo et plusieurs autres méthodes représentant la diffusion dans les systèmes à interactions stériques (obstacles passifs) sont très souvent effectués sur réseaux. Ceci a pour effet de simplifier grandement la programmation des algorithmes et de diminuer significativement le temps de calcul. Par contre, la dynamique sur réseau comporte plusieurs approximations, plus ou moins appropriées, selon le système que l'on désire représenter. Par exemple, les interactions à coeur dur sont modélisées directement alors que les interactions hydrodynamiques (présentes dans les gels et dans les membranes) doivent être traitées séparément. Additionnellement, un modèle sur réseau est limité à l'étude des échelles de temps supérieures au temps requis pour diffuser sur une longueur égale à la constante de réseau (a). Les processus plus rapides sont moyennés. Finalement, un autre désavantage à l'utilisation de réseaux est la possibilité d'erreurs sur les petites distances dues à la discrétisation de l'espace. Cet aspect ne semble pas être important pour les calculs de coefficients de diffusion à longues distances, au moins qualitativement.

La dimensionnalité (d) du modèle va aussi affecter le coefficient de diffusion. Dans les systèmes à deux dimensions, la particule va avoir tendance en moyenne à demeurer dans les environs de sa position initiale et possèdera une probabilité de 1 (mais un temps moyen infini) de revisiter son point de départ. Par contre, dans un système tridimensionnel, il existe une probabilité finie (par exemple, 0.341 pour un réseau simple cubique) que cette

¹Les résultats des chapitres 2 et 3 ont été publiés dans l'article : J. Labrie, J.-F. Mercier et G.W. Slater, "An exactly solvable Ogston model of gel electrophoresis V. Attractive gel-analyte interactions and their effects on the Ferguson plot", *Electrophoresis* 21, 823 (2000).

particule ne retourne jamais à son point de départ.

La forme des obstacles est un autre élément à considérer. En effet, les obstacles compacts tels que les hexagones produisent des obstructions moins efficaces qu'une fraction d'aire (ou concentration C) correspondante occupée par des obstacles ponctuels distribués aléatoirement, alors que ces derniers obstruent à leur tour moins efficacement l'espace que des obstacles étendus ou fractals^[14–19].

Il est important de prendre note qu'un modèle à interactions purement obstructives produira toujours un coefficient de diffusion D artificiellement élevé comparativement aux valeurs observées expérimentalement dans une membrane. Ceci est dû à ce qu'un tel modèle ne prend pas en considération que la diffusion dans une membrane cellulaire est affectée indirectement par les obstacles qui y perturbent la dynamique des lipides. Les effets des fluctuations dans la densité des lipides est incluse dans le terme de mobilité libre D_0 , mais l'effet des obstacles sur la fluctuation de la densité et l'organisation des lipides en phase fluide doit être traitée séparément.

Dans le cadre de cette étude, nous allons seulement étudier le coefficient de diffusion de systèmes à l'état stationnaire, c'est-à-dire en régime de diffusion normale. Dans un système à pures obstructions, lorsque la concentration d'obstacles $C = 0$, la diffusion est normale et le déplacement moyen carré est proportionnel au temps $\langle r^2 \rangle = 4Dt$ ^[20]. Un régime de diffusion anormale serait le résultat d'une distribution pathologiquement large de temps de sauts ou/et de distances de sauts, ou de la présence de corrélations à longue distance dans le mouvement de diffusion. Lorsque la diffusion est anormale, elle est ralentie et le déplacement moyen carré $\langle r^2 \rangle \propto t^\alpha$ avec l'exposant $\alpha < 1$. Le coefficient de diffusion en mode de diffusion anormale, quant à lui, diminue donc avec le temps comme $D \propto \frac{1}{t^{1-\alpha}}$ (notons toutefois que le concept du coefficient de diffusion D est alors peu utile).

À mesure que la concentration approche le seuil de percolation C^* , la diffusion demeure anormale pour des durées transitoires de plus en plus longues (la période transitoire est en fait le temps requis pour que la particule puisse sonder une partie représentative du système, une quantité reliée à la longueur de corrélation du milieu). Lorsque la concentration atteint le seuil de percolation $C = C^*$, l'exposant α atteint sa limite ($\alpha = 0.696$ pour $d = 2$) et la diffusion est perpétuellement anormale.

Au chapitre 4, le coefficient de diffusion d'un polymère dans un réseau avec puits de potentiel sera calculé par simulation Monte Carlo. L'utilisation de puits de potentiel provoque une grande dépendance du type de diffusion transitoire par rapport aux conditions

initiales lors de simulations Monte Carlo. En effet, la diffusion est très anormale si la particule est placée initialement à un site libre choisi au hasard. Dans de telles circonstances, le système ne serait évidemment pas à l'équilibre thermodynamique puisque la probabilité de débuter sur un site serait indépendante de la profondeur du puits de potentiel correspondant. Si les conditions initiales respectent une distribution à l'équilibre thermodynamique, la présence d'un potentiel attractif va diminuer le coefficient de diffusion D mais ne va pas contribuer à rendre la diffusion plus anormale. Ces questions seront ignorées pour le système à potentiel attractif étudié au chapitre 3 puisque l'algorithme à solution exacte est calculé pour des systèmes à l'état stationnaire seulement.

2.2 Le modèle OMRC

La mobilité électrophorétique μ d'un analyte dans un gel de concentration volumique C dépend d'une part de sa charge électrique et d'autre part de l'effet de "tamisage" du gel. La charge électrique nette de l'analyte est affectée par la nature de la solution, alors que la capacité de tamisage inclue quant à elle les effets stériques (les collisions entre les fibres du gel et l'analyte), les contraintes de percolation (la "tortuosité" du parcours migratoire), les interactions hydrodynamiques (par exemple, le flux électro-osmotique), ainsi que les interactions possibles entre l'analyte et le gel (attractives ou répulsives). Établir une base théorique solide permettant de comprendre le lien entre la résolution de tamisage et la structure interne d'un système, sa concentration et sa composition chimique reste à ce jour un projet important et incomplet. Le modèle standard Ogston-Morris-Rodbard-Chrambach (OMRC)^[21–29] est basé sur l'hypothèse selon laquelle la mobilité μ à champ faible d'une particule rigide au sein d'un gel est donnée par l'expression suivante :

$$\frac{\mu(C)}{\mu_0} \equiv \mu^*(C) = f(C) \quad (2.1)$$

où μ_0 est la mobilité en solution libre (sans gel), $\mu^*(C)$ est la mobilité relative (ou réduite), $f(C)$ est la fraction du volume du gel accessible à la molécule dans un gel de concentration C . Le modèle OMRC utilise donc la mobilité en solution libre μ_0 pour décrire la charge effective de l'analyte par rapport à la solution, et $f(C)$ pour décrire les effets stériques. Ogston a démontré que la fraction du volume accessible à une particule sphérique dans un réseau de fibres orientées aléatoirement est décrite par une fonction exponentielle^[24], alors que Rodbard et Chrambach ont prouvé que cette fonction exponentielle se réduit à la forme $\exp(-K_r C)$, où K_r est une fonction de la taille de la particule et des fibres du

gel (dans la limite où les fibres sont longues^[26]). Le coefficient K_r est alors donné par

$$K_r = c(R_p + r)^2 \quad (2.2)$$

où c est un terme constant, r est le rayon des fibres du gel et R_p est le rayon de la particule.

À partir de résultats expérimentaux et d'arguments intuitifs, Morris^[30] a également déduit que le rapport de la mobilité électrophorétique et de la mobilité en solution libre doit être égal à la fraction du volume accessible du gel. De plus, il a (par intuition) affirmé que ce rapport de mobilités doit être égal au rapport des coefficients de diffusion dans le gel et en solution libre, ou

$$\frac{\mu}{\mu_0} = \frac{D}{D_0} \equiv f \quad (2.3)$$

Les courbes de Ferguson (logarithme de la mobilité $\ln(\mu^*)$ en fonction de la concentration C) sont utilisées pour l'analyse des résultats d'expériences d'électrophorèse dans un gel depuis plusieurs décennies. Elles permettent une estimation des diverses propriétés de l'analyte ainsi que du gel, une estimation évidemment fondée sur les principes du modèle OMRC. Les aspects qualitatifs des courbes de Ferguson seront donc utilisés dans les prochaines sections.

Le modèle OMRC prédit assez bien les résultats expérimentaux (au moins qualitativement) dans les gels à distribution de fibres aléatoire de concentration faible et de porosité fort supérieure au seuil de percolation. Les points forts et les points faibles du modèle OMRC ont été décrits en détail dans les quatre premières parties de la série d'articles publiés par le groupe de G. W. Slater et intitulés "An Exactly Solvable Ogston Model of Gel Electrophoresis"^[31–34]. Par exemple, il y est démontré que l'équation 2.1 correspond à un modèle de champ moyen où les contraintes stériques sont distribuées uniformément dans l'espace et le temps (en termes plus techniques, le désordre du gel varie avec le temps au lieu d'être fixé et immuable). Ainsi donc, le modèle ne prend pas en considération l'existence de parcours percolatifs ni les collisions corrélées entre l'analyte et les fibres qui pourtant dominent la dynamique lorsque la concentration est finie. Un autre point important est que le modèle OMRC prédit faussement qu'un analyte ayant accès au même volume libre $f(C)$ dans des gels de différentes structures aura la même mobilité μ^* dans chacun de ces gels. Cette prédiction contre-intuitive provient du fait que le modèle OMRC est basé sur des arguments à champ moyen : les gels non fixés dans le temps ("recuits") ont tous une structure moyenne identique.

Il n'existe malheureusement pas de façon simple d'inclure la contribution d'effets non-stériques dans le modèle OMRC. En particulier, le rôle des interactions entre les analytes et les fibres du gel ne peut être traité directement. Une alternative possible reste de remplacer des interactions répulsives par un gonflement empirique du diamètre des fibres. Par contre, les interactions attractives requièrent un traitement plus méticuleux puisqu'elles peuvent aller jusqu'à réduire la mobilité à zéro (dans le cas d'interactions très fortes). Il s'agit là d'un sujet très intéressant à étudier car l'effet de telles interactions est dans certains cas exploitée (pour l'électrophorèse par affinité, par exemple^[35,36]). L'ajout d'un potentiel attractif entre la molécule et les fibres du gel sera étudié de façon détaillée au chapitre 3.

2.3 Calcul exact de la mobilité (ou du coefficient de diffusion) pour systèmes à interactions stériques

Nous présentons ici une brève introduction à l'algorithme mathématique développé progressivement au cours des quelques dernières années dans le groupe de Dr. G. W. Slater. Pour une description détaillée de l'algorithme, consultez les parties I-IV de la série "An Exactly Solvable Ogston Model of Gel Electrophoresis"^[31-34], la partie IV décrivant les modifications les plus récentes apportées au modèle. La discussion qui suit concerne des "gels" à d dimensions (où $d \geq 2$) et étudie les réseaux hypercubiques, bien qu'il soit tout à fait possible d'étudier d'autres types de réseaux (les réseaux triangulaires de dimension $d = 2$, par exemple^[37]).

La particule qui va sonder le système possède une taille (linéaire) $R \geq 1$, une masse $M = R^d$ et diffuse dans un environnement hypercubique. Chaque tentative de saut couvre une distance unitaire et a une durée unitaire, et les obstacles (i.e, les fibres du gel) sont représentés par des sites inaccessibles. Le réseau est de taille linéaire L (volume L^d), et des conditions frontières périodiques (CFP) sont appliquées dans toutes les directions. La concentration du gel C est définie comme la fraction des sites qui sont occupés par des obstacles. Nous allons nous limiter aux particules hypercubiques dans le présent ouvrage, même s'il est très facile d'étudier d'autres formes d'analytes en modifiant certains détails. Le champ externe ε (sans unités) est d'une intensité infinitésimale, et pointe dans la direction $+x$. Ce champ vient biaiser les sauts, et les probabilités de sauter dans les directions $\pm x$, ou dans toute autre direction (orthogonale) sont, au premier ordre en ε , données par les relations suivantes^[21] :

$$\begin{aligned}
p_{\pm x} &= \frac{1}{2d} \pm \frac{\varepsilon}{2d} + O(\varepsilon^3), \\
p_{\pm y} &= p_{\pm z} = \dots = \frac{1}{2d}
\end{aligned}
\tag{2.4}$$

Notez que le critère $\sum p_{\pm i} = 1$ est respecté. L'analyte va donc se mouvoir vers un des $2d$ sites adjacents à chaque unité de temps selon ces probabilités. Dans le cas où le site d'intérêt est occupé par un obstacle, le saut est rejeté et l'analyte demeure sur son site initial, alors que la durée du saut est tout de même prise en considération.

Afin de calculer la vitesse électrophorétique d'une particule de masse M dans la limite où le champ $\varepsilon \rightarrow 0$, nous allons utiliser des équations pilotes décrivant les déplacements sur le réseau. La probabilité locale de présence (dans l'état stationnaire) $n(i)$ est calculée pour chaque site i du réseau. Nous obtenons alors un système d'équations couplées pour les $n(i)$ où les coefficients correspondent aux probabilités fournies par l'équation 2.4. Le vecteur colonne $|n\rangle$, formé des probabilités $n(i)$, peut ensuite être calculé (nous allons utiliser la notation de Dirac selon laquelle les matrices sont représentées par des lettres majuscules, les vecteurs colonnes par des kets $|n\rangle$, les vecteurs rangées par des bras $\langle n|$ et les nombres scalaires par des lettres minuscules). La vitesse moyenne locale $v(i)$ sur chaque site i doit également être calculée pour former le vecteur rangée $\langle v|$. Enfin, la vitesse de dérive de la particule V est obtenue par une moyenne pondérée des vitesses sur chaque site $V = \sum (n(i) * v(i))$ (ceci correspond au produit scalaire $V = \langle v|n\rangle$). Finalement, la mobilité stérique à champ nul μ_S est donnée par

$$\mu_S = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{V(\varepsilon)}{\varepsilon} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\langle v|n\rangle}{\varepsilon}
\tag{2.5}$$

Notez qu'en l'absence d'obstacles, $\mu_S = \mu_0 = 1/d$.

Les parties I-III de la série "An Exactly Solvable Ogston Model of Gel Electrophoresis" [31-33] offrent plusieurs exemples de la méthode, mais une approche plus puissante (et toutefois équivalente) a récemment été développée[37,38]. Cette façon de procéder élimine le besoin d'un champ externe arbitraire tout en permettant le traitement de systèmes comprenant plus de 10^5 équations linéaires. Les paragraphes qui suivent offrent un bref survol de cette méthode numérique améliorée.

Dans le cas d'un système comprenant $S = (1 - C)L^d$ sites libres et interconnectés, nous devons d'abord définir un ensemble de S équations exprimant la probabilité de présence sur un site i au temps $t + 1$ en fonction des probabilités de sauts (équation 2.4) et de la probabilité de présence sur les sites adjacents (incluant le site i), au temps

t . Ce système d'équations peut être écrit sous la forme $F|n(t)\rangle = |n(t+1)\rangle$. Puisque $|n(t)\rangle = |n(t+1)\rangle \equiv |n\rangle$ à l'état stationnaire, cette dernière expression peut également être réduite à $(F - I)|n\rangle = B|n\rangle = |0\rangle$ où I est la matrice identité, $B = F - I$ la matrice de transition $S \times S$, $|n\rangle$ le vecteur colonne des probabilités à l'état stationnaire (à calculer), et $|0\rangle$ est un vecteur colonne nul de longueur S . Comme seulement $S - 1$ de ces S équations sont indépendantes, nous pouvons imposer la condition de normalisation en remplaçant l'une des équations par $\sum n(i) = 1$ (par exemple, la dernière ligne de la matrice B est remplacée par des 1, et l'élément correspondant dans le vecteur nul $|0\rangle$ est lui aussi remplacé par un 1). Nous obtenons donc une équation matricielle normalisée $A|n\rangle = |b\rangle$ où $|b\rangle = \{0, \dots, 0, 1\}$. La matrice A et les vecteurs $|n\rangle$ et $\langle v|$ dépendent du champ ε . Il est ensuite possible, puisque nous négligeons les termes d'ordre supérieurs, d'écrire les différents éléments de ce problème comme la somme de termes constants (indices I) et de termes dépendants du champ (indices ε) :

$$\begin{aligned}
\text{Matrice de transition : } A &= A_I + \varepsilon A_\varepsilon \\
\text{Vecteur probabilité : } |n\rangle &= |n_I\rangle + \varepsilon |n_\varepsilon\rangle \\
\text{Vecteur } b : |b\rangle &= |b_I\rangle \\
\text{Vecteur vitesse : } \langle v| &= \langle v_I| + \varepsilon \langle v_\varepsilon|
\end{aligned} \tag{2.6}$$

L'équation matricielle $A|n\rangle = |b\rangle$ devient alors

$$A_I |n_I\rangle + \varepsilon [A_I |n_\varepsilon\rangle + A_\varepsilon |n_I\rangle] + \varepsilon^2 A_\varepsilon |n_\varepsilon\rangle = |b_I\rangle \tag{2.7}$$

Au premier ordre en ε , cette relation est respectée pour une valeur de champ ε arbitraire si et seulement si

$$A_I |n_I\rangle = |b_I\rangle \quad \text{et} \quad A_I |n_\varepsilon\rangle = -A_\varepsilon |n_I\rangle \tag{2.8}$$

La première égalité correspond au cas trivial où le champ $\varepsilon=0$. La solution correspondante est $n_I(i) = 1/S$, i.e. une probabilité de présence égale sur chaque site (équilibre thermodynamique). C'est la seconde relation (où $|n_\varepsilon\rangle$ est la seule quantité inconnue) qui exprime les effets non triviaux des obstacles fixes. Notez que cette relation ($A_I |n_\varepsilon\rangle = -A_\varepsilon |n_I\rangle$) est une équation purement numérique puisqu'elle ne contient pas le champ ε . Elle permet donc de calculer le vecteur $|n_\varepsilon\rangle$ sans demander que l'on fournisse une valeur accessoire pour le champ ε . Lorsque le vecteur probabilité est calculé, la vitesse de dérive V est donnée par

$$\begin{aligned}
V &= \sum v(i) * n(i) = \langle v|n \rangle = [\langle v_I| + \varepsilon \langle v_\varepsilon|] * [|n_I\rangle + \varepsilon |n_\varepsilon\rangle] \\
&= \langle v_I|n_I\rangle + \varepsilon [\langle v_I|n_\varepsilon\rangle + \langle v_\varepsilon|n_I\rangle]
\end{aligned} \tag{2.9}$$

Le terme $\langle v_I|n_I\rangle$ est nul puisqu'il s'agit de la vitesse quand $\varepsilon=0$. La mobilité réduite peut alors être exprimée comme :

$$\mu_S^* = \frac{\langle v_\varepsilon|n_I\rangle + \langle v_I|n_\varepsilon\rangle}{\mu_0} = \frac{(\langle v_\varepsilon| - \langle v_I|A_I^{-1}A_\varepsilon)|n_I\rangle}{\mu_0} \tag{2.10}$$

où $\mu_0 = 1/d$. Grâce à cette nouvelle approche, il n'est plus nécessaire de fixer la valeur de l'intensité du champ. La technique se réduit donc à résoudre numériquement la seconde relation de l'équation 2.8 (ou à inverser la matrice A_I). Cette tâche peut être accomplie sur un processeur Pentium à l'aide de quelques algorithmes numériques bien connus. Pour des problèmes simples, il est même possible d'utiliser des programmes tels que Mathematica ou Maple qui résolvent les mathématiques exactement et fournissent un résultat sous la forme d'une fraction rationnelle. La précision des résultats de problèmes plus complexes est limitée par le temps de calcul et le nombre de décimales utilisées par le programme (par exemple, une variable peut être déclarée de précision simple, double ou quadruple). Notons encore une fois que $\mu^* = D^*$ en unités réduites : notre méthode couvre donc conjointement la mobilité électrophorétique et la diffusion de protéines dans le plan membranaire ainsi qu'une multitude d'autres systèmes associés.

2.3.1 Un exemple simple (sans potentiel attractif)

Nous allons maintenant réviser les différentes étapes de la méthode à l'aide du système illustré à la figure 2.1. Pour une particule carrée de dimension $R = 1$, les $S = 7$ sites libres sont tous interconnectés et notre système d'équation formera donc une matrice de transition de dimension 7×7 . Par exemple, la première équation du système (reliant la probabilité de présence sur le site 1 au temps $t+1$, $n_1(t+1)$, aux probabilités de présence sur les différents sites au temps t) sera

$$(p_{+y} + p_{-y}) n_1(t) + p_{-x} n_2(t) + p_{+x} n_3(t) = n_1(t+1) \tag{2.11}$$

Le système étant à l'état stationnaire, $n_1(t) = n_1(t+1)$ et nous pouvons reformuler l'équation 2.11 comme

$$(p_{+y} + p_{-y} - 1) n_1(t) + p_{-x} n_2(t) + p_{+x} n_3(t) = 0 \tag{2.12}$$

1	2	3	1	2	3
		4			4
5		6	5		6
					7
1	2	3	1	2	3
		4			4
5		6	5		6
		7			7

FIG. 2.1 – Le gel bidimensionnel utilisé dans les sections 2.3.1 et 3.1.1. L'analyse est représenté en gris et les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les $2d$ directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$.

En remplaçant les probabilités de saut par leur valeur assignée à l'équation 2.4, l'expression 2.12 se réduit à

$$-2 n_1(t) + (1 - \varepsilon) n_2(t) + (1 + \varepsilon) n_3(t) = 0 \quad (2.13)$$

De la même façon, il est possible de créer les équations de présence correspondant aux six autres sites, et d'obtenir le système d'équations $B|n\rangle = |0\rangle$

$$\frac{1}{4} \begin{pmatrix} -2 & 1 - \varepsilon & 1 + \varepsilon & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 + \varepsilon & -2 & 1 - \varepsilon & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 - \varepsilon & 1 + \varepsilon & -4 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -2 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 + \varepsilon & 1 + \varepsilon & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 - \varepsilon & -3 - \varepsilon & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 - \varepsilon & -2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} n(1) \\ n(2) \\ n(3) \\ n(4) \\ n(5) \\ n(6) \\ n(7) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.14)$$

Il suffit ensuite de remplacer la dernière équation par la condition de normalisation $\sum n(i) = 1$. Voici donc l'ensemble d'équations normalisées $A|n\rangle = |b\rangle$ pour le système de

la figure 2.1 :

$$\frac{1}{4} \begin{pmatrix} -2 & 1-\varepsilon & 1+\varepsilon & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1+\varepsilon & -2 & 1-\varepsilon & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1-\varepsilon & 1+\varepsilon & -4 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & -2 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1+\varepsilon & 1+\varepsilon & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1-\varepsilon & -3-\varepsilon & 1 \\ 4 & 4 & 4 & 4 & 4 & 4 & 4 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} n(1) \\ n(2) \\ n(3) \\ n(4) \\ n(5) \\ n(6) \\ n(7) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (2.15)$$

Il est ensuite trivial de décomposer la matrice A en un terme constant (A_I) et un terme dépendant du champ (A_ε) afin que $A = A_I + \varepsilon A_\varepsilon$. Nous pouvons alors calculer le vecteur probabilité $|n\rangle$. Comme sa composante constante $|n_I\rangle = \{1/7, 1/7, \dots, 1/7\}$ est homogène, nous sommes en mesure de déterminer que la composante dépendante du champ $|n_\varepsilon\rangle = -(A_I^{-1} * A_\varepsilon) * |n_I\rangle = (-2/49) * \{1, 1, 1, 1, -6, 1, 1\}$. La dernière étape consiste à calculer le vecteur des vitesses $\langle v|$. La vitesse moyenne locale d'une particule occupant le site i va être donnée par la somme des produits des déplacements en x permettant à l'analyte de sortir du site i (en une unité de temps) et des probabilités de saut correspondant à la direction empruntée par l'analyte. Nous négligeons les vitesses locales en y puisque la composante du champ est nulle dans cette direction (la moyenne de ces contributions serait également nulle). Par exemple, la vitesse moyenne locale sur le site 3 est la suivante :

$$-1 * p_{-x} + 1 * p_{+x} = \left(\frac{\varepsilon - 1}{4}\right) + \left(\frac{1 + \varepsilon}{4}\right) = \frac{\varepsilon}{2} \quad (2.16)$$

puisque l'analyte peut s'échapper du site 3 (dans la direction des x) en se rendant soit au site 2 ou au site 1. En suivant la même démarche pour les six autres sites, le vecteur vitesse peut être calculé

$$\langle v| = \left(\frac{1}{4}\right) * (2\varepsilon, 2\varepsilon, 2\varepsilon, 0, 1 + \varepsilon, -1 + \varepsilon, 0) \quad (2.17)$$

ou

$$\langle v_I| = \left(\frac{1}{4}\right) * (0, 0, 0, 0, 1, -1, 0) \quad \text{et} \quad \langle v_\varepsilon| = \left(\frac{1}{4}\right) * (2, 2, 2, 0, 1, 1, 0) \quad (2.18)$$

Finalement, l'expression exacte finale de la mobilité est

$$\mu_S^* = \frac{\langle v_\varepsilon|n_I\rangle + \langle v_I|n_\varepsilon\rangle}{\mu_0} = \frac{\frac{2}{7} + \frac{1}{14}}{\frac{1}{2}} = \frac{5}{7} \quad (2.19)$$

En conclusion, lorsqu'on a calculé le vecteur vitesse, il ne reste alors qu'à résoudre la seconde partie de l'équation 2.8. Le vecteur $|n_\varepsilon\rangle$ est calculée numériquement à l'aide d'un

algorithme faisant usage de la méthode itérative des gradients biconjugués ("iterative biconjugate gradient method")^[39]. Notez que la notation de matrices éparses^[40] devrait être utilisée pour les matrices A_I et A_ϵ (elles contiennent une majorité d'éléments nuls) afin de minimiser l'usage de la mémoire.

Chapitre 3

Interactions attractives et leurs effets sur les courbes de Ferguson

3.1 Interactions attractives

Deux modèles distincts peuvent être considérés afin de traiter l'ajout d'interactions attractives locales : le modèle des puits et le modèle des barrières. Cette section ne constitue qu'une brève introduction à ces modèles et nous suggérons au lecteur la référence [41] pour des informations plus détaillées.

Nous avons choisi le modèle des puits (figure 3.1), pour lequel une énergie potentielle $E \leq 0$ est assignée à chaque site (ou puits). Lorsque la particule effectue un saut, elle doit d'abord passer par l'état d'énergie $E=0$ pour ensuite retomber dans le puits d'énergie correspondant au site choisi. Pour cette raison, la particule ignore la profondeur des puits d'énergie avoisinants et la probabilité de sauter dans chacune des directions est identique (si l'on ne tient pas compte du champ). C'est donc la profondeur énergétique de la position initiale qui déterminera la durée du prochain saut. Le taux de transition $0 < W \leq 1$, défini comme la probabilité d'effectuer un saut dans la prochaine unité de temps, est donné par $W = \exp(-\beta|E|)$, où E représente l'énergie potentielle associée à ce site et $\beta = \frac{1}{k_B T}$ (k_B étant la constante de Boltzmann et T la température). Donc, si la particule tente de s'éloigner d'un site où le taux de transition $W = 0.5$, elle y restera en moyenne deux unités de temps avant de sauter. En l'absence d'obstacles adjacents, une particule attendra donc $\frac{1}{W}$ unités de temps, pour ensuite sauter dans une direction aléatoire. Dans notre cas, seuls les sites adjacents aux obstacles auront une énergie potentielle différente de zéro (à l'exception des sites occupés par les obstacles eux-mêmes, à qui est assignée

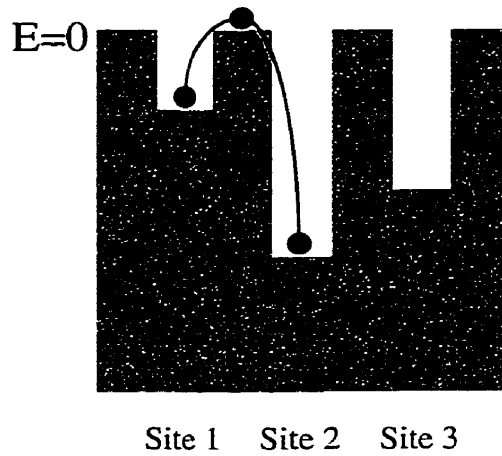


FIG. 3.1 – Le modèle des puits. La particule saute pour accéder à des puits de profondeurs variées.

une énergie $E = \infty$) puisque nous ne considérons que des interactions à courte portée. Afin de ne pas compliquer les choses inutilement, nous allons considérer E comme ayant la même valeur sur chaque site attractif. De plus, l'énergie potentielle sera $U = kE$ et le temps d'attente moyen $\frac{1}{W^k}$ sur un site libre adjacent à k obstacles. De la même façon, une grosse particule de taille R en contact avec k obstacles aura un temps d'attente moyen $\frac{1}{W^k}$. Nous allons voir que notre méthode peut inclure les interactions attractives locales tout en produisant des résultats exacts pour la mobilité électrophorétique à champ nul $\mu^*(C, R, W)$ ou le coefficient de diffusion $D^*(C, R, W)$.

Le modèle des barrières constitue une autre alternative (figure 3.2). Pour celui-ci, tous les sites du réseau ont une énergie potentielle de zéro, alors que les "ponts" qui les connectent entre eux ont un niveau d'énergie potentielle $E > 0$, assignée selon une distribution statistique. Nous avons donc une probabilité de transition d'un site a à un site b proportionnelle à $W_{ab} = \exp(-\beta E_{ab})$, où $E_{ab} \geq 0$ est la barrière de potentiel entre ces deux sites. Les deux modèles comportent une différence fondamentale puisque l'effet d'un puits profond se fera sentir de façon beaucoup plus prononcée que la présence d'une barrière très élevée. Par exemple, il est fort probable qu'une particule contourne une barrière élevée plutôt que de la traverser directement, alors que les puits profonds ne peuvent tout simplement pas être évités. Il est clair que le modèle des barrières se présenterait comme étant un meilleur choix dans le cas où l'on désirerait représenter des systèmes à interactions répulsives. Par contre, des sites attractifs ne peuvent être représentés dans le cadre de ce modèle que par des sites entourés de barrières de potentiel ;

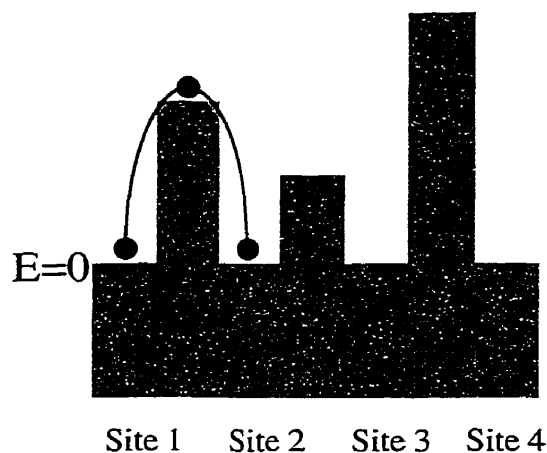


FIG. 3.2 – Le modèle des barrières. La particule saute au-dessus de barrières de hauteurs variées.

par le fait même, la particule aurait peu de chance de s’y rendre.

Pour ces raisons, le modèle des puits semble un meilleur candidat pour l’addition d’interactions locales et représente donc un bon choix pour la modélisation de l’électrophorèse dans un gel où les interactions attractives entre l’analyte et les fibres du gel sont permises. Il est à noter ici que le glissement libre de la particule le long d’une fibre adhésive ne sera pas permis, puisque deux sites adjacents ayant la même profondeur énergétique $E < 0$ seront toujours séparés par une barrière de potentiel $|E|$. Un tel glissement amènerait de grandes différences reliées entièrement aux propriétés de percolation du squelette-même du gel, et bien que très intéressants, ces effets ne font pas partie des sujets qui seront abordés dans le cadre de cet ouvrage.

En présence de sites attractifs et d’obstacles à coeur dur, la mobilité nette à champ nul μ^* correspond au produit de la contribution stérique (S) des obstacles, $\mu_S^*(C)$, et d’une autre contribution provenant de la présence d’un potentiel attractif (A) $\mu_A^*(C, W)$ (voir l’appendice A). Pour un réseau libre ($\mu_S^*=1$, aucun obstacle), nous obtenons alors une mobilité nette $\mu^* = \mu_A^*(W) = \langle 1/W \rangle$ (où $\langle \rangle$ représente une moyenne sur tous les sites). Lorsque les obstacles sont adhésifs, par ailleurs, le terme $\mu_A^*(C, W)$ peut-être calculé aisément. Par exemple, si f_i correspond à la fraction de sites libres adjacent à i obstacles, nous obtenons^[41]

$$\frac{1}{\mu_A^*} = \sum_{i=0}^{2d} \frac{f_i}{W^i} \quad (3.1)$$

L’équation 3.1 contient en fait certains sites qui ne sont pas accessibles à la particule (le

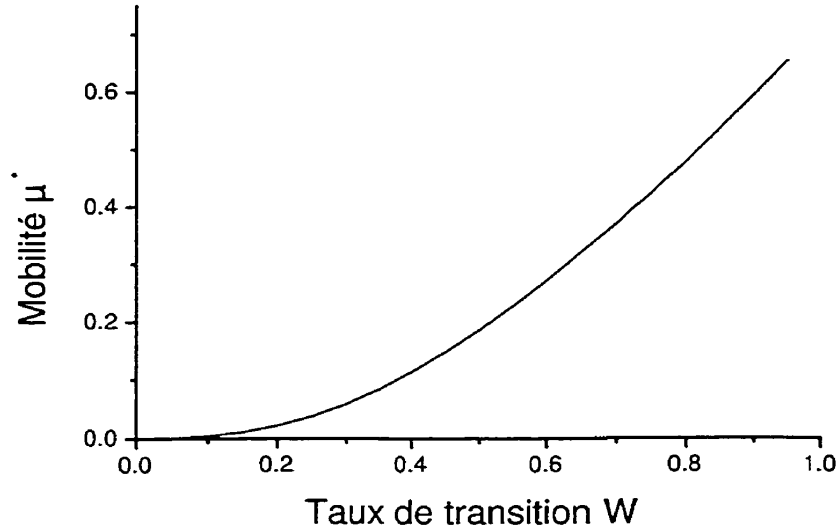


FIG. 3.3 – Mobilité vs taux de transition W pour l'exemple traité aux sections 2.3.1 et 3.1.1.

terme f_{2d} par exemple). Bien que nous puissions éliminer la contribution de ces sites, il en résulterait alors une expression trop complexe pour être utile. Heureusement, les sites non-accessibles (volumes clos) sont très rarement présents dans les systèmes à faible concentration comme ceux qui vont être étudiés ici. Nous allons donc les ignorer et conserver l'équation 3.1 intacte. Il est également possible de négliger la présence de zones indépendantes (canaux), puisque ces dernières ont une probabilité de présence nulle dans la limite d'un système de taille infinie. L'expression $\mu_A^*(W)$ peut être vérifiée en s'assurant que $\mu_A^*(1) = 1$ en absence de potentiel attractif, une condition satisfaite par l'équation 3.1. Le problème est donc réduit au calcul des probabilités $f_i(C)$ pour une structure (gel) donnée.

3.1.1 Un exemple simple (avec potentiel attractif)

Nous révisons maintenant le système simple décrit à la section 2.3.1 (figure 2.1). En présence d'interactions attractives, la mobilité $\mu^* = \mu_S^* \times \mu_A^* = \frac{5\mu_A^*}{7}$. Comme la probabilité f_i est égale au rapport du nombre de sites libres adjacents à i obstacles sur le nombre total de sites accessibles, nous obtenons $f_0 = f_1 = f_3 = 1/7$, $f_2 = 4/7$, et $f_4 = 0$. L'équation 3.1 devient alors

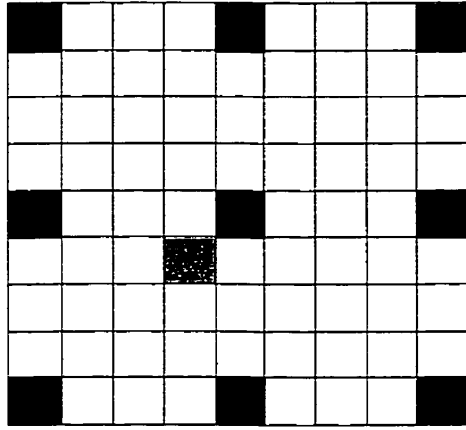


FIG. 3.4 – Gel périodique bidimensionnel de taille linéaire $L = 4$ et de concentration $C = \frac{1}{L^2} = \frac{1}{16}$. L'analyte est représenté en gris et les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les $2d$ directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$.

$$\mu_A^* = \left(\frac{1}{7} + \frac{1}{7W} + \frac{4}{7W^2} + \frac{1}{7W^3} \right)^{-1} \quad (3.2)$$

Ainsi, la mobilité réduite finale est $\mu^* = 5W^3/(W^3 + W^2 + 4W + 1)$ (voir la figure 3.3). Pour les petites valeurs du taux de transition W (attractions fortes), la mobilité s'accroît comme $\mu^* \cong 5W^3$ et est très faible. Notez aussi que dans le cas de forces attractives minimales $W = 1 - \delta$, où $\delta = |E|/k_B T \ll 1$, la mobilité décroît linéairement comme $\mu^* \cong (5/7) \times (1 - 12\delta/7)$. Il en résulte que même les petites forces attractives (petits δ) ont un effet substantiel sur la mobilité μ^* de ce système dense.

3.2 Réseaux à 2 dimensions : résultats

3.2.1 Gels périodiques

Nous débutons avec le cas d'un gel périodique à deux dimensions, où les obstacles de format 1×1 (i.e. des obstacles carrés de taille linéaire $r = 1$) forment un réseau carré simple (RCS) de périodicité $L \geq R + 2$ (la particule est de taille $R = 1$ dans cette section). La figure 3.4 illustre un système RCS avec les paramètres $L = 4$, $R = 1$ et $r = 1$. Il s'agit ici d'un cas trivial puisque la particule a seulement la possibilité d'être adjacente à un ou zéro obstacle, selon les probabilités respectives $f_0 = (1 - 5C)/(1 - C)$ et $f_1 = 4C/(1 - C)$, où la concentration $C = 1/L^2$. Pour une particule carrée de taille $1 \leq R \leq L - 2$, les expressions générales correspondantes seraient $f_0 = 1 - (4CR)/(1 - CR^2)$

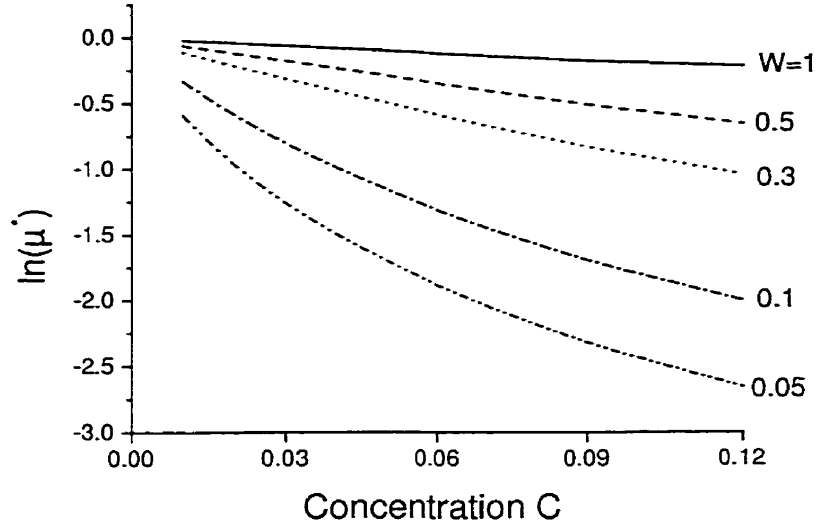


FIG. 3.5 – Courbes de Ferguson pour le gel RCS (figure 3.4) pour différentes valeurs du taux de transition W .

et $f_1 = 4CR/(1 - CR^2)$. Le potentiel attractif ajoute alors la contribution suivante à la mobilité : $(\mu_A^*)^{-1} = f_0 + f_1/W$. L'expression pour la mobilité stérique dans un système RCS où $R = 1$ a préalablement été établie comme étant^[31]

$$\mu_S^*(C) = 1 - (\pi - 1) C + \left[\frac{(\pi - 1)^2 + 1}{2} \right] C^2 + 2.46650876 C^3 + \dots \quad (3.3)$$

où le coefficient $(1 - \pi)$ du terme de premier ordre est le même pour toutes les structures de gel (quand $R = r = 1$) sur un réseau carré. Finalement, la mobilité nette correspond à

$$\mu^*(W, C) = \mu_S^*(C) \times \mu_A^*(W, C) = \mu_S^*(C) \times \frac{W(1 - C)}{4C(1 - W) + W(1 - C)} \quad (3.4)$$

L'expansion en série (pour les petites valeurs de la concentration C) du logarithme naturel de la mobilité $\ln(\mu^*)$ est donnée par

$$\ln(\mu^*) \approx \left(5 - \pi - \frac{4}{W} \right) C + \left(\frac{(4 - 5W)^2}{2W^2} \right) C^2 + \dots \quad (3.5)$$

La figure 3.5 présente une courbe de Ferguson ($\ln[\mu^*]$ vs C) pour diverses valeurs du paramètre de liberté W . Comme prévu, la mobilité μ^* diminue très rapidement avec W , mais le potentiel attractif ne produit pas de points d'inflexion dans la courbe $\ln[\mu^*]$ vs C pour les intervalles pertinents $0 \leq C \leq 1/9$ et $0 \leq W \leq 1$ (les graphes μ^* vs C ne

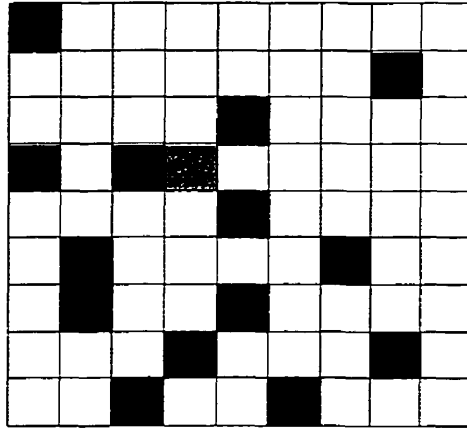


FIG. 3.6 – Gel pseudo-aléatoire bidimensionnel de taille linéaire $L = 9$ et de concentration $C = \frac{14}{81}$. L'analyte est représenté en gris et les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les $2d$ directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$.

comportent pas de points d'inflexion non plus). Ces aspects qualitatifs sont aussi valables dans le cas de particules de plus grandes tailles $R > 1$ (résultats non présentés). Ainsi donc, l'attraction ne produit pas d'effets qualitatifs nouveaux. Les résultats semblent en fait équivalents aux courbes de mobilité d'un analyte plus grand, sans potentiel attractif. Il est intéressant de noter ici que le coefficient du terme de second ordre de l'équation 3.5 est nul pour $W = \frac{4}{5}$, produisant alors une courbe de Ferguson très linéaire pour les faibles concentrations. Par contre, ce coefficient est toujours positif, d'où la concavité universelle des courbes.

3.2.2 Gels pseudo-aléatoires

La figure 3.6 présente un système bidimensionnel à distribution d'obstacles pseudo-aléatoire de taille $L=9$ et de concentration $C = \frac{14}{81}$. L'expression de la mobilité dans ce système (provenant de la partie III de la série "An Exactly Solvable Ogston Model of Gel Electrophoresis"^[33]) peut être représentée par une expansion en série

$$\mu^* = 1 + a_1(R) C + a_2(R) C^2 + \dots \quad (3.6)$$

(expression équivalente à $\ln[\mu^*] = a_1 C + \frac{1}{2}[2a_2 - a_1^2] C^2 + \dots$). Malheureusement, la valeur de ces coefficients (dans la référence 33) n'est pas assez précise pour l'usage qu'on leur réserve dans la présente section. En effet, le coefficient de second ordre a_2 doit être très précis si l'on veut faire l'étude des points d'inflexion. Nous avons donc recalculé la

Taille de la particule (R)	$-a_1(R)$	$a_2(R)$	C^*
1	$(\pi - 1)$	$-0.8558^{[42]}$	0.402
2	6.343	-0.81	0.155
3	12.80	6.6	0.0816
4	21.59	30	0.0498
5	32.78	94	0.0338

TAB. 3.1 – Coefficients $a_i(R)$ de l'équation 3.6 pour les gels aléatoires bidimensionnels. La concentration de percolation extrapolée C^* est également fournie.

mobilité avec une précision grandement supérieure grâce au nouvel algorithme de calcul décrit à la section 2.3. Le tableau 3.1 présente nos nouveaux coefficients $a_{i=1,2}(R)$. Il est intéressant de noter que le coefficient de second ordre a_2 change de signe lorsque $R \geq 3$. Puisque l'étude précédente^[33] se limitait à des systèmes de taille inférieure (typiquement $L = 50$) ainsi qu'à des ensembles plus petits ($\Omega \approx 30 - 100$), cette information importante n'avait pu être extraite des anciens résultats. Nous avons utilisé des systèmes de taille bien supérieure ($L = 100 - 140$), et des ensembles statistiquement plus significatifs ($\Omega = 1000 - 10000$). Le changement de signe du coefficient a_2 résulte de la superposition des régions de volume exclu entourant chaque obstacle dans le cas de grandes particules-analytes. Cette superposition a pour effet de réduire l'aire totale inaccessible à la particule par un facteur $\sim R^4 C^2$; ce facteur inverse donc le signe du coefficient a_2 lorsque R est grand. De plus, les coefficients $a_{i \geq 2}$ sont également influencés par la formation accrue d'obstacles de morphologies tout à fait différentes des obstacles carrés isolés que l'on retrouve à très faibles concentrations. Ces obstacles de formes hétéroclites vont contribuer à la formation de parcours migratoires plus tortueux, et par le fait même, à la diminution de la concentration de percolation C^* .

Les probabilités $f_i(R, C)$ sont facilement calculables pour les systèmes à distribution aléatoire d'obstacles et pour toute taille de particule R puisqu'ils correspondent simplement au produit de la probabilité que i obstacles entourent le périmètre de l'analyte et du nombre de configurations différentes que ces derniers peuvent adopter. Dans le cas où $r = R = 1$ par exemple, nous retrouvons $f_0 = (1 - C)^4$, $f_1 = 4C(1 - C)^3$, $f_2 = 6C^2(1 - C)^2$, $f_3 = 4C^3(1 - C)$ et $f_4 = C^4$. Pour des obstacles de taille $r = 1$ dans un gel à deux dimensions, l'expression générale de $f_i(R, C)$ est

$$f_i(R, C) = \frac{(4R)!}{i! (4R - i)!} C^i (1 - C)^{4R - i} \quad (i = 0, 1, 2, \dots, 4R) \quad (3.7)$$

La mobilité stérique du cas simple $r = R = 1$ est donnée par $\mu_S^* \approx 1 - (\pi - 1)C - 0.8558C^2$ [42]. L'expansion en série du logarithme naturel de la mobilité $\ln(\mu^*) = \ln(\mu_S^* \times \mu_A^*)$ produit donc l'équation suivante

$$\ln(\mu^*) \approx \left(5 - \pi - \frac{4}{W}\right) C + \left(\frac{-1.14901(-0.4435 + W)(3.92476 + W)}{W^2}\right) C^2 + \dots \quad (3.8)$$

En comparant les équations 3.5 et 3.8, on peut remarquer que les coefficients de premier ordre sont les mêmes pour les gels périodiques et aléatoires : ce résultat était prévisible puisque la géométrie du gel n'est pas un facteur important dans la limite où la concentration $C \rightarrow 0$. Par contre, le second terme est différent puisqu'il est relié aux corrélations obstacle/obstacle. Le terme de deuxième ordre de l'équation 3.8 change de signe lorsque $W = 0.4435$, indiquant alors l'existence d'un point d'inflexion à $C \rightarrow 0$. La figure 3.7a présente quelques courbes μ^* vs C et la figure 3.7b montre les courbes de Ferguson (semi-log) correspondantes. Il est intéressant de noter que bien que les courbes de mobilité montrent une courbure négative à $C = 0$ pour $W = 1$, cette courbure initiale devient positive lorsque $W < 0.91712$. Donc, un très faible potentiel attractif est suffisant pour produire des résultats qualitativement différents. Notons toutefois que l'intervalle fort étroit $0.91712 < W < 0.92767$ où l'on retrouve des points d'inflexion (figure 3.8, courbe a) diminue grandement leur importance. Les courbes de Ferguson montrent quant à elles un changement de courbure à $C = 0$ pour $W = 0.4435$, et des points d'inflexion sont clairement présents pour les petites valeurs de W (la figure 3.8, courbe c), donne la position de ces points d'inflexion dans le plan W vs C). De tels points d'inflexion ont été rapportés dans des études précédentes^[27,43] (voir la figure 1.1) ; la présence de forces attractives entre l'analyte et le gel pourrait donc expliquer leur présence. Il s'agit là de la découverte principale du chapitre 3.

Il est important de noter ici que la dépendance de la mobilité stérique par rapport à la concentration est caractérisée par une courbure négative (dans le cas $r = R = 1$), tandis que la dépendance de la contribution du potentiel attractif à la mobilité par rapport à la concentration est plutôt caractérisée par une courbure positive. Les points d'inflexion seront donc localisés à la valeur de la concentration C où le régime dominant passe de la contribution du potentiel attractif (faibles concentrations) au régime d'interactions stériques. La différence entre les aspects qualitatifs des courbes des graphes cartésien et de Ferguson réside donc en la différence entre le produit $\mu^* = \mu_S^* \times \mu_A^*$ et la loi additive $\ln(\mu^*) = \ln(\mu_S^* \times \mu_A^*) = \ln(\mu_S^*) + \ln(\mu_A^*)$. Étonnamment (figure 3.8, courbe b), le potentiel attractif requis pour la présence de points d'inflexion dans les courbes de

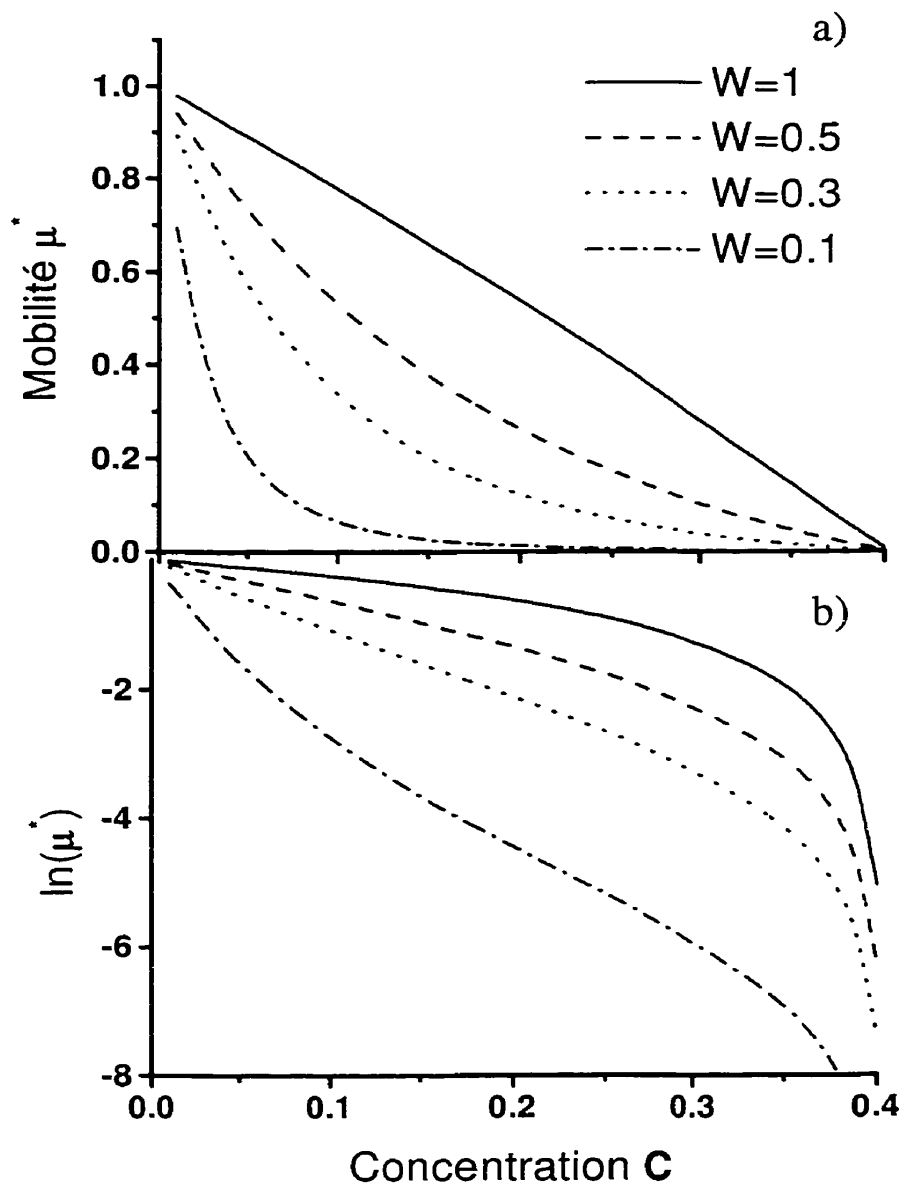


FIG. 3.7 – Résultats pour le gel aléatoire bidimensionnel : a) Mobilité vs concentration, b) Courbes de Ferguson correspondantes.

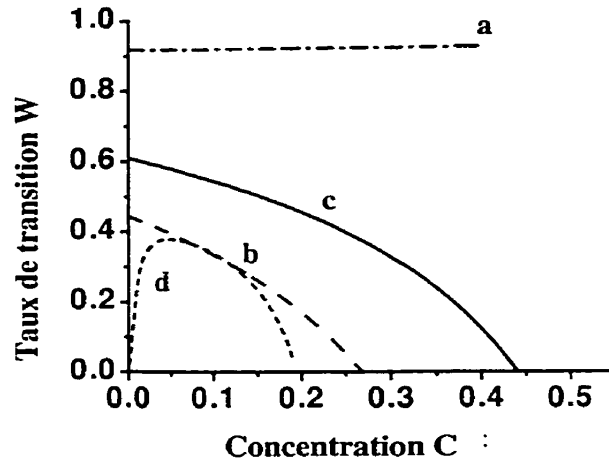


FIG. 3.8 – Emplacement des points d’inflexion dans le plan $W - C$. a : Points d’inflexion dans les courbes de mobilité pour le gel aléatoire bidimensionnel, b : points d’inflexion dans les courbes de Ferguson pour le gel aléatoire tridimensionnel façonné d’obstacles cubiques, c : points d’inflexion dans les courbes de Ferguson pour le gel aléatoire bidimensionnel, d : points d’inflexion dans les courbes de Ferguson pour le gel tridimensionnel à fibres périodiques.

Ferguson s’accroît à mesure que la concentration C est augmentée. Ce résultat semble venir à l’encontre de la déduction logique (mais toutefois fausse) selon laquelle moins d’attraction serait nécessaire pour l’observation de points d’inflexion lorsque les interactions entre la particule et les obstacles deviennent plus fréquentes. Ce comportement contre-intuitif peut être expliqué par la combinaison de deux facteurs. D’abord, lorsque la concentration C est augmentée, des sites collants sont en fait perdus puisque les obstacles commencent à se juxtaposer. Ensuite, aux concentrations approchant le seuil de percolation C^* , les effets purement géométriques prennent beaucoup d’importance car la mobilité doit éventuellement être réduite à zéro quelque soit la valeur de W .

3.2.3 Séparation dans un gel périodique

Qu’en est-il de la possibilité d’améliorer la séparation de particules de tailles R à l’aide d’interaction gel-analyte attractives? D’après les arguments fournis jusqu’ici, la mobilité $\mu^*(C, R)$ correspond au produit de $\mu_S^*(C, R)$ and $\mu_A^*(C, R, W)$. Les expressions générales de $f_0(C, R)$ et $f_1(C, R)$ combinées produisent

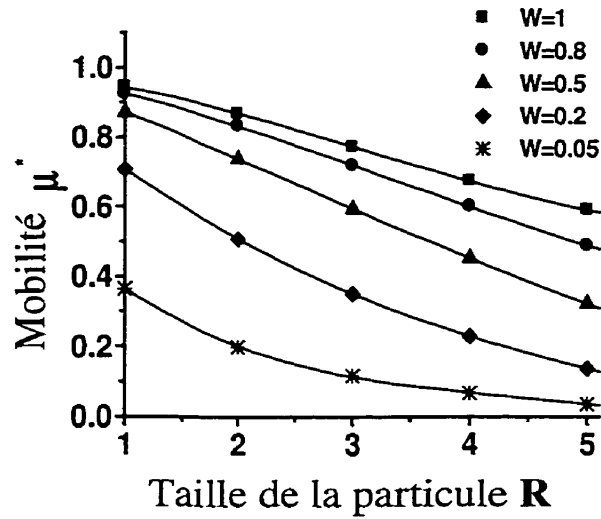


FIG. 3.9 – Mobilité vs taille de la particule (R) à différentes valeurs du taux de transition W pour un système périodique bidimensionnel $L = 7$ ($C = \frac{1}{7^2}$).

$$\mu^* = \frac{\mu_S^*}{\left[f_0 + \frac{f_1}{W}\right]} = \frac{\mu_S^*}{\left[\frac{(1-CR^2-4CR)}{(1-CR^2)} + \frac{4CR}{((1-CR^2)W)}\right]} \quad (3.9)$$

La contribution stérique μ_S^* est donnée par l'équation 3.6 où les coefficients $a_i(R)$ sont fournis dans l'article [31]. La figure 3.9 illustre les courbes de mobilité μ^* vs R pour certaines valeurs de W dans un système $L = 7$ ($C = 1/49 \approx 2.04\%$). Quand W atteint une valeur de 0.33936, la courbure passe de négative à positive à $R = 1$ (taille minimale de l'analyte). La séparation de deux analytes de tailles R_1 et R_2 peut être quantifiée par la pente $\frac{\partial(\mu^*)}{\partial R}|_{R=\langle R \rangle}$, où $\langle R \rangle = (\frac{1}{2})(R_1 + R_2)$; notez qu'une pente de grande amplitude permet une meilleure séparation. De retour à la figure 3.9, nous pouvons voir que la présence d'un potentiel attractif peut offrir un tamisage accentué. Pour la séparation de particules de tailles 1 à 5, l'intervalle idéal couvrirait approximativement $0.29 \leq W \leq 0.34$ puisque la pente $\frac{\partial(\mu^*)}{\partial R}$ est constante (et presque maximale) à $W = 0.33936$, alors que la descente totale de la mobilité $\mu^*(1) - \mu^*(5)$ est maximale à $W = 0.29397$. Évidemment, un système trop attractif réduirait toutes mobilités à zéro.

3.2.4 Séparation dans un gel aléatoire

Les figures 3.10 et 3.11 montrent le comportement de la mobilité par rapport à W et R , respectivement, pour une concentration fixe de $C = 3\%$. La figure 3.10 montre plus précisément à quel point le potentiel attractif est "efficace" pour diverses tailles

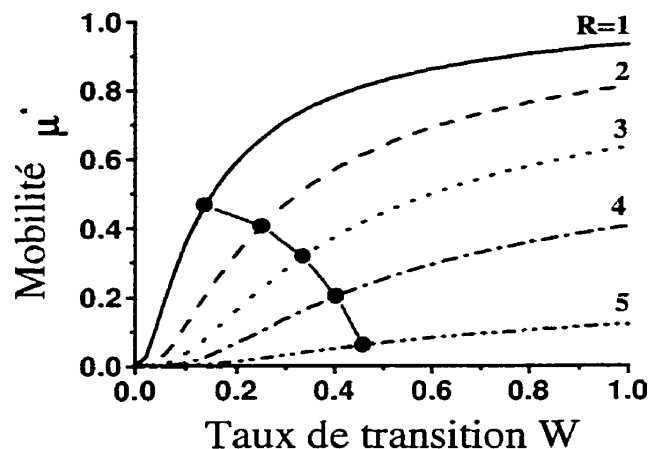


FIG. 3.10 – Mobilité vs taux de transition (W) à différentes tailles de la particule (R). La concentration d'obstacle correspond à $C = 3\%$ pour ce système aléatoire bidimensionnel. Les gros points connectés montrent les valeurs de W requises pour une réduction la mobilité de 50% dans chaque cas.

de particules R , et nous y avons également indiqué l'attraction requise $W_{1/2}$ pour une réduction de la mobilité de 50% par rapport à la mobilité dans un gel "neutre" ($W = 1$). Il n'est pas très surprenant que les particules de tailles supérieures soient plus fortement affectées par le potentiel attractif. La figure 3.11 ressemble quelque peu à la figure 3.9, indiquant que le tamisage dans les gels périodiques et aléatoires est affecté de façon similaire par l'amplitude du potentiel. Le changement de courbure à $R = 1$ se produit ici quand $W = 0.29914$, mais il y a une différence fondamentale entre les deux systèmes : l'attraction n'améliore pas la résolution de masse dans le gel aléatoire à deux dimensions (par exemple, la chute totale de la mobilité $\mu^*(1) - \mu^*(5)$ se retrouve maximale à $W = 1$ ici). Il reste toujours que dans le cas où l'on chercherait à séparer deux (petites) particules de taille similaire, le départ très abrupt des courbes concaves de mobilité pourrait produire un tamisage plus efficace.

3.3 Réseaux à 3 dimensions : résultats

3.3.1 Distribution aléatoire de cubes

Nous discuterons ici des effets de l'ajout d'un potentiel attractif dans un système tridimensionnel parsemé d'obstacles cubiques distribués aléatoirement dans un réseau

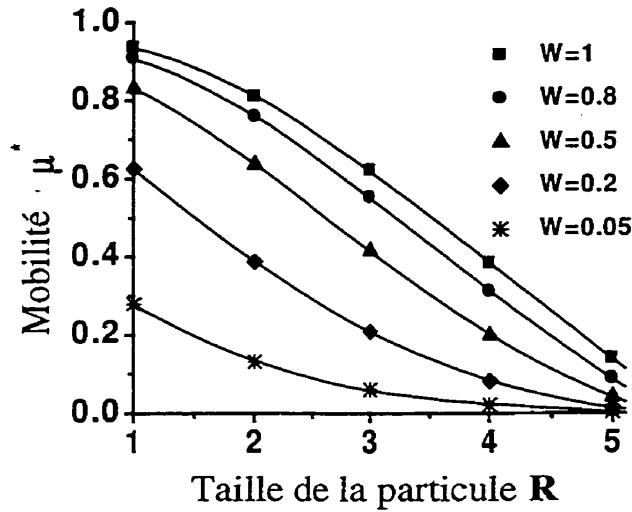


FIG. 3.11 – Mobilité vs taille de la particule (R) à différentes valeurs du taux de transition (W). La concentration d'obstacle correspond à $C = 0.03$ pour ce système aléatoire bidimensionnel.

de dimension linéaire L . Ce cas est donc quelque peu similaire aux gels $d = 2$ pseudo-aléatoires. Nous avons commencé par calculer la mobilité stérique d'un analyte $R = 1$ dans un ensemble de $\Omega = 10000$ réseaux aléatoires de taille $L = 20$. La courbe de mobilité résultante peut être décrite par la relation

$$\mu_S^*(C) = 1 - 1.53114515 C - 0.067 C^2 - 0.11 C^3 + \dots \quad (3.10)$$

où le coefficient $a_1 = -1.53114515$ a été obtenu précédemment pour des distributions périodiques [34]. Ici, les probabilités f_i sont données par $f_i = \frac{6!}{i!(6-i)!} \times C^i (1-C)^{6-i}$ pour $0 \leq i \leq 6$. Encore une fois, les courbes de Ferguson contiennent des points d'inflexion (voir la figure 3.12) et, pour une concentration donnée, ces points d'inflexion se situent à des valeurs supérieures de W (attraction plus faible) lorsque comparés au cas bidimensionnel correspondant (courbe c, figure 3.8).

3.3.2 Distribution périodique de fibres

Un modèle de gel tridimensionnel intéressant est celui formé de fibres infiniment longues de "diamètre" $r = 1$, alignées périodiquement tel qu'illustré par la figure 3.13. Cette structure est certainement plus réaliste que les précédentes car elle est réticulée et peut donc soutenir son propre poids (ce qui n'est ironiquement pas le cas du modèle d'Ogston original^[21-29]). La périodicité (ou la taille linéaire) du réseau est $L \geq 3$ le long

FIG. 3.12

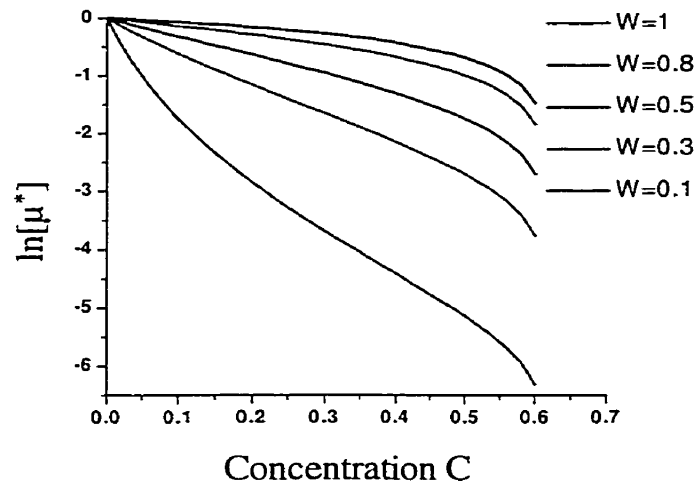


FIG. 3.13

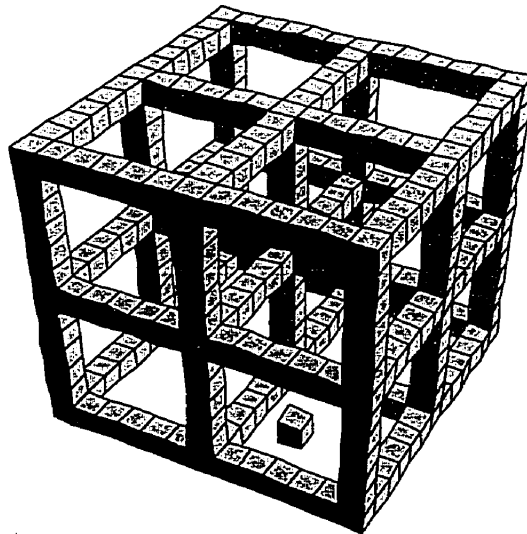


FIG. 3.12 – Courbes de Ferguson du système à distribution aléatoire de cubes, à différentes valeur du taux de transition (W).

FIG. 3.13 – Le gel de fibres périodiques réticulées ($L = 6, C = \frac{16}{63}$). Les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les $2d$ directions cartésiennes ($\pm\hat{x}, \pm\hat{y}$).

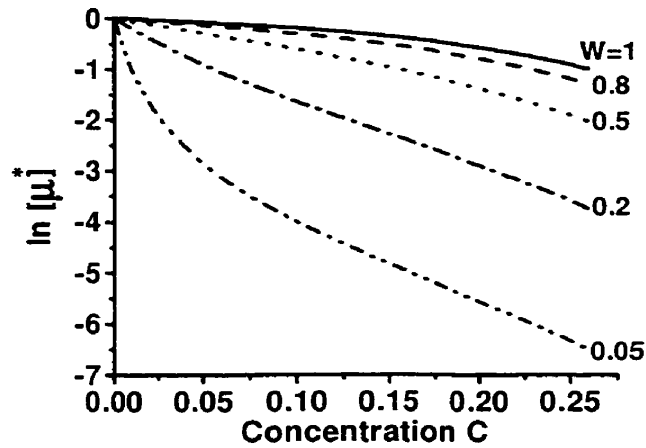


FIG. 3.14 – Courbes de Ferguson du réseau tridimensionnel de fibres périodiques pour différentes valeurs du taux de transition (W).

de chacun des axes, et la concentration $C = \frac{(3L-2)}{L^3}$. Il a été démontré que l'expression de la mobilité stérique d'un analyte $R = 1$ dans un tel système est donnée par ^[34] :

$$\mu_S^*(C) = 1 - 1.4421 C - 3.90 C^2 + \dots \quad (3.11)$$

Nous soulignons ici que le coefficient de premier ordre $a_1 = 1.4421$ diffère du coefficient de premier ordre retrouvé à l'équation 3.10 puisque les morphologies de ces deux gels sont différentes (les fibres du gel sont représentées par des bâtons et non par des cubes). La figure 3.14 représente quelques courbes de Ferguson, alors que la courbe d de la figure 3.8 démontre l'emplacement des points d'inflexion correspondants dans le plan $W - C$. Nous pouvons même noter la présence de deux points d'inflexion lorsque $W \leq 0.37902$! La présence d'un potentiel attractif peut donc produire des courbes de Ferguson non-triviales incluant un ou plusieurs changements de courbures. En fait, la combinaison des effets géométriques, d'attraction et de percolation offre la possibilité de produire une variété de courbes de Ferguson complexes qui pourraient fournir une explication pour essentiellement tous les résultats expérimentaux "anormaux" rapportés au fil des années.

3.3.3 Séparation dans un gel périodique

La figure 3.15 illustre la relation entre la mobilité μ^* et la taille de la particule R pour différentes valeurs du taux de transition W et une concentration $C = 0.0001$. La mobilité est particulière pour ce système car de grandes particules de tailles R peuvent toucher R et même $2R$ sites attractifs simultanément. Les termes W^R et W^{2R} vont

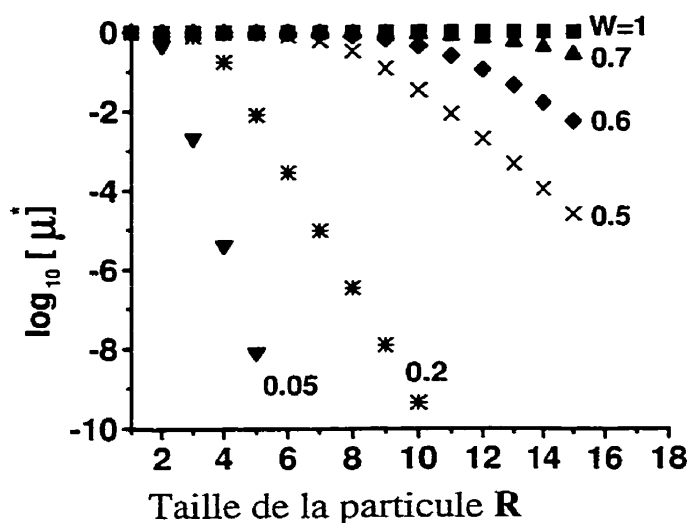


FIG. 3.15 – Mobilité en fonction de la taille de la particule (R) pour le gel à fibres périodiques à différentes valeurs du taux de transition (W) et une concentration $C = 0.0001$.

donc très rapidement (exponentiellement) réduire la mobilité à zéro, même pour des valeurs modérées de W . Nous pouvons voir que la séparation (définie dans cette section comme $\left| \frac{\partial(\log_{10}[\mu^*])}{\partial R} \right|_{R=\langle R \rangle}$, où $\langle R \rangle = \frac{1}{2}(R_1 + R_2)$) de petites particules requiert un potentiel attractif élevé ($W < 0.5$) pour être améliorée significativement, alors que pour les tailles $R > 8$ un taux de transition d'approximativement 0.4 produit une résolution optimale. Il doit donc être retenu qu'un potentiel attractif peut être exploité afin de fournir une séparation de masse accrue pour le système périodique étudié dans la présente section, ainsi que dans le cas du gel bidimensionnel périodique. Par contre, la séparation de masse n'est pas améliorée par la présence d'un potentiel attractif dans le cas du gel aléatoire bidimensionnel (sauf pour les analytes de petite taille R). Ceci peut probablement être expliqué par le fait que de grands analytes (carrés) ont une probabilité beaucoup plus forte de se "coller" à multiples obstacles simultanément dans un réseau périodique. Il serait donc utile de connaître de façon détaillée la forme des particules ainsi que la morphologie du gel afin de pouvoir modéliser des systèmes plus réalistes.

3.4 Discussion

Nous avons démontré que le modèle Guo-Mercier-Slater peut être modifié pour inclure des interactions attractives. L'étude du chapitre 3 nous indique que ces interactions

peuvent produire des changements de courbure ainsi que des points d'inflexion dans les courbes de Ferguson, et fournissent donc une explication possible pour la présence de points d'inflexion dans certaines courbes électrophorétiques expérimentales de type Ferguson^[27,43]. De plus, les cas étudiés démontrent qu'un potentiel attractif améliore la résolution de masse pour les particules de petites tailles, alors qu'il semble plutôt être une nuisance dans le cas des particules de grande taille.

Deux candidats intéressants pour des études plus approfondies des effets d'un potentiel attractif comprennent les systèmes fractals (pour lesquels les fonctions $f_i(R)$ sont assez particulières), ainsi que les systèmes à empreintes moléculaires^[44-46] (susitant présentement un vif intérêt dans le monde de la séparation). Par exemple, les systèmes fractals déterministes sont intéressants car leur courbes de la mobilité stérique μ_S^* en fonction de la concentration C peuvent inclure des points d'inflexion, même lorsque l'attraction est nulle (le cas du fractal en croix à été examiné dans la référence [37]). Une étude des interactions attractives dans ces systèmes pourrait produire plusieurs résultats intéressants, différents de ceux qui ont été observés dans le cadre de cet ouvrage. Il est d'ailleurs connu que les gels possèdent une structure fractale à petite échelle^[47].

Nous possédons donc dorénavant un outil permettant la modélisation de systèmes intéressants et non-triviaux. Par exemple, J.-F. Mercier (étudiant au doctorat dans notre groupe) étudie présentement un modèle plus réaliste où le gel est représenté par un réseau tridimensionnel aléatoire de fibres réticulées et l'analyte sphérique est formé d'unités cubiques (J.-F. Mercier et G. W. Slater, en rédaction). Dans le présent ouvrage, nous avons établi le formalisme requis pour le traitement de cas où l'analyte peut coller aux fibres du gel pour une période de temps finie. Notez ici que notre approche ne se limite certainement pas au modèle des puits pour la représentation des interactions attractives. En effet, nous pourrions également étudier d'autres types de potentiels attractifs comme le modèle des barrières, ainsi que des systèmes où le fait de toucher à deux sites collants simultanément n'augmenterait pas l'effet attractif net et où les obstacles ne sont pas tous collants. Il a également été démontré précédemment que le modèle Guo-Mercier-Slater peut tout aussi s'appliquer aux molécules chirales^[48]. J. Boileau, un étudiant à la maîtrise dans notre groupe, étudie présentement les analytes flexibles (par exemple, des oligomères), la dynamique des temps courts et la séparation électrophorétique à champ élevé (régime où la relation Nernst-Einstein n'est pas valide et où la mobilité doit donc être calculée séparément). La limite du continuum (lorsque le pas du réseau est infiniment petit par rapport à la grosseur de la particule) et l'effet des obstacles sur les lignes de champ sont définitivement d'autres aspects du modèle qui devront être étudiés.

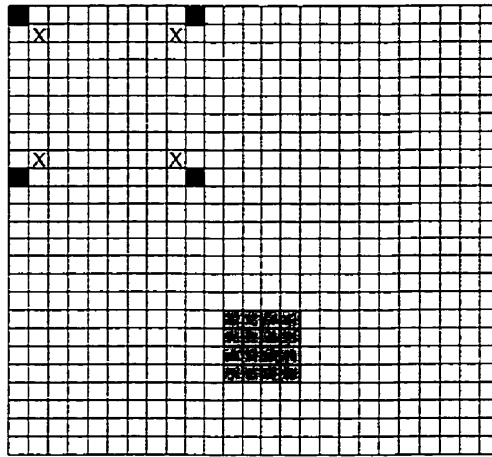


FIG. 3.16 – Notre gel à empreintes moléculaires. Le réseau primitif est de taille $L = 25$ et la concentration est $C = \frac{4}{625} = 0.64\%$. Les sites dénotés par un "X" sont attractifs. L'analyte est représenté en gris et les conditions frontières périodiques sont appliquées dans les quatre directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$.

Ceci va essentiellement compléter le développement du modèle microscopique et exact de tamisage d'Ogston.

3.4.1 Exemple d'application : électrophorèse d'affinité

Afin d'illustrer l'impact que peut avoir un potentiel attractif sur la séparation de masse, un exemple bidimensionnel très simple d'empreintes moléculaires est présenté ici. La figure 3.16 montre le système où les obstacles forment les coins d'un carré de dimension $Z = 10$, au sein d'un réseau de taille $L = 25$ auquel sont imposées des conditions frontières périodiques dans les quatre directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$. Notez que la valeur de la concentration $C = \frac{4}{625} = 0.64\%$ est réaliste. Les quatre sites diagonalement adjacents aux obstacles (dénotés par un "X" dans la figure 3.16) sont attractifs. Les effets combinés de la géométrie de l'empreinte et du potentiel attractif peuvent être déduit par intuition : Lorsque $R > Z - 2$, les particules ne peuvent pénétrer le piège et la valeur du taux de transition W n'aura alors aucun impact sur la mobilité. Par contre, les particules de tailles $R \leq Z - 2$ peuvent quant à elles passer à l'intérieur du piège et par conséquent être ralenties par les sites attractifs. En fait, les analytes plus grands (mais tout de même de taille $R \leq Z - 2$) vont être retardés plus efficacement par notre empreinte moléculaire (parce qu'ils ont un périmètre supérieur). Dans l'éventualité où $R = Z - 2$, la mobilité va chuter de façon encore plus prononcée puisqu'une telle particule va toujours se coller

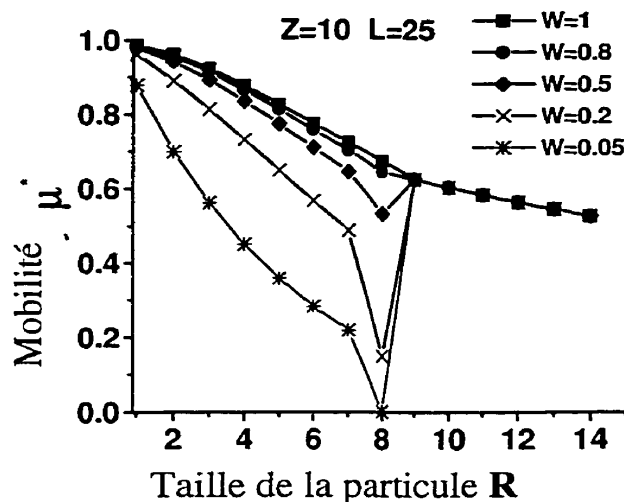


FIG. 3.17 – Mobilité vs taille moléculaire R à différentes valeurs du taux de transition (W) pour le système bidimensionnel à empreintes moléculaires de concentration $C = 0.0064$ défini à la figure 3.16.

à 2 (et même 4!) obstacles à l'intérieur du piège.

Les valeurs des coefficients f_i dans ce système dépendent de la taille de la particule R et de la taille de l'empreinte Z . Pour $R > Z - 2$, nous avons $f_i = \delta_{i0}$. Lorsque R atteint la taille critique de $Z - 2$, $f_0 = \frac{L^2 - 4R^2 - 4R + 3}{L^2 - 4R^2}$, $f_1 = f_3 = 0$, $f_2 = \frac{4R - 4}{L^2 - 4R^2}$ et $f_4 = \frac{1}{L^2 - 4R^2}$. Finalement, pour les tailles $R < Z - 2$, nous avons $f_0 = \frac{L^2 - 4R^2 - 8R + 4}{L^2 - 4R^2}$, $f_1 = \frac{8R - 4}{L^2 - 4R^2}$ et $f_2 = f_3 = f_4 = 0$. La contribution stérique à la mobilité μ_S^* peut être calculée exactement pour chaque valeur de la taille de la particule R . Le graphe de la mobilité μ^* en fonction de la taille de l'analyte R est présenté à la figure 3.17 pour différentes valeurs de W . La résolution de masse est améliorée significativement par le potentiel attractif pour $R \leq Z - 2$. À la valeur critique $R = Z - 2 = 8$, la mobilité chute abruptement. Enfin pour $R > 8$, le taux de transition W n'affecte aucunement la mobilité. Tel que prévu, la courbe résultante est donc clairement non-monotone pour les valeurs de potentiel attractif élevées (petits W). Il est donc possible de conclure qu'un piège chiral bien conçu pourrait aisément séparer des analytes chiraux.

Chapitre 4

Déplacement électrophorétique de polymères en présence de puits de potentiel locaux

4.1 Introduction

Les méthodes traditionnelles d'électrophorèse ne permettent pas actuellement la séparation de très longues molécules d'ADN. En effet, la mobilité électrophorétique dépend peu de la taille moléculaire lorsque cette dernière excède une valeur de 30 kbp puisque dans ces circonstances, la molécule s'oriente fortement dans la direction du champ externe. La méthode courante la plus efficace pour effectuer la séparation des molécules de taille supérieure à 30 kbp est l'électrophorèse à champ pulsé dans un gel (ÉCPG)^[49], mais cette technique fort lente (durée de un à trois jours) s'avère inadéquate lorsque la taille des molécules est supérieure à environ $2 - 5\text{ Mbp}$ (i.e. l'ADN chromosomal). Cette technique parvient à "briser" l'alignement de la molécule en alternant l'angle d'orientation et la force du champ externe. Son échec est dû à une difficulté accrue de pénétration dans le gel pour les molécules de grande taille, ainsi qu'au piégeage moléculaire^[50-55]. La motivation première qui a guidé notre choix vers les systèmes décrits dans ce chapitre a donc été la modélisation et la caractérisation d'expériences récentes et innovatrices offrant des résultats démontrant ou indiquant la possibilité de séparation rapide de matériel génétique chromosomal sans l'utilisation de champs pulsés.

Depuis quelques années, l'évolution rapide de la microinstrumentation a fait passer le concept du "microlaboratoire" (i.e. "lab-on-a-chip") du domaine de la science-fiction à

un appareil bien réel au marché florissant^[56–58]. Un premier modèle numérique de canalisation entropique avait précédemment démontré la forte capacité de tamisage purement entropique des réseaux microfabriqués^[59]. La topologie "sur mesure" de ces réseaux artificiels constitue donc un atout majeur par rapport aux gels chimiques traditionnels pour la séparation d'ADN extra-long. L'utilisation de réseaux microfabriqués comme médium d'électrophorèse dans les puces microfluidiques offre plusieurs avantages additionnels : d'abord, à cause de leur petite taille, les réactions chimiques et processus physiques s'y produisent plus rapidement et avec une quantité moindre de produits chimiques très coûteux. Ensuite, la dynamique des molécules d'ADN est naturellement plus complexe dans les gels aléatoires que dans les réseaux microfabriqués à architecture contrôlée (souvent parfaitement périodique) : le déplacement dans ces réseaux s'effectue donc de façon beaucoup plus uniforme, ce qui résulte en une réduction de la dispersion et conséquemment en une amélioration de la résolution. Les usages possibles du microlaboratoire comptent, entre autres, le triage de cellules, la séparation de protéines et la détection d'armes biologiques. Mais l'intérêt général se porte massivement sur les microréseaux qui peuvent être utilisés pour le séquençage (par exemple pour des buts diagnostiques) et la cartographie de l'ADN^[60,61] ainsi que pour la recherche de nouveaux médicaments. Le but ultime de l'opération serait la comparaison simultanée du niveau d'expression de milliers de gènes dans des cellules normales, malades ou manipulées génétiquement.

Un système microfabriqué intéressant est celui de Han *et al.*^[60,62] où des molécules d'ADN extra-longues subissent piégeages et relâchements entropiques successifs dans une canalisation de taille radiale inférieure à $1\mu m$. Le travail de Han *et al.* fournit une caractérisation fondamentale du déplacement de longs polymères dans un canal artificiel à pièges entropiques, et démontre qu'un système de ce type peut être utilisé afin de séparer de longs polyélectrolytes. Comme les dimensions du canal sont bien connues, les résultats obtenus dans ce système microfabriqué devraient être relativement faciles à reproduire par simulations numériques comparativement aux résultats obtenus pour un système dans un gel où les paramètres sont mal connus et où la topologie varie fortement à petite échelle et même d'expérience en expérience.

Une autre technique fort prometteuse pour la séparation de matériel génétique extra-long a récemment été découverte. En effet, il a été démontré qu'il est possible de séparer les chromosomes de *S. pombe* ($3.5Mbp$, $4.6Mbp$ et $5.5Mbp$) et l'ADN T4 ($166kbp$) en utilisant l'électrophorèse en capillaire à champ constant dans une solution très concentrée et enchevêtrée de polyacrylamide linéaire^[63]. Il est en fait étonnant que cette découverte n'ait pas été faite précédemment. Les résultats expérimentaux de cette équipe démontrent

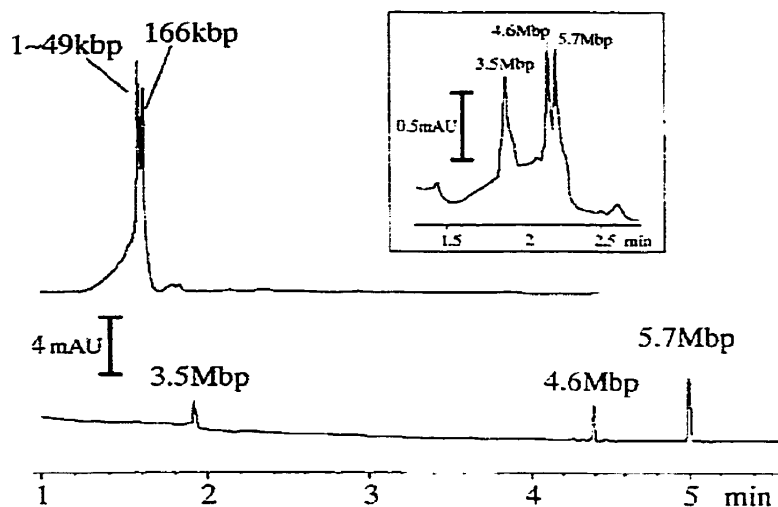


FIG. 4.1 – Séparation électrophorétique de chromosomes *S. pombe*. L'électrophérogramme du bas représente la séparation dans le régime de migration en "I" ($C = 0.1$). L'encadré est l'électrophérogramme correspondant pour le régime de migration en "U" ($C = 0.01$).

clairement l'existence de deux régimes de migration : la migration en conformation "U" (consulter les références [64] et [65]) et la migration en conformation "I". Le régime qui sera emprunté par l'ADN lors de l'expérience dépend de la concentration de la solution et non de l'intensité du champ électrique. Ueda *et al.* ont observé que la transition entre le régime en "U" (concentrations plus faibles) et le régime en "I" (concentrations plus élevées) se produit à une concentration de polyacrylamide $C \approx 5\%$ pour l'ADN T4. Notez que ces deux types de migrations ne sont empruntés par le polymère qu'au delà de la concentration critique d'emmêlement $C^* \approx 0.7\%$.

L'électrophorèse sous le régime de migration en "I" s'est démarquée comme étant une bonne candidate pour la séparation d'échantillons d'ADN extra-long comportant d'assez grandes différences de taille. La figure 4.1 illustre que les chromosomes *S. pombe* ont été séparés sous les 2 régimes de migration en un temps similaire (environ 5 minutes, comparativement à 1–3 jours par méthode traditionnelle en champ pulsé), mais avec une résolution nettement supérieure sous le régime de migration en "I"^[63]. Les expériences menées par Ueda *et al.* démontrent aussi que l'utilisation de champs électriques élevés produit une résolution accrue. Jusqu'ici, aucune étude théorique ou numérique n'avait prédit la séparation de matériel génétique extra-long sous ces conditions extrêmes.

Les sections qui vont suivre présentent une étude en trois parties du canal entropique

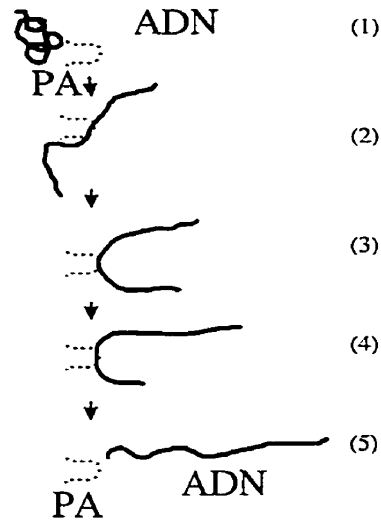


FIG. 4.2 – Représentation schématique de l'évolution de l'interaction entre les chaînes de polyacrylamide (PA) et la chaîne d'ADN pour le régime de migration en "U".

de Han *et al.*^[60] ainsi que du régime de migration en "I" de Ueda *et al.*^[63]. Nous allons également voir qu'un rapprochement peut être fait entre un de nos modèles numériques et l'électrophorèse d'ADN sur une surface plane attractive ^[66], une autre technologie émergente. Dans les sous-sections 4.1.1 et 4.1.2, nous allons d'abord présenter et comparer les caractéristiques principales des deux régimes de migration (en "U" et en "I") observés par Ueda *et al.*^[63].

4.1.1 Le régime de migration en "U"

La figure 4.2 schématise les diverses étapes cycliques du régime de migration en "U". Le cycle peut être décomposé en cinq parties : (1) l'ADN se meut dans une conformation compacte, qui peut être partiellement linéaire, (2) la chaîne commence à se replier (formation du "crochet") suite à une collision localisée avec des fibres, (3) la forme en "U" se développe graduellement, (4) un des "bras" de la chaîne (le plus long) tire le reste de la chaîne et la forme "U" devient un "J", (5) l'ADN relâche les fibres et s'éloigne en conformation "I" mais relaxe vers une conformation en pelote statistique (ce qui nous ramène à (1)). Notons que si la relaxation n'est pas complète, le cycle recommencera en (1) avec une conformation un peu étirée.

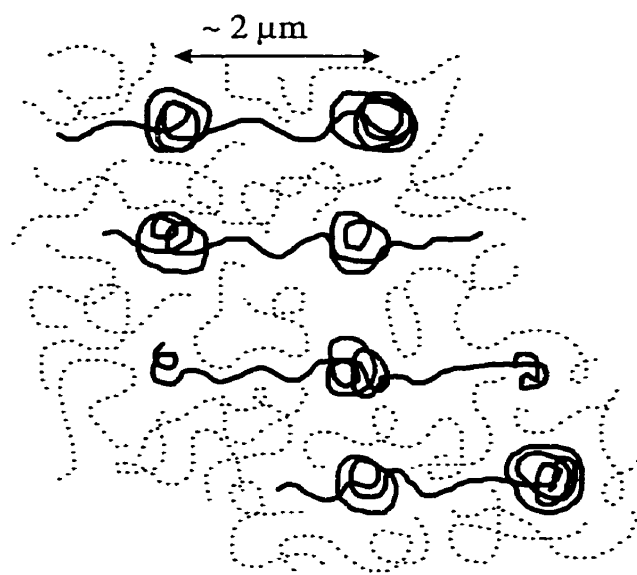


FIG. 4.3 – Schéma représentant l'évolution dans le régime en "I" de régions à haute densité de segments d'ADN.

Ce mouvement est répété car les bouts de la molécule d'ADN ont tendance à se déplacer plus rapidement que la région centrale. Notez que pour les courts laps de temps où le polyélectrolyte occupe (parfois) une conformation linéaire, les régions où la densité de segments est élevée se déplaceront en suivant le mouvement de translation de la chaîne entière et auront tendance à s'affaisser (i.e. la chaîne va relaxer vers une conformation de type pelote statistique). Nous verrons qu'il en est bien autrement dans le régime de migration en "I".

4.1.2 Le régime de migration en "I"

Le régime de migration en "I" est monotone : les extrémités avant et arrière de la chaîne demeurent toujours les mêmes. De même, comme il est illustré dans la figure 4.3, les régions à haute densité de segments sont stationnaires et ne suivent pas le mouvement de translation du polymère. Cette caractéristique appuie l'hypothèse selon laquelle (à de telles concentrations) les fibres de polyacrylamide sont fortement enchevêtrées. La figure 4.3 schématise trois régions à forte densité de segments lors du déplacement en "I" du polymère. Les fibres de polyacrylamide situées autour de l'ADN ne se déplacent

probablement pas puisqu'elles forment un tissu compact. Un objet plus grand que la taille des pores (comme c'est le cas des régions à haute densité de segments d'ADN) ne peut donc pas circuler.

Ueda *et al.* fournissent des photographies de molécules d'ADN T4 évoluant dans le régime de migration en "I" où l'on peut voir clairement une moyenne d'environ 10 noeuds (i.e., régions denses ou agrégats d'ADN) par chaîne de longueur moyenne (en "I") approximativement égale à $14 \mu m$. La longueur de contour naturelle de l'ADN T4 étant d'environ $55 \mu m$ ^[63], il y aurait donc approximativement $41 \mu m$ d'ADN T4 distribué dans la totalité des 10 noeuds. Ainsi, nous avons approximativement $4.1 \mu m$ et $1.4 \mu m$ de matériel génétique présent à l'intérieur et entre chacune de ces macropores, respectivement. La longueur de persistance de l'ADN à double hélice est $p \approx 0.06 \mu m$ et, comme nous le verrons bientôt celle-ci correspondra approximativement à deux monomères computationnels consécutifs. Le nombre de monomères computationnels contenus dans les macropores et dans les sections constrictives des simulations Monte Carlo devraient donc se rapprocher de $2 * \left(\frac{4.1}{0.06}\right) = 136$ et $2 * \left(\frac{1.4}{0.06}\right) = 46$, respectivement. Nous avons construit notre modèle numérique en utilisant ces nombres comme guide.

Notez que les régions denses en ADN semblent être réparties de façon assez périodique dans le gel. Le mécanisme complexe gouvernant la création de ces régions denses implique certainement un grand nombre de facteurs. Dans le présent chapitre, nous allons tenter de reproduire numériquement les résultats expérimentaux en postulant l'existence de ces régions dès le départ, sans toutefois nous attarder à développer un modèle microscopique auto-consistant de la migration en "I" et de la formation spontanée des régions denses.

4.2 Simulations Monte-Carlo

L'approche Monte Carlo consiste à représenter la solution d'un problème comme un paramètre d'un ensemble hypothétique. Une liste de nombres aléatoires permet alors d'établir un échantillon de cet ensemble duquel on peut extraire une estimée statistique du paramètre. Les méthodes Monte Carlo peuvent être catégorisées selon le critère suivant : certaines d'entre elles permettent de mesurer des propriétés dynamiques et statiques d'un système (algorithmes dynamiques), alors que d'autres ne produisent de l'information que sur les propriétés statiques (algorithmes statiques ; par exemple, l'algorithme de pivot pour étudier les conformations d'une macromolécule^[67-74]). Dans notre cas, pour qu'un algorithme dynamique soit considéré comme valide, il est impondérable qu'il reproduise au moins la dynamique de Rouse pour un polymère libre à l'équilibre thermodynamique

(lorsque les interactions hydrodynamiques sont négligées). Le modèle de Rouse^[75] décrit la dynamique d'un polymère par un mouvement Brownien de monomères connectés les uns aux autres par un potentiel harmonique (un ressort). Un autre critère fondamental est l'ergodicité de l'algorithme : il ne doit pas exister de conformations acceptables (respectant les critères d'exclusion de volume et de croisement des liens) ne pouvant être (éventuellement) adoptées par la chaîne lorsqu'elle débute dans une conformation aléatoire.

Nous allons utiliser l'algorithme dynamique Monte Carlo de fluctuations des liens ("Bond Fluctuation Model") au sein de systèmes bidimensionnels pour les trois systèmes étudiés dans les sections 4.3, 4.4 et 4.5. Puisque les systèmes expérimentaux de Ueda *et al.* et de Han *et al.* n'ont pas été précédemment le sujet d'études numériques (ni théoriques, d'ailleurs), nous avons tenté de reproduire les aspects qualitatifs de leur dynamique à l'aide de modèles numériques fortement simplifiés. De cette façon, il est plus aisé de découvrir quelles sont les composantes spécifiques qui produisent les résultats de séparation escomptés. L'utilisation de réseaux bidimensionnels nous a donc apparu être un choix logique à ce stade-ci de notre recherche.

4.2.1 L'algorithme de fluctuation des liens ("Bond Fluctuation Model")

L'algorithme de fluctuation des liens (AFL)^[76] décrit efficacement la migration d'un polymère de N "monomères" en l'absence d'interactions hydrodynamiques. Cet algorithme permet le mouvement de monomères individuels et reproduit la dynamique de Rouse d'un polymère pour toutes les dimensions spatiales. Il possède plusieurs avantages par rapport à d'autres modèles Monte Carlo : d'abord, les polymères sont placés sur un réseau, ce qui en fait un algorithme très rapide et efficace pour les simulations numériques. Ensuite, il permet le calcul des propriétés dynamiques de polymères à structure tentaculaire (par exemple : le caoutchouc ou des polymères étoilés). Finalement, l'AFL est ergodique^[76].

Un polymère constitué de N monomères est positionné sur un réseau de constante $a = 1$. Chaque monomère occupe $2d$ sites formant les contours d'une cellule unité sur le réseau. Pour une marche aléatoire sans chevauchement, chaque site ne peut être occupé que par le coin d'un seul monomère. Ce critère d'exclusion de volume génère effectivement une force répulsive stérique entre les monomères. Dans la discussion qui va suivre, nous allons nous limiter à la description de l'AFL de dimension spatiale $d = 2$, puisqu'il s'agit

du système qui sera utilisé dans les sections 4.3, 4.4 et 4.5. La généralisation de cet algorithme pour $d=3$ est évidente : le monomère occupe 8 sites du réseau (une unité³ de volume) au lieu de 4 et les règles décrites au paragraphe suivant sont modifiées en conséquence.

Le mouvement de la chaîne consiste à choisir aléatoirement un des N monomères, et à tenter un saut sur un des sites avoisinants les plus rapprochés, suivant l'une des 4 directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$ du réseau. La longueur des liens (l) reliant les monomères ne doit pas excéder $l = \sqrt{13}$, condition nécessaire et suffisante pour éviter le croisement des liens lorsque $d = 2$ (ce critère doit être vérifié à chaque tentative de saut). Si la tentative de saut ne produit pas un lien de longueur $l > \sqrt{13}$ et qu'il répond au critère d'exclusion de volume, elle sera acceptée. Autrement, un autre monomère est choisi aléatoirement, et ainsi de suite... La figure 4.4 démontre les mouvements typiques permis en deux dimensions pour un objet à structure tentaculaire. Il est important de noter que le point de réticulation peut également se mouvoir. En effet, pour $d=2$, il est possible de modéliser des objets possédant jusqu'à 8 tentacules connectées en un même point. Les longueurs de liens minimale et maximale entre deux monomères consécutifs dans un système à deux dimensions sont de $l = 2$ et $l = \sqrt{13}$, respectivement. Les autres longueurs permises sont $l = \{\sqrt{5}, \sqrt{8}, 3, \sqrt{10}\}$. Toutes ces possibilités sont schématisées dans la figure 4.4 et totalisent 36 possibilités pour le vecteur qui joint deux monomères consécutifs, un nombre raisonnable pour une approximation efficace de la limite du continuum.

L'unité de temps caractéristique des simulations Monte Carlo est définie comme un "Saut Monte Carlo" (SMC), laps de temps pendant lequel tous les monomères tentent (avec ou sans succès) en moyenne un saut. Nos simulations débutent avec une conformation aléatoire, respectant le principe d'exclusion et le critère restrictif sur la longueur des liens. Cette conformation est obtenue à partir de l'évolution (à champ nul $\varepsilon = 0$) d'un polymère linéaire pour une durée de réchauffement de N^3 SMC. Le temps de réchauffement du polymère permet la relaxation des quantités nécessaires (par exemple, le vecteur bout-à-bout \vec{h} , ou l'énergie totale du système) vers leurs valeurs à l'équilibre.

L'AFL est un algorithme efficace dans les limites qui nous intéressent. C'est une approche plutôt grossière qui ne prend certainement pas en considération tous les degrés de liberté microscopiques, mais dont l'efficacité à reproduire des résultats génériques n'est plus à questionner. En fait, l'AFL est un des outils les plus utilisés en ce moment en physique numérique des polymères et macromolécules.

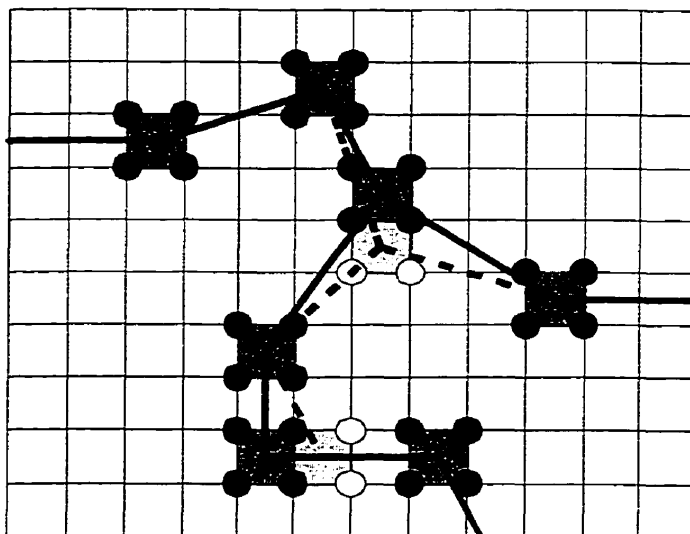


FIG. 4.4 – Mouvements typiques permis par l'AFL pour un objet à structure tentaculaire, sur un réseau bidimensionnel.

4.2.2 L'algorithme de fluctuation des liens et les potentiels externes

En général, l'évolution de l'énergie dans les phénomènes naturels obéit à la loi de Boltzmann. Cette loi indique que l'énergie G d'un système canonique à l'équilibre thermique est distribuée statistiquement entre une infinité de "niveaux" d'énergie en suivant la distribution de probabilités $Prob(G) \sim \exp(\frac{-G}{k_B T})$. La constante de Boltzmann (k_B) est une constante naturelle reliant la température à l'énergie. Lorsque la température d'un système est basse, il existe donc une probabilité non-nulle (bien que très faible) que ce système soit dans un état de haute énergie. Parallèlement, il existe donc une chance non-nulle qu'un système s'extirpe d'un minimum d'énergie local pour tenter de trouver un minimum global encore plus bas.

Une approche numérique permettant de traiter des problèmes obéissant à la loi de Boltzmann est la méthode de "Métropolis"^[77]. À mesure que le système évolue durant la simulation, l'échantillonnage des probabilités devrait correspondre fidèlement à la distribution de probabilités de Boltzmann. Voyons maintenant comment le critère de Métropolis est pris en considération au chapitre 4. Dans les sections 4.3, 4.4 et 4.5, le champ électrique réduit (ε) est toujours aligné dans la direction de l'axe des x positifs. Selon sa force, il aura donc pour effet de biaiser les sauts Monte Carlo (AFL) dans

cette direction. En pratique, les probabilités de sauter dans chacune des quatre directions cartésiennes ($\pm\hat{x}$, $\pm\hat{y}$) ne seront évaluées qu'une seule fois au début des simulations (puisque le champ est fixe et uniforme). Ces dernières obéissent au critère de Métropolis : la probabilité d'effectuer un saut dans la même direction que le champ (diminution de l'énergie) correspond à $Prob(\varepsilon) \equiv 1$ (où le champ réduit est donnée par $\varepsilon = \frac{qEa}{k_B T} > 0$, a étant l'unité de longueur du réseau, q la charge nette (en Coulombs) par monomère et E l'amplitude du champ électrique appliqué) et ces sauts sont donc automatiquement acceptés. La probabilité associée aux sauts allant à l'encontre du champ (augmentation d'énergie) $Prob(\varepsilon) = e^{-\varepsilon} < 1$ est quant à elle comparée à un nombre aléatoire entre 0 et 1 généré à chacune de ces tentatives. Les sauts transverses ne changeant en rien l'énergie d'un monomère, ils sont acceptés à tout coup.

L'effet des zones de différentes profondeurs d'énergie potentielle sur les probabilités de saut est ensuite facilement pris en considération. Une probabilité de sauter prenant en considération la variation d'énergie totale ΔG (qui tient compte du champ et de la variation d'énergie potentielle associée au saut en question) sera calculée, toujours en obéissant à la statistique de Métropolis. Par exemple, la probabilité d'effectuer un déplacement en direction du champ impliquant une ascension d'énergie potentielle sera donnée par $Prob(\Delta G) = Min(1, e^{\Delta G}) = Min(1, e^{\varepsilon - \frac{U}{k_B T}})$ où U est l'ascension énergétique associée à ce déplacement. L'AFL va ensuite vérifier la longueur des liens lorsqu'on étudie un polymère.

4.3 Le tunnel entropique à alternance de pores et de constriction

Le premier système du présent chapitre a été développé dans le but de reproduire grossièrement la séparation obtenue dans le régime de migration en "I" observé par Ueda *et al.* Le piégeage entropique est reconnu comme étant l'un des régimes dynamiques observés lors de l'électrophorèse dans un gel^[78]. De façon générale, les effets entropiques prennent de l'importance lorsque le rayon de gyration (R_g) de la chaîne est d'une taille comparable à la dimension des pores. Ici, toutefois, il semble raisonnable d'émettre l'hypothèse selon laquelle le régime de migration en "I" survient en présence d'effets entropiques. En effet, on voit que le polymère se fraie un chemin plus ou moins linéaire (évoluant grosso-modo dans la direction du champ ε) à travers le réseau dense de fibres

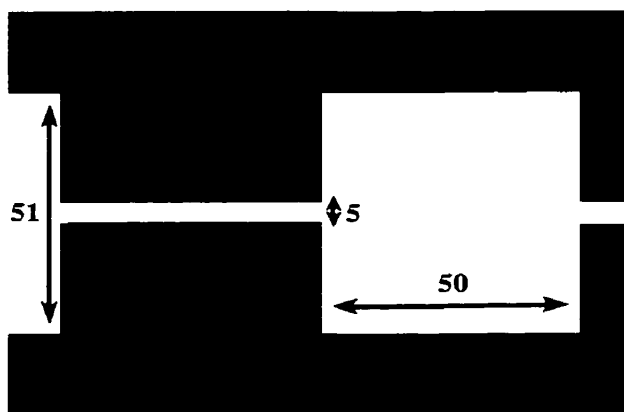


FIG. 4.5 – Tunnel à pores carrés. La hauteur du pore est impaire pour conserver la symétrie de part et d'autre de l'axe des x .

jusqu'à ce qu'il trouve un endroit où la structure des fibres est moins résistante. Les segments d'ADN s'accumulent en cet endroit et adoptent une structure plus désordonnée, ce qui résulte en une augmentation locale de l'entropie de la chaîne. Dans le cas qui nous intéresse, la taille de cette "macropore" est largement insuffisante pour l'insertion complète de la chaîne (voir figure 4.3) ; donc à mesure que celle-ci continue son évolution, les monomères qui le peuvent entrent à leur tour dans cette brèche. Ces effets entropiques locaux seront modélisés à l'aide du système décrit à la section suivante. Bien entendu, on s'attend à ce que ces effets soient négligeables dans la limite asymptotique des tailles moléculaires infinies, mais ce qui nous intéresse est la situation expérimentale réelle étudiée par Ueda *et al.*^[63] où entre 1 et 10 macropores sont occupés.

4.3.1 Le système

Le système que nous allons étudier dans cette section représente la migration en "I" par l'évolution d'un polymère dans un tunnel entropique fixe. Il s'agit plus précisément d'une canalisation où des constrictions et des pores (de longueurs égales) alternent périodiquement, et où la largeur des parties constrictives (hauteur du tunnel h) est fixée à $h = 5$, valeur ne permettant pas le repliement de la chaîne (AFL) sur elle-même.

Le rayon de gyration (R_g) d'un polymère est donné par

$$R_g^2 \equiv \frac{1}{N^2} \sum_{n < m}^N \langle (\vec{R}_n - \vec{R}_m)^2 \rangle \quad (4.1)$$

où \vec{R}_i denote la position du monomère i ($i = 1, 2, \dots, N$). Le rayon de gyration correspond

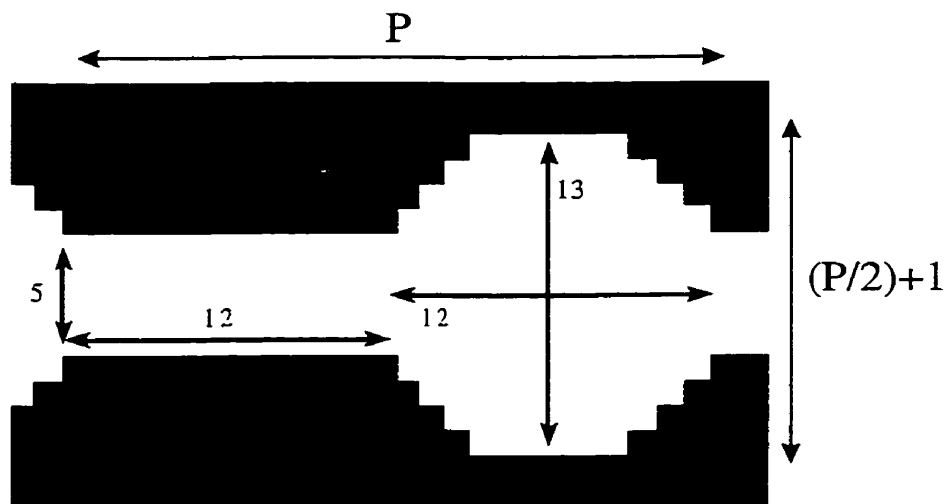


FIG. 4.6 – Modèle du tunnel à pores-constrictions utilisé à la section 4.3.

donc à la déviation standard de la distribution de masse autour du centre de masse de la macromolécule. Dans le cas de notre chaîne AFL libre dans un système bidimensionnel à volume exclus, le rayon de gyration est donné par^[79] $R_g^2 \approx 0.95 \times (N - 1)^{2\nu}$, où $\nu = \frac{3}{4}$ est l'exposant de Flory. Pour nos 136 monomères dans la macropore (voir la section 4.1.2), nous avons donc $R_g \approx 38.6$. La représentation idéale des conditions expérimentales serait donc constituée d'un polymère de $N \approx 10(136) + 10(46) = 1820$ monomères (voir la section 4.1.2) se déplaçant dans un tunnel où alternent dix pores de dimension $L(\text{longueur}) \times H(\text{hauteur}) \approx 80 \times 80$ et dix sections constrictives de longueur $tun \approx 80$. Une taille $N = 1820$ est malheureusement trop élevée et produirait des simulations de très longue durée. Nous allons donc plutôt réduire la taille maximale du polymère et ajuster les dimensions du tunnel en conséquence. De plus, la dynamique de chaînes plus courtes va aussi être explorée, ce qui va nous permettre d'étudier deux régimes différents : les chaînes courtes dont le rayon de gyration sera comparable au rayon du pore (régime fortement entropique ignoré par Ueda *et al.*^[63], mais d'un grand intérêt théorique) et les longues chaînes, distribuées dans plusieurs pores simultanément.

La forme des pores dans le tunnel constitue également un aspect important de la modélisation du système. Par exemple, un "lac" de forme carrée (voir la figure 4.5) aurait pour effet de ralentir artificiellement l'évolution de la chaîne. Dans un tel cas, le temps requis pour que le bout de la chaîne découvre l'entrée de la section constrictive suivante serait très long. Afin de minimiser cet artéfact, nous allons simplement choisir la forme des pores de façon à "adoucir" la pente des parois en formant un entonnoir. Notez

qu'une autre alternative serait d'introduire des lignes de champs courbées (un système de ce genre est présentement étudié par F. Tessier, étudiant au doctorat dans notre groupe).

Le tunnel final comprend donc des escaliers de marches 1×1 descendant et ascendant sur les parois, à partir des embouchures (figure 4.6). L'escalier va guider le polymère vers la sortie : lorsqu'un monomère aura franchi une marche, il sera peu probable qu'il recule puisque le champ le poussera vers l'avant.

Les valeurs du champ électrique pour lesquelles Ueda *et al.* sont parvenus à séparer le matériel génétique (sous le régime de migration en I) sont $E_{T4} = 75 \text{ V/cm}$ pour l'ADN T4 et $E_{S.P.} = 400 \text{ V/cm}$ pour l'ADN *S. Pombe* [63]. Il s'agit là de champs expérimentaux très forts qui, pourtant, correspondent approximativement à un champ réduit computationnel ε de l'ordre de 0.1. Cette correspondance peut être vérifiée simplement par la définition du champ réduit :

$$\varepsilon = \frac{qEa}{k_B T}, \quad (4.2)$$

où a est l'unité de longueur du réseau, q est la charge nette (en Coulombs) par monomère, E est l'amplitude du champ électrique appliqué, k_B est la constante de Boltzmann et T est la température en Kelvin. La charge électrique d'un segment d'ADN à double hélice est une quantité toujours débattue. Nous allons choisir une charge $\frac{e}{10}$ (e =charge électronique) pour une double base d'ADN^[80,81], la longueur de ce segment étant de 0.34 nm . Il est donc possible de calculer la correspondance métrique de l'unité de longueur du réseau : la longueur de persistance de l'ADN ($p \approx 0.06 \mu\text{m}$) se compare approximativement à deux monomères computationnels. Comme la longueur moyenne (en unités du réseau a) d'un de ces monomères et de son lien respectif (AFL) est environ 2.8, nous obtenons que l'unité de longueur du réseau $a \approx \frac{p}{2 \times 2.8} \approx 0.01 \mu\text{m}$. Ensuite, la charge électrique d'un monomère de longueur $2.8 a \approx 0.03 \mu\text{m}$ est $q \approx \frac{e}{10} \left(\frac{0.03 \mu\text{m}}{0.34 \text{ nm}} \right) \approx 9 e$, soit le produit de la charge d'une double base d'ADN et du nombre de double base contenues dans un monomère computationnel. Pour une expérience à température ambiante ($T=300 \text{ K}$), le champ réduit utilisé par Ueda *et al.*[63] est donc

$$\varepsilon_{T4} = \frac{9 e \cdot 7500 \cdot 0.01 \times 10^{-6}}{1.38 \times 10^{-23} \cdot 300} \quad \varepsilon_{S. Pombe} = \frac{9 e \cdot 40000 \cdot 0.01 \times 10^{-6}}{1.38 \times 10^{-23} \cdot 300} \quad (4.3)$$

ou $\varepsilon_{T4} = 0.026$ pour l'ADN T4 et $\varepsilon_{S. Pombe} = 0.14$ pour l'ADN *S. Pombe*. Ces valeurs sont quelque peu élevées, mais restent d'un ordre de grandeur acceptable dans le cadre de l'AFL et du tunnel entropique. En effet, on peut imaginer que dans l'éventualité d'un champ trop élevé, des monomères puissent bloquer l'entrée de l'entonnoir et que leur recul

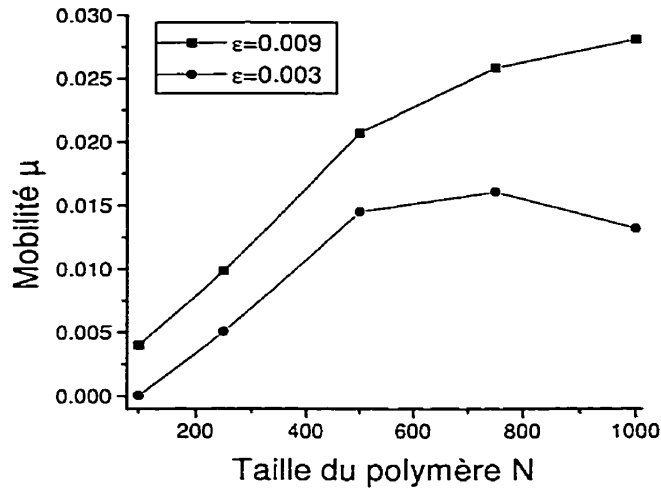


FIG. 4.7 – Mobilité en fonction de la taille du polymère dans un système de périodicité $P = 100$ (lacs 50×51) pour deux différentes valeurs du champ réduit ε .

soit empêché par le champ (cet effet est typique des artéfacts quelques fois engendrés par la discrétisation spatio-temporelle des méthodes Monte Carlo). Ce phénomène ne se produira pas de façon significative pour les valeurs qui seront assignées au champ lors de nos simulation (et la vitesse du polymère sera assez élevée pour engendrer des temps de calcul acceptables).

4.3.2 Résultats et discussion

La figure 4.7 montre le comportement de la mobilité électrophorétique¹ (μ) en fonction de la taille du polymère (N). Notez qu'à mesure que la taille de la chaîne augmente, les simulations requièrent une durée de plus en plus importante pour produire des résultats d'une fiabilité acceptable. L'incertitude liée à ces résultats est assez difficile à estimer puisqu'ils sont extraits d'une moyenne effectuée sur un ensemble de données évoluant avec le temps, et une corrélation entre les points rapprochés dans le temps est donc présente. Nous allons plutôt laisser les simulations évoluer un laps de temps suffisant pour que le calcul de la mobilité ($\mu = \frac{V}{\varepsilon}$, où V est la vitesse qui correspond à la pente du graphe de la position du centre de masse X_{cm} par rapport au temps t) soit visiblement

¹Dans le cadre du chapitre 4, l'unité associée à la mobilité μ est $\frac{a}{SMC}$, où a est le pas du réseau (la longueur des sauts) et SMC est l'unité de temps "saut Monte Carlo" tel que défini à la section 4.2.1. En effet, $\mu = \frac{V}{\varepsilon}$ où V est la vitesse (taux de déplacement de la particule, en unités $\frac{a}{SMC}$) et ε est le champ réduit (sans unités). Les sections 1.2 et 4.3.1 offrent une discussion plus détaillée de la mobilité et des unités fondamentales de mesure a et SMC .

très fiable. Une mobilité fiable sera obtenue d'un graphe X_{cm} vs t présentant une droite de pente très régulière (voir la figure 4.8 b²). Une simulation de trop courte durée formerait un tracé en "escaliers", démontrant clairement les passages saccadés d'un pore à l'autre (cas illustré à la figure 4.8 a).

Malgré le peu de points présents sur la figure 4.7, la mobilité montre une tendance très claire à augmenter avec la taille des chaînes. Il s'agit là d'une réaction opposée à celle qui est observée par Ueda *et al.*^[63], mais qui est en accord avec les résultats expérimentaux des vallées entropiques de Han *et al.*^[60]. Cependant, comme la topologie du tunnel est assez différente de celle du microdispositif de Han *et al.*, nous ne nous sommes pas attardés à comparer plus longuement ces deux systèmes. Ce résultat nous indique simplement que le régime de migration en "I" est trop complexe pour être reproduit par un simple tunnel entropique statique et bidimensionnel dans le cas où les effets de volume exclus sont considérés.

L'augmentation de la mobilité en fonction du degré de polymérisation peut être expliquée à partir de quelques déductions logiques. Il faut d'abord remarquer que plus la taille des chaînes est élevée (dans un système aux paramètres fixes), moins celle-ci sera sensible aux fluctuations entropiques (canaux-lacs). À mesure que $N \rightarrow \infty$, les structures deviennent négligeables et la mobilité doit tendre vers une valeur constante comme dans le cas d'un tube lisse. Par contre, lorsque $N \rightarrow 0$ nous avons un trappage parfait et la mobilité $\mu \rightarrow 0$ (nous ne considérons pas ici les chaînes extrêmement courtes $N \approx 1$ ni les champs forts qui annulent entièrement les effets entropiques). La mobilité aura donc tendance à augmenter avec la taille moléculaire. Nos résultats numériques indiquent que la dynamique interne des chaînes de taille finie dans ce tube n'altère en rien ces conclusions.

Il est facile de visualiser un problème conceptuel avec notre modèle si l'on tente de représenter la migration en "I" : l'embouchure de chaque pore est étroite et ne peut laisser passer que les bouts de la chaîne. Dans le cas où d'autres monomères se retrouvent d'abord à cet endroit, ceux-ci ont la possibilité de former une pelote-bouchon qui se dispersera d'autant plus difficilement si le champ est relativement élevé. Dans le régime de migration en "I", la solution de polyacrylamide permet à la molécule de s'échapper des macropores plus librement. Il faut toujours se méfier de l'importance des effets de volume exclus dans les réseaux bidimensionnels, plus spécialement dans un système semblable au tunnel de la

²Dans le cadre du chapitre 4, l'unité associée au déplacement du centre de masse X_{cm} ainsi qu'aux diverses quantités exprimant des longueurs (par exemple, les composantes du vecteur bout-à-bout \vec{h} ou la périodicité P du dispositif) correspondent à l'unité du réseau (a) définie par le choix du réseau et de l'AFL (voir la section 4.3.1).

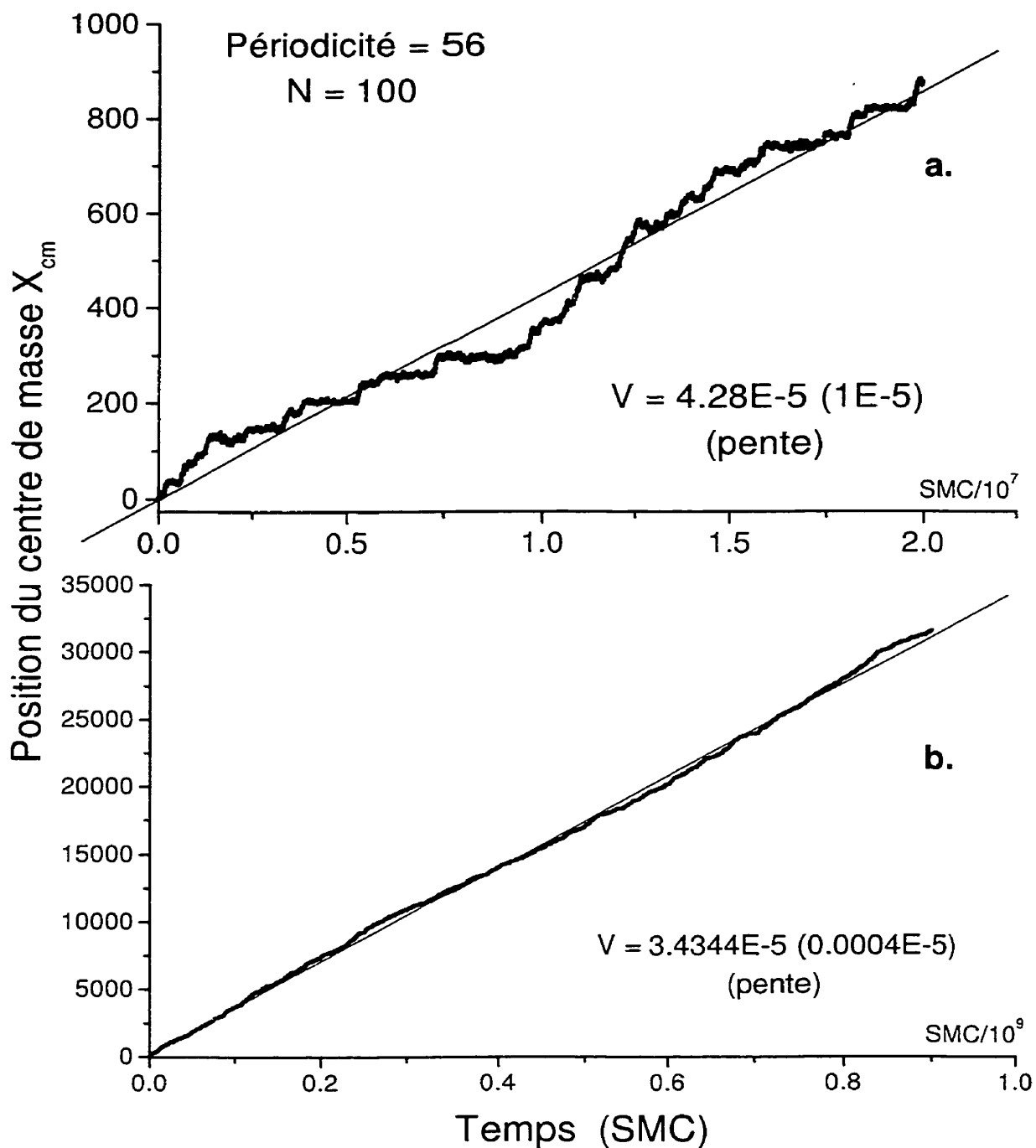


FIG. 4.8 – Évolution de la position du centre de masse avec le temps pour un polymère de taille $N = 100$ dans un tunnel de périodicité $P = 56$. La vitesse V correspond à la pente $\frac{\Delta X_{cm}}{\Delta t}$. Le tracé a. est d'une durée insuffisante pour en extraire une vitesse fiable. Une durée de temps 100 fois plus longue (b.) produit un résultat nettement plus fiable puisqu'à cette échelle, les plateaux sont invisibles et les risques d'observation d'un régime transitoire sont négligeables.

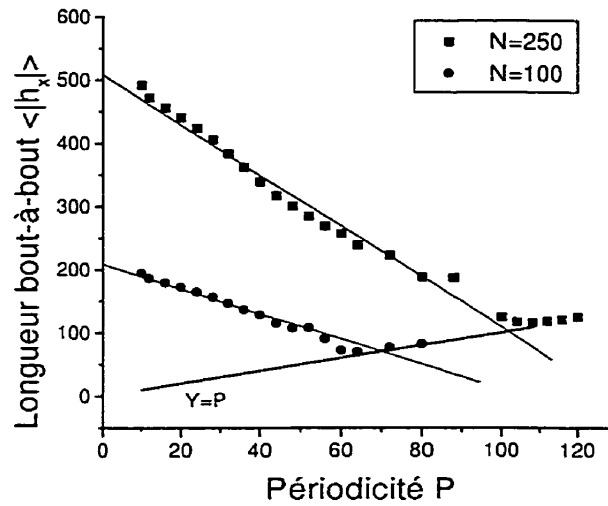


FIG. 4.9 – Longueur bout-à-bout du polymère (h , composante x) en fonction de la périodicité du tunnel (P) pour deux tailles de polymère. Le champ est $\varepsilon = 0.003$.

figure 4.6. Les sections constrictives pourraient bien-sûr être élargies suffisamment pour permettre l'infiltration d'une "hernie" (repliement de la chaîne), mais cela nous forcerait à augmenter N .

Dans l'éventualité où l'on abolirait le principe d'exclusion de volume dans notre tunnel entropique à alternance de pores-constrictions, le polymère s'écraserait à l'intérieur d'un seul pore même si le degré de polymérisation (N) est très grand car aucune force stérique ne s'oppose à son effondrement. Une façon de contourner cet aspect est de produire une force artificielle fantôme agissant sur les bouts de la chaîne tel que prescrit par Doi et Edwards pour le modèle de reptation^[82]. Nous avons plutôt choisi une distribution périodique de puits de potentiel non-stériques pour la suite de notre étude de la migration en "I" (voir la section 4.4). Ce système bidimensionnel va permettre au polymère de s'échapper (et de pénétrer) les pores dans des directions variées, selon la force du champ ε .

Le graphe 4.9 montre simplement la projection en x du vecteur bout-à-bout \vec{h} en fonction de l'augmentation de la périodicité P du tunnel entropique pour deux tailles de polymères. L'augmentation de la périodicité du tunnel P est aussi représentée sur ce graphe. On peut distinguer une instabilité de $\langle |h_x| \rangle$ à mesure que l'on se rapproche de la condition $\langle |h_x| \rangle \approx P$, définissant une périodicité critique P_N^* . Cette instabilité est due à ce qu'on se rapproche dangereusement de la "transition de localisation" puisqu'à cet endroit, la chaîne se retrouve dans une conformation étirée entre deux pores seulement

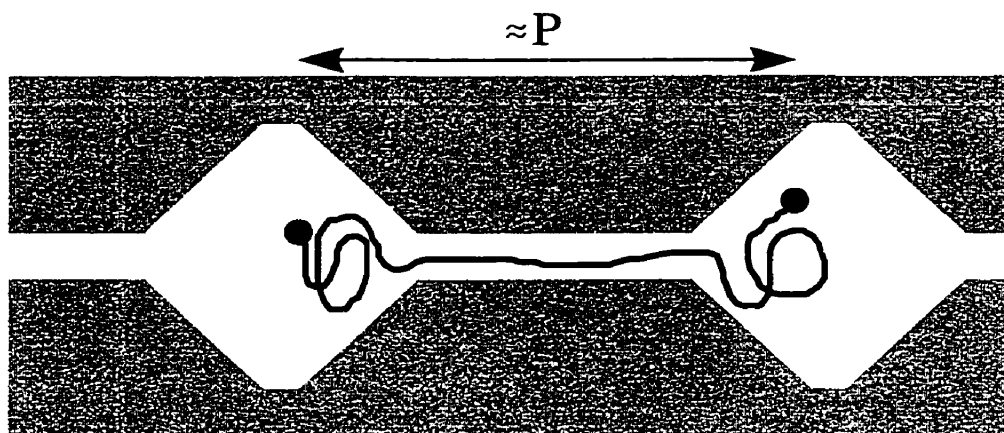


FIG. 4.10 – Conformation typique du polymère lors du régime $\langle |h_x| \rangle = P$ observé à la figure 4.9.

(voir la figure 4.10). La quantité $\langle |h_x| \rangle$ correspond alors directement à la périodicité P . Les périodicités critiques des polymères de taille $N = 250$ et $N = 100$ sont respectivement $P_{250}^* \approx 100$ et $P_{100}^* \approx 70$. Au-delà de cette limite, la molécule va subir un déplacement plus saccadé d'un pore à l'autre puisque la force entropique spatiale se fait alors beaucoup plus dominante. Évidemment, il existe en théorie une seconde périodicité critique liée à l'effondrement du polyelectrolyte dans un seul pore (autour de $\langle |h_x| \rangle \approx \frac{P}{2}$). Dans ce régime de migration, la chaîne passera la majorité du temps dans un seul pore et la moyenne temporelle de $\langle |h_x| \rangle$ devient alors indépendante de la périodicité P . Nous n'avons pas examiné cette situation.

Le graphe 4.11 fournit une mesure plus directe de la stabilité du système pour un polymère de taille $N = 250$. La différence $\langle h_x^2 \rangle - \langle |h_x| \rangle^2$ s'accroît à mesure que le système devient instable. Cette quantité explose donc lorsque l'on se rapproche de la condition critique $h_x \approx P^* \approx 100$, et retombe brutalement après la transition de localisation. La figure 4.12 montre $\langle |h_x| \rangle$ en fonction du temps pour un polymère de taille $N = 250$ dans les systèmes de périodicités $P = 28$ et $P = 80$. Cette image démontre clairement que la distribution des valeurs de $\langle |h_x| \rangle$ est beaucoup plus concentrée autour de la valeur moyenne pour le système de périodicité $P = 28$, tel que décrit précédemment. Il est également intéressant de noter que les valeurs de $\langle |h_x| \rangle$ pour le système de périodicité $P = 80$ oscillent plutôt entre deux pôles répartis de part et d'autre de la valeur moyenne. Naturellement, ces pôles représentent la chaîne alternant entre une configuration remplissant deux tunnels joignant trois lacs ($|h_x| \approx 2P \approx 160$) et une configuration emplissant

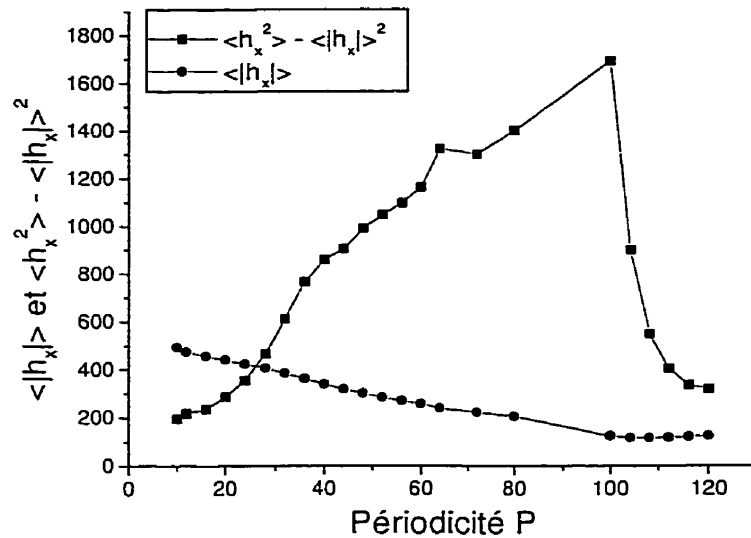


FIG. 4.11 – $\langle |h_x| \rangle$ et différence $\langle h_x^2 \rangle - \langle |h_x| \rangle^2$ en fonction de la périodicité du tunnel (P) pour un polymère de taille $N = 250$. Le champ est $\varepsilon = 0.003$.

trois tunnels reliant quatre lacs ($|h_x| \approx 3P \approx 240$).

La figure 4.13 montre finalement comment la mobilité diminue avec la périodicité P du tunnel. Il n'est pas étonnant d'y remarquer que la mobilité devient négligeable près de la périodicité critique P^* dans chaque cas.

4.4 Diffusion dans un système à deux dimensions avec une distribution périodique de puits de potentiel

Une distribution périodique de puits de potentiel sur une surface plane offre une approche différente à la représentation des macropores du système expérimental de Ueda *et al.*^[63]. Ce système bidimensionnel comporte en effet plusieurs avantages par rapport au tunnel entropique unidimensionnel et purement stérique de la section 4.3. D'abord, il offre une minimisation de l'importance des effets de volume exclu dans l'expression de la mobilité de la chaîne d'ADN puisque cette dernière n'est pas contrainte à transiter d'un puits à l'autre par ses bouts. Ensuite, les puits de potentiel permettent à la chaîne de s'échapper dans une direction plus ou moins aléatoire, selon la force du champ électrique réduit ε . Finalement, la section d'une longue chaîne située entre deux puits consécutifs n'y sera pas obligatoirement parfaitement linéaire comme c'est impérativement le cas dans le tunnel à pores-constrictions que nous avons utilisé à la section 4.3 (à cause de la

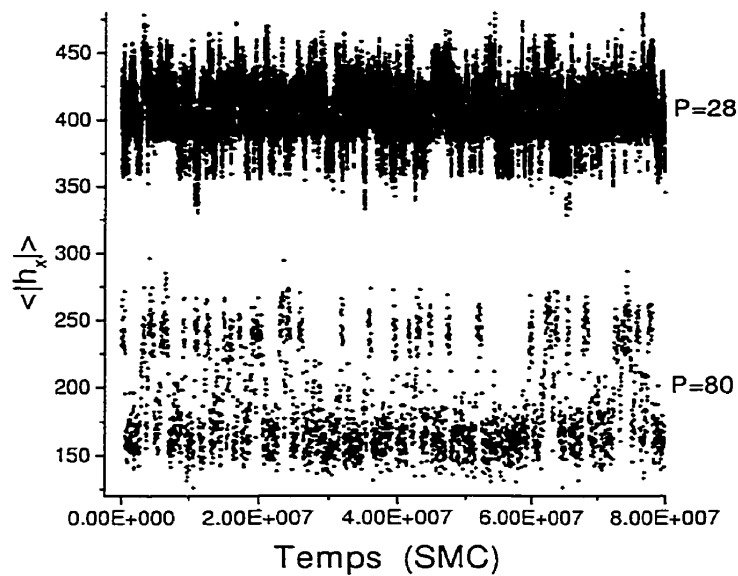


FIG. 4.12 – Évolution des valeurs $\langle |h_x| \rangle$ en fonction du temps pour les tunnels entropiques de périodicités $P = 28$ et $P = 80$. Le polymère est de taille $N = 250$ et le champ est $\varepsilon = 0.003$.

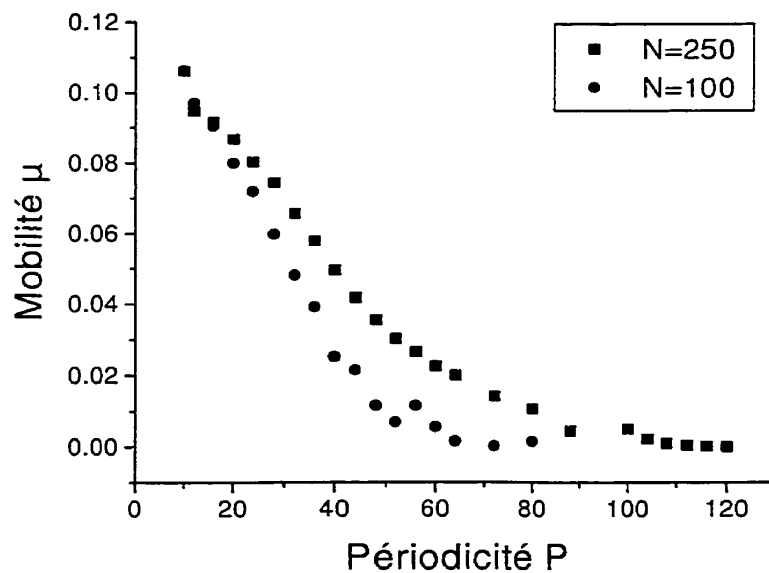


FIG. 4.13 – Mobilité en fonction de la périodicité du tunnel (P) pour deux tailles de polymère.

hauteur de la constriction $h = 5$). Les molécules d'ADN de Ueda *et al.*^[63] n'adoptent en effet pas toujours une conformation parfaitement linéaire.

Nous allons fixer la taille linéaire des puits de potentiel (carrés) à $w = 60$ de sorte que les plus petits polymères étudiés soient entropiquement à l'aise à l'intérieur des puits (approximativement $R_g \leq w$), alors que les polymères les plus longs couvrent plusieurs puits simultanément ($R_g \gg w$). De cette façon, nous allons produire des résultats pour deux régimes de migration tout à fait différents : d'abord pour une chaîne aisément insérée dans un pore dont le mouvement consiste à sauter d'un puits à l'autre, et ensuite pour une chaîne couvrant plusieurs pores simultanément et évoluant moins sporadiquement. Ce sont donc les effets combinés de la profondeur des puits (U) et l'intensité du champ externe (ε) qui contrôleront la migration de la molécule d'ADN.

Par ailleurs, il a récemment été démontré qu'il est possible de séparer des fragments d'ADN sur une surface adhérente en exploitant la friction de surface plutôt que les contraintes stériques^[66]. Une séparation du matériel génétique, de résolution comparable à la résolution obtenue en électrophorèse à champ pulsé dans un capillaire (qui utilise typiquement un champ excédant 100 V/cm), est alors obtenue avec un champ électrique relativement faible ($E < 5$ V/cm)^[66]. Comme l'électrophorèse d'ADN sur une surface ne présente pas de piégeage permanent pour les molécules d'ADN extra-long (contrairement au cas des gels), cette nouvelle méthode est très intéressante et pourrait effectivement représenter un progrès considérable pour la séparation de matériel génétique chromosomal. Notre système à distribution périodique de puits de potentiel va donc également fournir une investigation numérique préliminaire des propriétés statiques et dynamiques de polymères en contact avec une surface modérément attractive. On peut imaginer en effet les deux cas limites suivant : Premièrement, sur une surface peu attractive, la chaîne d'ADN va coller sur quelques sites de façon temporaire et continuer son évolution. Nous aurons dans ce cas une molécule peu adsorbée formant des hernies verticales. Deuxièmement, dans un système où l'attraction entre le polymère et la surface est très forte, la chaîne restera à proximité de la surface et évoluera par un processus se rapprochant possiblement de la reptation^[83]. Notre modèle représentera donc un cas intermédiaire où la molécule adhèrera fortement à la surface en quelques endroits, tout en offrant des zones libres pour le mouvement. La friction sera due aux changements brusques de potentiel.

Comme l'illustre la figure 4.14, nous avons fixé la taille de la cellule unité ($S \times S$) à $S = 120$ et celle des puits de potentiel ($w \times w$) à $w = \frac{S}{2} = 60$. Des conditions frontières périodiques sont introduites dans les quatre directions. La taille du plus petit polymère qui sera étudié est $N = 80$ ($R_g \cong 25.2$), et nous allons l'augmenter graduellement par

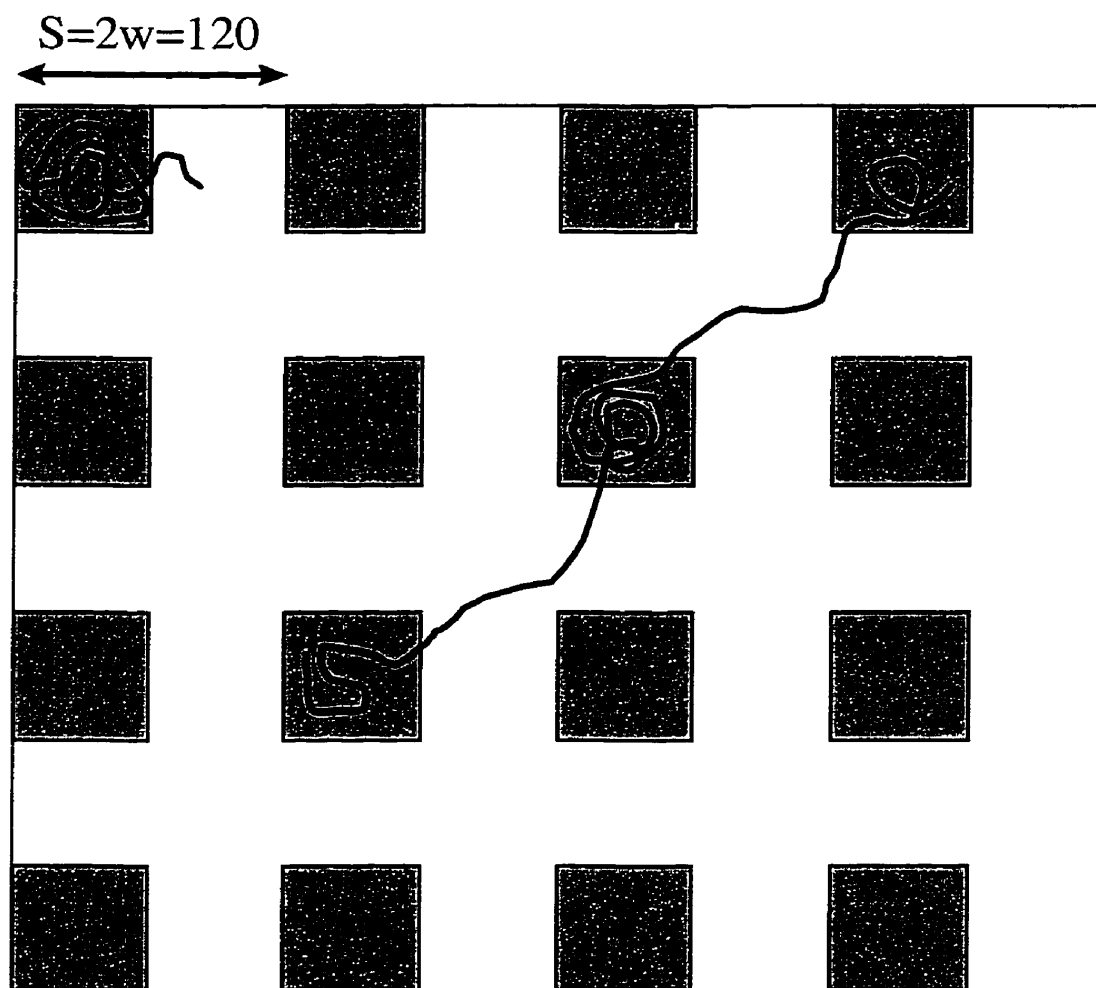


FIG. 4.14 – Le système à deux dimensions avec une distribution périodique de puits de potentiel. Les puits de potentiel carrés (en gris) ont une taille linéaire $w = 60$ et une profondeur énergétique U . La cellule unitaire est donc de taille $S = 2w = 120$, et des conditions frontières périodiques sont appliquées dans les quatre directions cartésiennes $(\pm\hat{x}, \pm\hat{y})$.

un facteur de deux, jusqu'à atteindre $N = 320$ (donc $N = 80, 160, 320$). Nous allons utiliser deux valeurs de champ réduit : $\varepsilon = 0.003$ et $\varepsilon = 0.01$. La profondeur des puits de potentiel sera variée sur plusieurs multiples du champ réduit ($U = 10 \varepsilon, 20 \varepsilon \dots$). Le cas $U < \varepsilon$ n'a que peu d'intérêt pratique et ne sera donc pas étudié.

4.4.1 Résultats et discussion

L'évolution temporelle d'un polymère de taille $N = 160$ dans un système où la profondeur des puits $U = 0.15$ est présentée à la figure 4.15. Il s'agit ici d'un potentiel relativement profond (voir la figure 4.16) : notez les nombreuses tentatives de la chaîne pour sortir du puits, sans succès malgré le grand intervalle de temps écoulé. La figure 4.16 montre la mobilité en fonction de la profondeur des puits de potentiel. On peut encore une fois clairement voir qu'aucun parallèle ne peut être fait entre ce système et la migration en "I" observée par Ueda *et al.*^[63], puisqu'ici encore la mobilité augmente avec la taille des molécules. Par contre, comme nous l'avons mentionné précédemment, ce modèle fournit une première ébauche numérique qui pourrait peut-être se comparer aux nouvelles techniques d'électrophorèse sur surfaces planes adsorbantes^[66]. Le graphe 4.16 démontre effectivement que l'ajout de zones attractives (puits de potentiels) fait passer la séparation de nulle (à $U = 0$) à excellente (pour $U \geq 0.10$ environ). Le travail de Rafailovich *et al.* (voir leur site web à l'adresse <http://polymer.matscieng.sunysb.edu/nuggets/5/>) produit malheureusement aussi une mobilité décroissante avec l'augmentation de la taille moléculaire sous leurs condition expérimentales, ce qui est encore un comportement opposé à celui que nous observons ici. La raison est la même qu'à la section précédente : les petits polymères subissent plus de trappage que les longs et la mobilité augmente naturellement avec N . Encore une fois, la dynamique des chaînes de taille finie qui occupent entre 1 et 10 pores ne contient visiblement pas d'éléments qui permettraient de renverser cette situation. Les systèmes de Ueda *et al.* et de Rafailovich *et al.* ne peuvent donc pas se réduire à de simples modèles à interactions localisées comme ceux que nous avons exploré aux sections 4.3 et 4.4. Ces modèles demeurent toutefois intéressants du point de vue fondamental et nous en avons fait une analyse plus poussée.

Dans le cadre de notre système, la seule limite qui semble s'imposer sur le choix de U est une réduction substantielle de la mobilité des polymères (cet aspect peut être vu pour le plus petit polymère à la figure 4.16). Comme nous recherchons toujours une minimisation de la durée de l'expérience, une mobilité trop faible serait un grand désavantage au niveau expérimental. Il s'agit donc plutôt de trouver un compromis entre la résolution de

Profondeur des puits $U = 0.15$
 Taille du polymère $N = 160$
 Champ $\varepsilon = 0.003$

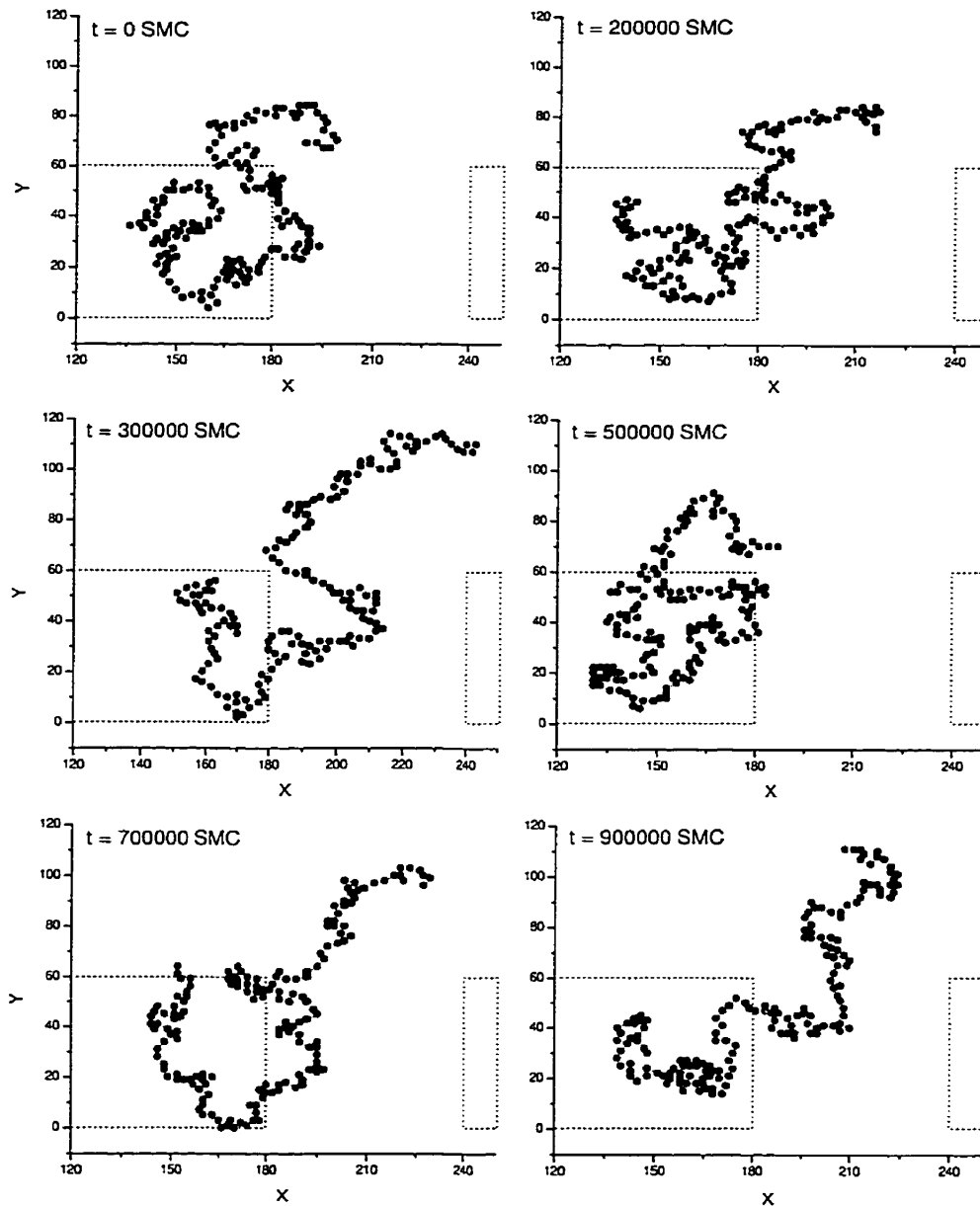


FIG. 4.15 – Évolution d'un polymère de taille $N = 160$ dans un système où la profondeur des puits $U = 0.15$. L'emplacement des puits de potentiel est dénoté par un contour pointillé. Le temps t est donnée en unités SMC .

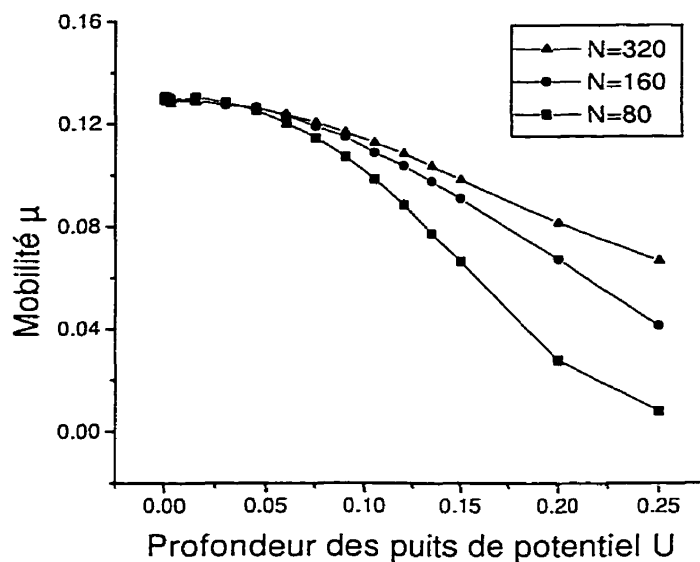


FIG. 4.16 – Mobilité en fonction de la profondeur de puits de potentiel U , pour trois polymères de tailles différentes et un champ $\varepsilon = 0.003$.

la séparation (maximale si U est modérément grand) et la valeur absolue de la mobilité (minimale si U est trop grand). Notez que dans notre système, la distribution des puits de potentiel est périodique et que ceux-ci couvrent $\frac{1}{4}$ de l'aire totale. Il serait fort intéressant d'étudier l'impact de divers niveaux de recouvrement ainsi que différentes distributions de profondeurs de ces zones attractives, mais ceci déborde nettement des buts initiaux de notre projet.

La figure 4.17 montre la progression simultanée de la valeur absolue des composantes x et y du vecteur bout-à-bout ($\langle |h_x| \rangle$ et $\langle |h_y| \rangle$) d'une petite molécule ($N = 80$), toujours en fonction de la profondeur des puits de potentiel (U). Notez que les courbes équivalentes pour $N = 160$ et $N = 320$ présentent le même comportement qualitatif jusqu'à la profondeur de potentiel maximale $U = 0.25$. La courbe $\langle |h_y| \rangle$ vs U présente une chute monotone de l'étendue du polymère dans la direction orthogonale au champ appliqué. Le tracé de $\langle |h_x| \rangle$ vs U est quant à lui d'abord ascendant, amorçant éventuellement une chute lorsque $U \approx 0.10 - 0.13$. Cette chute est due à une "transition de localisation" : Au-delà de cette limite, la molécule va subir un déplacement plus saccadé (effondrement dans un puits) d'un pore à l'autre puisque les puits dominant entièrement la dynamique. La chaîne passe alors presque tout son temps écrasée contre la barrière de potentiel, tirée par un champ trop faible.

La présence d'un champ (dans la direction x) vient donc perturber qualitativement

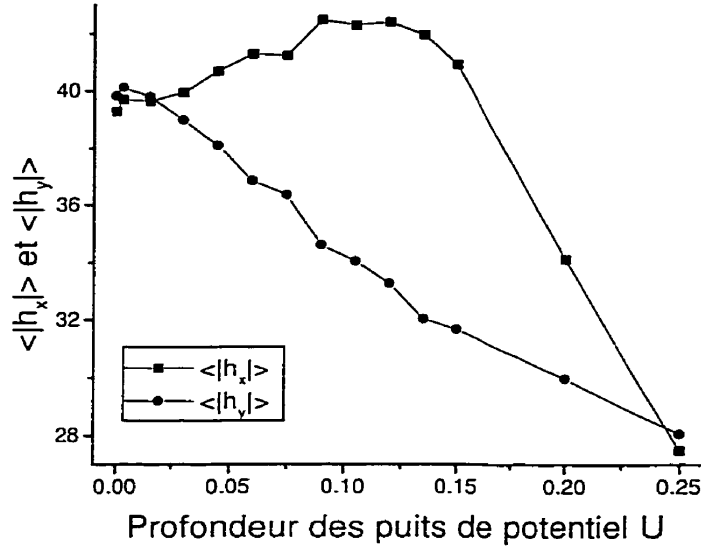


FIG. 4.17 – Valeur absolue des composantes x et y du vecteur bout-à-bout \vec{h} en fonction de la profondeur des bandes de potentiel (U) pour un polymère de taille $N = 80$ et un champ $\varepsilon = 0.003$.

l'effet des puits de potentiels sur la compression de la chaîne. Effectivement, c'est le compromis entre le temps d'évacuation de la chaîne hors des puits de potentiel et la vitesse de la partie avant de la chaîne (directement liée au champ) qui fournit la composante x du vecteur bout-à-bout. On peut alors écrire $\langle |h_x| \rangle \approx \frac{T_1 \times |h_{max}| + T_2 \times |h_{min}|}{T_1 + T_2}$, où T_1 correspond au temps passé hors des puits et T_2 au temps passé dans les puits. Dans la limite des puits de potentiel peu profonds ($U < 0.10 - 0.13$), le bout avant du polymère est (en moyenne) plus rapide que les monomères arrières qui tentent de sortir des pores pour "rattraper" ce dernier, d'où la conformation allongée dans la direction du champ. Par contre, les puits de potentiel plus profonds ($U > 0.10 - 0.13$) ralentissent énormément la molécule et celle-ci passe alors la majorité de son temps confinée à l'intérieur d'un unique pore et saute donc rarement d'un puits à l'autre. L'effet du champ se limite alors en grande partie à repousser la molécule contre la barrière de potentiel, d'où l'affaissement marqué de $\langle |h_x| \rangle$.

Lorsque les puits de potentiel atteignent une profondeur $U \approx 0.25$, les courbes de $\langle |h_x| \rangle$ et de $\langle |h_y| \rangle$ du graphe 4.17 se croisent. Leur point de convergence se situe environ à $\langle |h_x| \rangle = \langle |h_y| \rangle = 28.5 \approx \frac{w}{2}$. À $U = 0.25$, la molécule passe la majorité du temps à l'intérieur des puits de potentiel. Dans le cas où le champ serait nul, les valeurs moyennes de $\langle |h_x| \rangle$ et $\langle |h_y| \rangle$ peuvent être estimées en faisant l'hypothèse d'une dispersion uniforme :

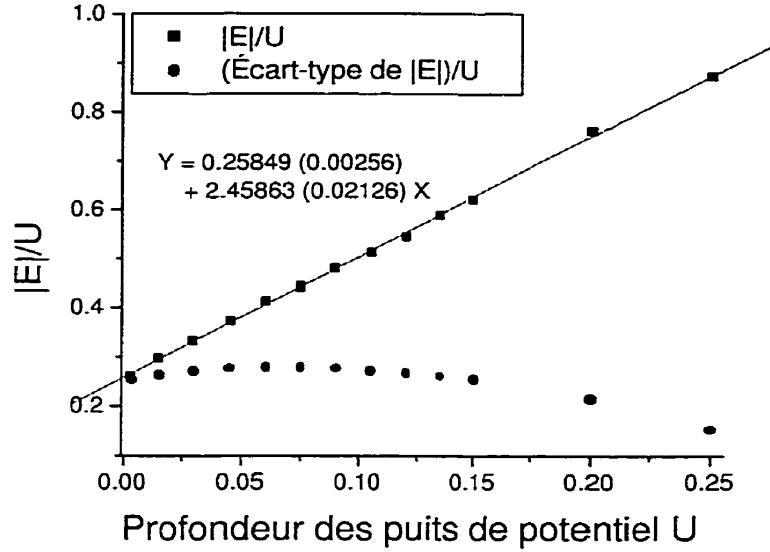


FIG. 4.18 – Énergie par monomère normalisée (et son écart-type) en fonction de la profondeur des puits de potentiel U , pour un polymère de taille $N = 80$ et un champ $\varepsilon = 0.003$.

$$\langle |h_y| \rangle = \langle |h_x| \rangle \approx \frac{2}{w^2} \int_0^w \int_0^w |x_2 - x_1| dx_1 dx_2 = \frac{w}{3} = 20 \quad (4.4)$$

où nous avons fait le calcul pour un gaz parfait de monomères confinés dans une boîte rigide de taille $w \times w$. Les valeurs de $\langle |h_x| \rangle$ et $\langle |h_y| \rangle$ tendent donc vers une valeur rapprochée de $\frac{w}{3}$ ici. Leur trajectoire est différente puisque les monomères sont liés par des liens et écrasés par le champ contre la barrière de potentiel. C'est donc la présence du champ ($\varepsilon = 0.003$) qui produit le croisement des courbes $\langle |h_x| \rangle$ et $\langle |h_y| \rangle$ en permettant à $\langle |h_y| \rangle$ d'exéder $\langle |h_x| \rangle$ lorsque les puits de potentiel sont profonds. Nous n'avons pas tenté de voir le comportement de la chaîne dans les puits plus profonds.

Un autre paramètre intéressant est l'énergie moyenne par monomère E . Le graphe 4.18 montre la dépendance du quotient $\frac{|E|}{U}$ (énergie par monomère, normalisée) par rapport à la profondeur des puits de potentiel U , ainsi que l'écart-type associé à ces valeurs. Évidemment, la valeur absolue de l'énergie normalisée augmente avec la profondeur des puits de potentiel. La courbe de l'écart-type par rapport à la profondeur des puits de potentiel appuie elle aussi la présence d'un changement de régime ("transition de localisation") par la présence d'un maximum (très large toutefois). Ces données indiquent que la transition aurait lieu à une profondeur $U \approx 0.06 - 0.09$ (à comparer avec l'intervalle $0.06 - 0.13$ à

$$E \approx -U/2$$

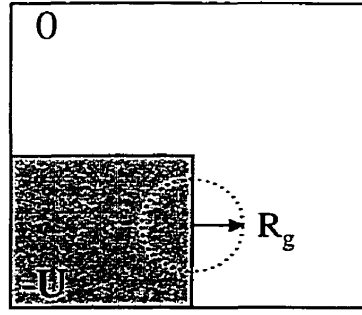


FIG. 4.19 – Exemple du calcul de la valeur locale de l'énergie par monomère pour un polyélectrolyte de rayon de gyration R_g qui n'est pas déformé par le saut de potentiel.

la figure 4.17). Notez que l'énergie démontre une évolution essentiellement linéaire avec la profondeur des puits d'énergie. L'ascension exponentielle de l'énergie normalisée avec la profondeur U était le comportement attendu pour un procédé naturel obéissant aux probabilités de Boltzmann. Mais, comme les valeurs de U sont relativement faibles, la relation $Ae^{\frac{U}{\alpha}} \approx A + \frac{A}{\alpha}U$ est valide et nous obtenons la valeur $\alpha \approx 0.105$ (voir l'équation de la droite sur le graphe 4.18). Notez que l'ordonnée à l'origine donne bien $0.258 \approx \frac{1}{4}$, la fraction de l'aire occupée par les puits de potentiel. Il est possible ici d'estimer quelle serait l'équation $A + \frac{A}{\alpha}U$ dans le cas d'un gaz parfait de monomères. Dans ce cas, la valeur absolue de l'énergie moyenne d'un monomère serait

$$|E| = \frac{3}{4} \left(\frac{0e^0}{\frac{3e^0}{4} + \frac{e^U}{4}} \right) + \frac{1}{4} \left(\frac{Ue^U}{\frac{3e^0}{4} + \frac{e^U}{4}} \right) = \frac{U}{4} \left(\frac{1}{\frac{3e^{-U}}{4} + \frac{1}{4}} \right) \quad (4.5)$$

Pour les petits potentiels $U \rightarrow 0$,

$$|E| \approx \frac{U}{4} \left(\frac{1}{\frac{3}{4}(1-U) + \frac{1}{4}} \right) \approx \frac{U}{4} \left(1 + \frac{3}{4}U \right) \equiv \frac{U}{4} (1 + \theta U) \quad (4.6)$$

Dans le cas de notre polymère de $N = 80$ monomère connectés, nous obtenons plutôt $\theta \approx 10$. Cette différence est entièrement due à ce que nos 80 monomères interagissent entre eux (parce qu'ils sont connectés et qu'ils se repoussent par pression interne). Par exemple, dans notre calcul, nous n'avons pas tenu compte du fait que notre polymère forme une pelote statistique de rayon de gyration R_g et que celle-ci peut être contenue dans deux zones aux potentiels différents simultanément (voir la figure 4.19). Un gaz de monomères indépendants n'est donc pas une très bonne approximation .

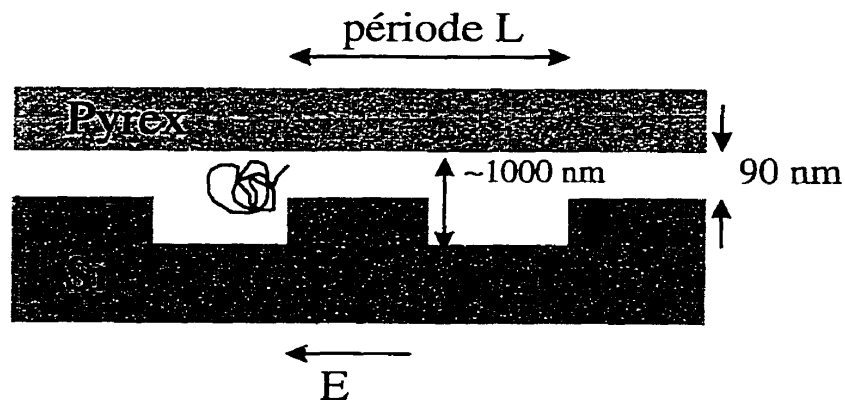


FIG. 4.20 – Le système microfabriqué de Han *et al.*^[60,62], vu de côté.

4.5 Le réseau microfabriqué à piégeage entropique²

Le système de Han *et al.*^[60,62] (voir leur site web à l'adresse <http://www.hgc.cornell.edu/frindex.htm>) est creusé sur un substrat de silicium par photolithographie. Une plaque de verre "pyrex" est alors déposée sur le silicium. Le canal est formé d'une section constrictive d'une hauteur de 90 nm, et d'un piège entropique de hauteur approximativement égale à 1 μm , comme l'indique la figure 4.20. Notez que 90 nm correspond à la longueur de Kuhn de l'ADN (ou à deux fois la longueur de persistance p), ce qui implique que les chaînes ne peuvent se replier verticalement sur elles-mêmes.

Un canal bidimensionnel ayant le même aspect que la figure 4.20 (système expérimental regardé de côté) a été le premier modèle utilisé pour tenter de reproduire les résultats expérimentaux de Han *et al.* (travail accompli par F. Tessier, étudiant au doctorat dans notre groupe). L'échec relatif de ces simulations nous a amené à nous interroger plus précisément sur la nature du mécanisme qui régit la mobilité des chaînes d'ADN dans le microcanal. En effet, il semble évident que la mobilité se doit d'être en majeure partie reliée à la formation (i.e. la nucléation) de "hernies" à l'intérieur de la partie constrictive du canal (voir la figure 4.21). Le polymère se voit plus ou moins écrasé par le champ contre le mur et s'évade en formant alors des hernies dans la section étroite. Évidemment, plus le nombre de hernies est élevé, plus le passage d'un piège entropique à l'autre est probable, d'où l'échec relatif du modèle bidimensionnel mentionné précédemment. Le tunnel entropique bidimensionnel ne permettait en effet que l'entrée d'une seule hernie à la fois. F. Tessier cherche présentement à déterminer si il existe une valeur critique

²Les résultats de cette section feront partie d'un manuscrit qui sera soumis bientôt pour publication.

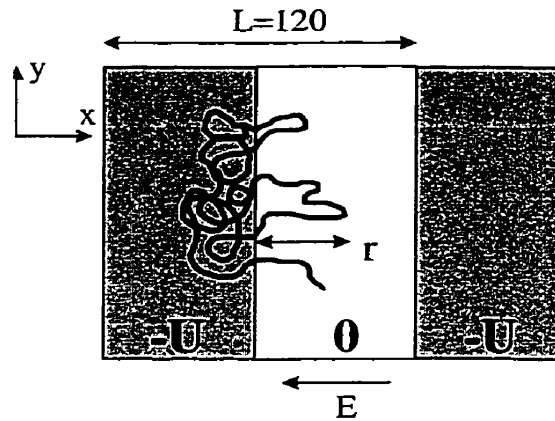


FIG. 4.21 – La formation et l'évolution des hernies dans la partie constrictive du microcanal est certainement le mécanisme le plus important de l'évolution des polymères dans le canal à pièges entropiques de Han *et al.* (vu du haut dans ce schéma). Les bandes grises représentent ici des puits de potentiel de profondeur U .

de la longueur de pénétration r^* qui, lorsqu'elle est atteinte, implique nécessairement l'évolution de la molécule vers la prochaine zone énergétiquement favorable (processus de nucléation d'une hernie critique).

Comme la probabilité de franchir une barrière de potentiel augmente certainement si la molécule a la possibilité de former plusieurs hernies (selon l'axe y de la figure 4.21), un système bidimensionnel (vue du haut cette fois, et non de côté) formé de bandes de potentiel constituerait un modèle à la fois simple mais réaliste. La figure 4.21 fournit une illustration du système. La largeur périodique du système est de $L = 120$, la largeur de bandes de potentiel $w = \frac{L}{2} = 60$ et leur profondeur U . Notez que la longueur du système en y (dans nos simulations) est 1000, taille suffisante pour prévenir la superposition par les conditions frontières périodiques des deux extrémités d'une longue chaîne fortement étirée en y (la longueur maximale des chaînes dans cette section sera de $N = 250$, qui à son étirement total aurait une longueur de $(3 * 250) - 2 = 748$). Nous avons également choisi une taille en x de 4800 comprenant 40 périodes ($L = 120$) de bandes de potentiel afin de ne pas trop ralentir les calculs par une évaluation continue des conditions frontières périodiques. Des conditions frontières périodiques sont appliquées dans les quatre directions cartésiennes ($\pm\hat{x}$, $\pm\hat{y}$). Encore une fois, nous étudions ici deux régimes de migration différents, soit celui où un petit polymère est à l'aise dans un piège de profondeur U (ce qui correspond aux résultats expérimentaux^[60]), et la transition vers un régime où le polymère est forcé par sa taille de déborder vers les zones étroites. Les

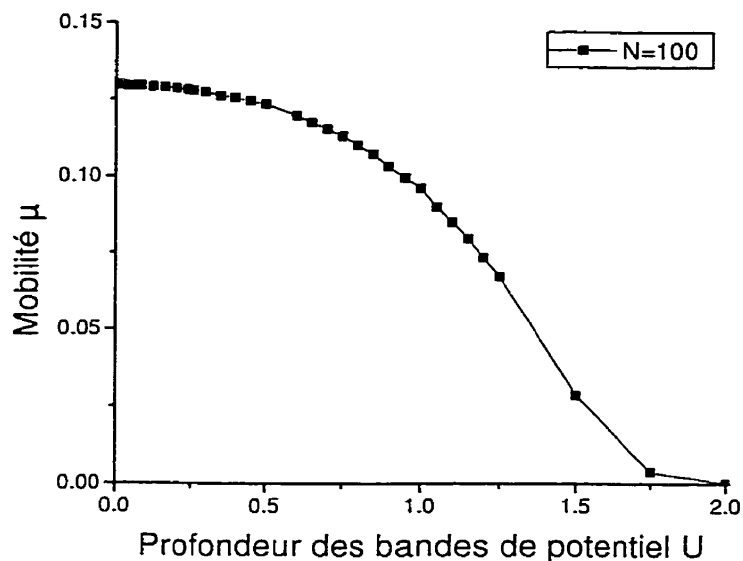


FIG. 4.22 – Mobilité en fonction de la profondeur des bandes de potentiel (U) pour une taille $N = 100$ et un champ $\varepsilon = 0.006$.

diverses tailles des polymères que nous allons utiliser seront $N = 50, 150, 250$ pour les courbes en fonction du champ, et $N = 100$ pour les courbes en fonction de la profondeur des puits de potentiel.

4.5.1 Résultats et discussion

Les résultats de Han *et al.* sont exprimés en fonction du champ (ε) ou de son inverse (ε^{-1}). Afin de pouvoir comparer ces données avec celles que nous obtiendrons, nous devons d'abord "calibrer" notre système. Ce calibrage consiste à tracer quelques propriétés du polymère en fonction de la profondeur des bandes de potentiel (U), afin de déterminer quelle serait une valeur (approximative) optimale de U . En effet, une profondeur trop significative préviendrait la formation de hernies et par conséquent, augmenterait inutilement le temps de calcul. Par contre, un potentiel trop peu profond amoindrirait évidemment l'effet des barrières de potentiel que l'on cherche à étudier ici.

Le graphe 4.22 présente la variation de la mobilité avec la profondeur des bandes (U). On peut noter ici qu'une profondeur U approximativement inférieure à 0.6 ne produit qu'une faible diminution de la mobilité. Ces valeurs de la profondeur des bandes de potentiel constituent donc une région de potentiel à éviter (U trop faible). Un potentiel diminuant la mobilité approximativement de moitié serait un bon compromis, et nous avons donc choisi d'examiner la mobilité en fonction du champ pour une profondeur de

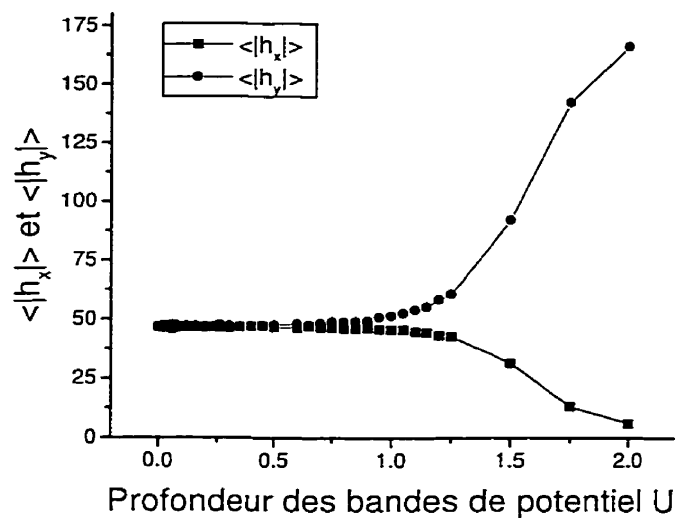


FIG. 4.23 – Valeur absolue des composantes x et y du vecteur bout-à-bout \vec{h} en fonction de la profondeur des bandes de potentiel (U) pour une taille $N = 100$ et un champ $\varepsilon = 0.006$.

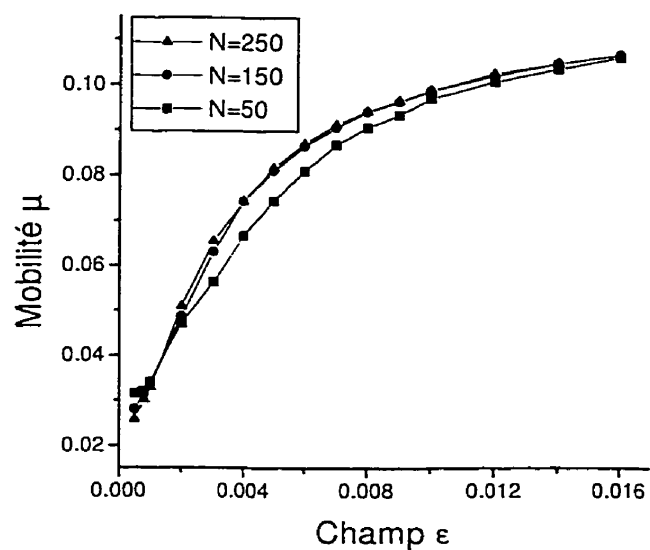


FIG. 4.24 – Mobilité en fonction du champ (ε) pour trois tailles de polymère et une profondeur de potentiel $U = 1.1$.

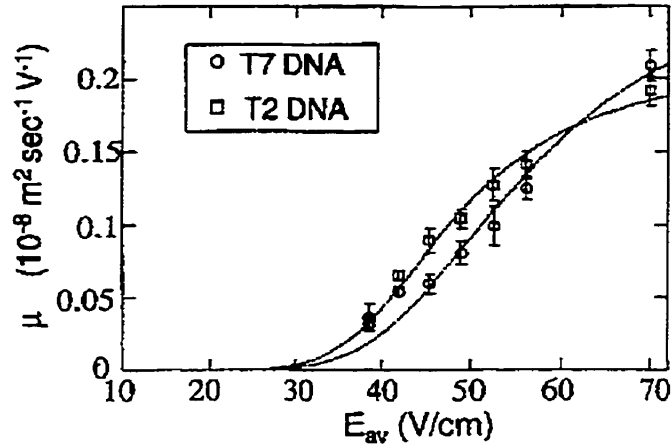


FIG. 4.25 – Mobilité en fonction du champ (ε) pour l'ADN T2 (164 kbp) et l'ADN T7 (37.9 kbp).

$U = 1.1$. La figure 4.23 appuie également ce choix : nous pouvons voir qu'une profondeur de $U = 1.1$ correspond à un rapport de déformation moléculaire de $\frac{\langle |h_x| \rangle}{\langle |h_y| \rangle} \approx 0.85$. Ceci nous indique donc à nouveau qu'une profondeur de potentiel de $U = 1.1$ produit en effet une modification mesurable de la conformation de la molécule, et par conséquent, de sa dynamique.

La figure 4.24 nous montre l'évolution de la mobilité par rapport au champ appliqué (ε). Le graphe respectif (pour l'ADN T7 de longueur 37.9 kbp et l'ADN T2 de longueur 164 kbp) de Han *et al.*^[60] (figure 4.25) démontre une dépendance qualitativement semblable à celle qui est observée ici. Comme le graphe 4.24 trace cette courbe pour trois tailles de polymères, nous pouvons également noter que la séparation (différence relative de mobilité) entre les chaînes de tailles $N = 50$ et $N = 150$ est plus prononcée que la séparation entre les chaînes de tailles $N = 150$ et $N = 250$, bien qu'elles diffèrent respectivement d'une longueur de 100 monomères chacune. La combinaison de deux facteurs explique probablement ce résultat : d'abord, une chaîne plus longue va tenter plus souvent le saut d'un monomère au dessus la barrière de potentiel (dû à une surface de contact avec la barrière de potentiel plus grande), d'où une réduction de l'impact de cette barrière. Han *et al.*^[60] prédisent que le nombre d'hernies se formant à l'intérieur des zones étroites doit être proportionnel au rayon de gyration de la molécule, i.e., proportionnel à $N^{\frac{3}{4}}$ en deux dimensions (pour notre algorithme, la taille à l'équilibre de la chaîne est donnée par $R_g^2 \approx 0.95 \times (N - 1)^{\frac{3}{2}}$ ^[79]). Par conséquent, nous pouvons

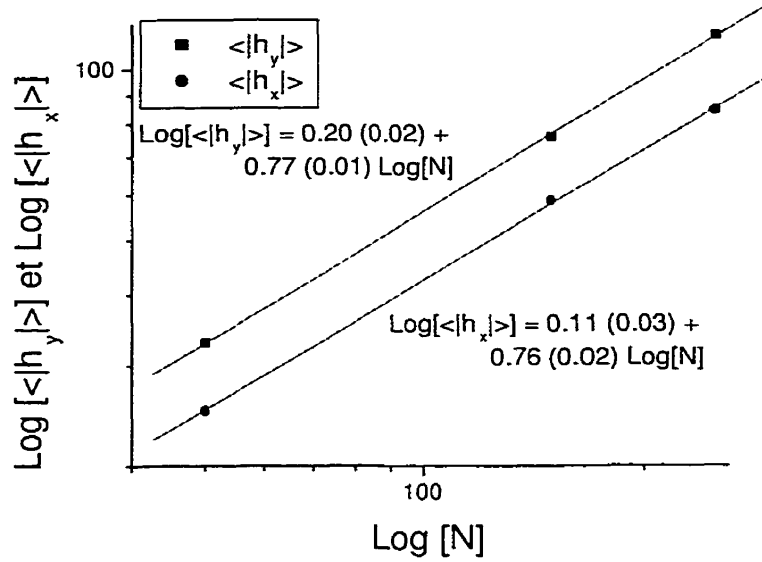


FIG. 4.26 – Relation entre les composantes $\langle |h_x| \rangle$ et $\langle |h_y| \rangle$ du vecteur bout-à-bout \vec{h} et le degré de polymérisation N , pour un champ favorable à la séparation ($\varepsilon = 0.005$) et une profondeur énergétique $U = 1.1$.

calculer une différence plus grande entre les nombres de hernies formées par les polymères $N = 50$ et $N = 150$ ($(\frac{150}{50})^{\frac{3}{4}} \approx 2.28$) comparativement à la différence entre les nombres de hernies formées par les polymères $N = 150$ et $N = 250$ ($(\frac{250}{150})^{\frac{3}{4}} \approx 1.47$). Évidemment, les courbes de mobilité de la figure 4.24 ne représentent ces arguments que d'un point de vue qualitatif, la mobilité étant gouvernée simultanément par plusieurs processus complexes. Deuxièmement, le polymère de longueur $N = 250$ possède un diamètre de gyration $D_{g(N=250)} = 2R_{g(N=250)} \approx 122.19$, ce qui indique que cette molécule est très confinée et donc entropiquement instable dans une bande de largeur $w = 60$, par rapport aux molécules de tailles $N = 150$ et $N = 50$ de diamètres de gyration $D_{g(N=150)} = 2R_{g(N=150)} \approx 83.13$ et $D_{g(N=50)} = 2R_{g(N=50)} \approx 36.1$. La molécule $N = 250$ (ainsi que la molécule $N = 150$, mais à un moindre niveau) appartient donc probablement à un régime de migration différent où le polymère peut se localiser dans plus d'une bande simultanément, comparativement au régime plus sporadique de la molécule $N = 50$. Ce dernier argument explique le croisement de la courbe $N = 50$ avec les deux autres courbes dans la limite d'un champ faible observé à la figure 4.24. Dans cette limite, les petites molécules du régime sporadique évoluent à leur tour plus rapidement que les grandes molécules puisque la force du champ devient négligeable par rapport au fait qu'elles ont

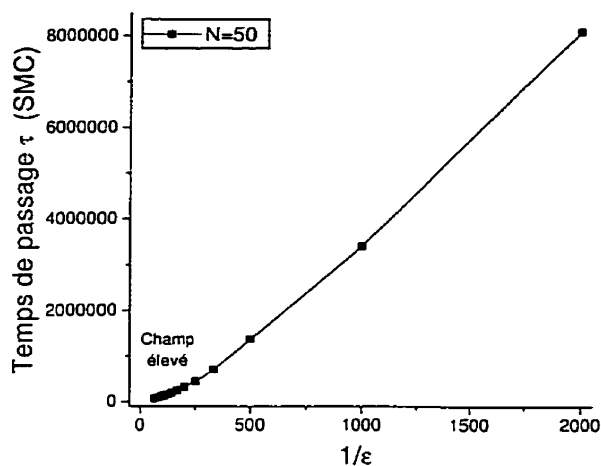


FIG. 4.27 – Temps de passage en fonction de l'inverse du champ (ε^{-1}) pour un polymère de taille $N = 50$ et une profondeur de potentiel $U = 1.1$.

moins de monomères qui doivent chacun leur tour franchir les barrières de potentiel. Évidemment, lorsque le champ est élevé, l'effet des barrières de potentiel diminue par rapport à l'effet du champ et les trois courbes se rejoignent. Le régime exploité par Han *et al.* pour la séparation est effectivement celui où une chaîne peut former une pelote statistique dans les sections larges sans trop de contraintes entropiques.

Bien que nos données comptent seulement trois tailles de chaîne différentes, l'erreur associée aux mesures de la moyenne des composantes $|h_x|$ et $|h_y|$ est très faible et nous sommes en mesure de calculer la valeur de l'exposant reliant ces variables à la taille moléculaire N . La figure 4.26 démontre les relations linéaires entre le logarithme des composantes $\langle |h_x| \rangle$, $\langle |h_y| \rangle$ et le logarithme de la taille moléculaire N . Comme la pente des deux droites semble être identique, nous pouvons conclure que la relation de proportionnalité $\langle |h_x| \rangle \sim \langle |h_y| \rangle \sim N^{\frac{3}{4}}$ demeure valide et que les composantes du vecteur bout-à-bout \vec{h} évoluent identiquement (à un facteur près) en fonction de la taille moléculaire N . Le fait que $\langle |h_x| \rangle \sim \langle |h_y| \rangle \sim N^{\frac{3}{4}}$ indique que le potentiel n'est pas assez fort pour modifier l'évolution des composantes $\langle |h_x| \rangle$ et $\langle |h_y| \rangle$ par rapport à la taille moléculaire. Une valeur de la profondeur potentiel plus significative affecteraient peut être cet aspect. Le fait que $\langle |h_y| \rangle > \langle |h_x| \rangle$ nous indique que la chaîne adopte la plupart du temps une conformation légèrement allongée dans la direction transverse au champ appliqué.

La relation entre le temps de passage d'une bande large à la suivante (τ) et l'inverse du champ (ε^{-1}) est illustrée par le graphe 4.27. Le graphe de Han *et al.*^[60] correspondant au graphe 4.27 est approximativement linéaire (figure 4.28), et ce régime est présent dans

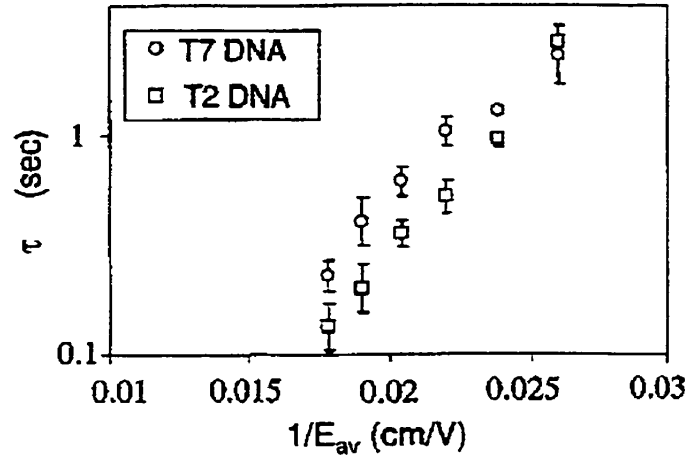


FIG. 4.28 – Résultats expérimentaux du temps de passage en fonction de l'inverse du champ pour l'ADN T2 (164 kbp) et l'ADN T7 (37.9 kbp).

notre système pour les champs assez élevés. Ici, nous avons défini le temps de passage τ comme le nombre d'unités de temps SMC requises pour que le monomère central du polymère (notez que nous choisissons le monomère $\frac{N}{2} + 1$ lorsque N est pair, bien que ce choix n'affecte aucunement le résultat obtenu si la moyenne comprend une quantité de valeurs indépendantes suffisante) traverse une longueur cyclique du système ($L = 120$). Nous retrouvons évidemment que la mobilité est inversement proportionnelle au produit du temps de passage et du champ $\mu \sim \frac{1}{\tau \varepsilon}$. La constante de proportionnalité est égale à 120, ou à la longueur d'un cycle ($L = 120$).

La différence (normalisée) entre le temps de passage τ et le temps de passage (associé au même déplacement sur une distance cyclique de $L=120$) dans un système sans barrières de potentiel, $\frac{\tau - \tau(U=0)}{\tau} \equiv \frac{\Delta\tau}{\tau}$, est représentée à la figure 4.29 en fonction du champ ε . L'évolution de cette quantité permet de visualiser "l'impact" de la barrière de potentiel à mesure que le champ ε varie. Lorsque le champ est faible, $\frac{\Delta\tau}{\tau}$ explose littéralement, puisque nous avons dans cette limite un piégeage excellent. Par contre, à mesure que le champ $\varepsilon \rightarrow \infty$ les barrières de potentielles deviennent négligeables et le temps de passage $\tau \approx \tau_{U=0}$, d'où $\Delta\tau \rightarrow 0$.

F. Tessier a récemment observé un phénomène non-trivial ayant lieu lors du passage de polymères dans la section large du canal lorsque le champ est suffisamment faible (simulations tridimensionnelles utilisant l'AFL). Ce phénomène se qualifie comme étant en quelque sorte une "évaporation" de ces polymères vers la paroi de la barrière de potentiel antérieure, suivie et précédée d'une "condensation" de la molécule vers la barrière

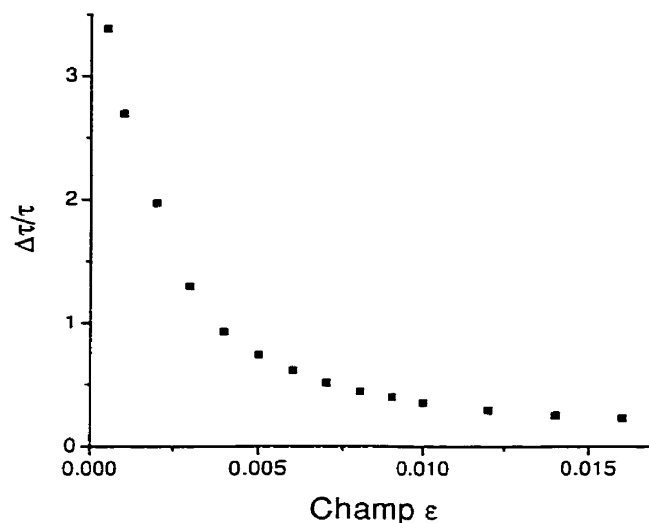


FIG. 4.29 – Différence normalisée $\Delta\tau = \frac{\tau - \tau(U=0)}{\tau}$ en fonction du champ ε pour un polymère de taille $N = 50$ et une profondeur de potentiel $U = 1.1$.

de potentiel en aval (voir la figure 4.30). Ce mouvement peut être répété plusieurs fois et a donc pour effet de ralentir ces molécules. Le terme "évaporation" signifie ici que la distance séparant le centre de masse du polymère de la barrière de potentiel est supérieure au rayon de gyration du polymère et que la nucléation ne peut se produire. Ce phénomène est toujours sous investigation, mais nous savons pour l'instant que la probabilité que l'évaporation se produise est directement liée à la fois au champ et à la taille de la chaîne. Il sera très intéressant de connaître quelques détails de la dynamique des molécules dans ce système.

Le graphe 4.31 démontre quant à lui quelle est l'énergie moyenne d'un monomère à mesure que le champ varie. Il nous indique que les monomères formant de grandes chaînes passent en moyenne moins de temps dans les zones énergétiquement favorables, ce qui vient appuyer les conclusions tirées jusqu'ici. L'écart-type associé à l'énergie par monomère $\sigma_{|E|}$ est présenté à la figure 4.32 avec la valeur absolue de l'énergie $|E|$. On peut voir que l'écart-type est plus faible pour les valeurs de champ faibles. Ce résultat est dû à ce que la dynamique aux champs faibles est plus concentrée dans les zones de profondeur $U = 1.1$. À mesure que le champ tend vers une valeur infiniment élevée, le temps passé dans les zones de potentiel $U = 0$ s'accroît jusqu'à atteindre une valeur moyenne représentant environ 50% de la durée totale de la simulation. Les deux courbes de la figure 4.32 (ainsi que celles de la figure 4.31) tendent donc asymptotiquement vers

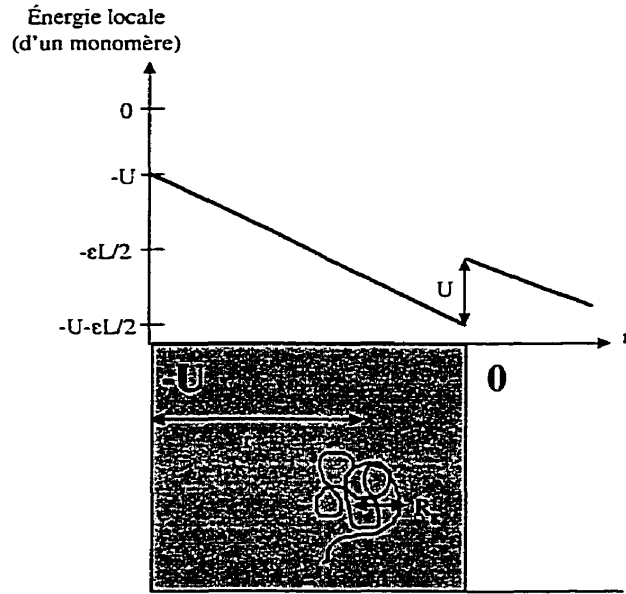


FIG. 4.30 – Énergie locale d'un monomère en fonction de sa position selon l'axe des x .

la valeur moyenne $\langle |E| \rangle = \sigma_{|E|} = 0.55$. Notez ici que la valeur absolue de l'énergie par monomère $|E|$ converge vers une valeur $|E| \approx 0.63$ pour un champ nul. Il est possible d'effectuer un calcul approximatif de cette valeur pour un gaz parfait de monomères. Comme dans notre cas la position de chaque monomère est fortement corrélée avec celle des autres, nous allons généraliser ce calcul en ajoutant un paramètre "d'ajustement" α . Nous pouvons donc écrire l'énergie par monomère moyenne, lorsque le champ est nul :

$$\langle |E| \rangle = \frac{0 \times e^0 + U \times e^{\alpha U}}{1 + e^{\alpha U}} = \frac{U}{1 + e^{-\alpha U}} \quad (4.7)$$

où U et 0 sont les profondeurs énergétiques des deux types de bandes. Nous pouvons extraire un paramètre d'ajustement $\alpha = \frac{\ln((U - \langle |E| \rangle)/U)}{U} \approx 0.27$ pour le point de convergence obtenu expérimentalement ($\langle |E| \rangle = 0.63$ pour $U = 1.1$). Dans le cas d'un gaz parfait de monomères ($\alpha = 1$), nous aurions donc dû obtenir une valeur $\langle |E| \rangle \approx 0.83$. Cette valeur est du même ordre de grandeur, et même très rapprochée de celle qui a été obtenue pour notre polymère. Notez que par rapport au calcul correspondant exécuté à la section 4.4.1, nous obtenons ici des valeurs plus concordantes. Ceci est dû à ce que nous avons ici un polyélectrolyte de plus petite taille ($N = 50$ comparé à $N = 80$) et à ce que dans le système de bandes de potentiel, le potentiel ne varie que selon de l'axe des x . Nous avons discuté à la section 4.4.1 de la différence importante entre les fonctions spatiales de l'énergie potentielle pour un gaz parfait de monomères et pour un polymère

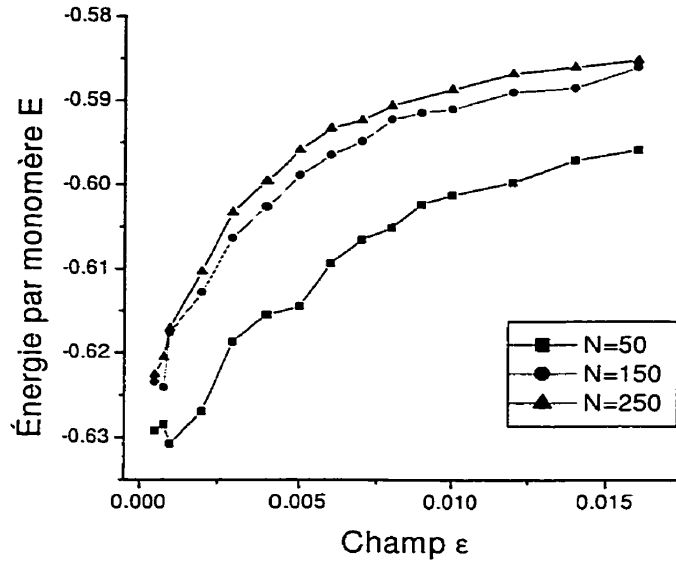


FIG. 4.31 – Énergie par monomère en fonction du du champ (ε) pour trois tailles de polymère et une profondeur de potentiel $U = 1.1$.

où les monomères sont connectés les uns aux autres (voir la figure 4.19).

La variation de la valeur absolue de l'énergie par monomère normalisée et son écart-type en fonction de la profondeur des puits de potentiel est présentée par le graphe 4.33. L'augmentation de la valeur absolue de l'énergie normalisée avec la profondeur des puits est un résultat prévisible. Par contre, l'écart-type atteint clairement un maximum aux environ de $U \approx 1.3$ indiquant donc une transition de localisation (i.e. transition de régime de migration).

Les aspects qualitatifs de la dynamique d'un polymère dans un tunnel entropique du type inventé par Han *et al.* peuvent donc être reproduits en grande partie par un simple système bidimensionnel à bandes de potentiel. Plus fondamentalement, nous sommes en mesure de conclure que les effets entropiques peuvent être représentés par une surface à topologie énergétique, ce qui n'était pas évident a priori. Nous savons également que des courbes qualitativement semblables ont été obtenues par F. Tessier pour un système tridimensionnel (avec critère d'exclusion de volume) copiant de plus près l'appareil de Han *et al.* Un aspect important (affectant quantitativement nos résultats) manquant à notre système bidimensionnel est la possibilité pour les monomères de prendre des états d'énergie intermédiaires. En effet, bien que les lignes de champ du système guident les monomères sur une trajectoire équipotentielle, la diffusion thermique leur permet de passer d'une ligne de champ à l'autre. Cet effet n'est pas négligeable lorsque les

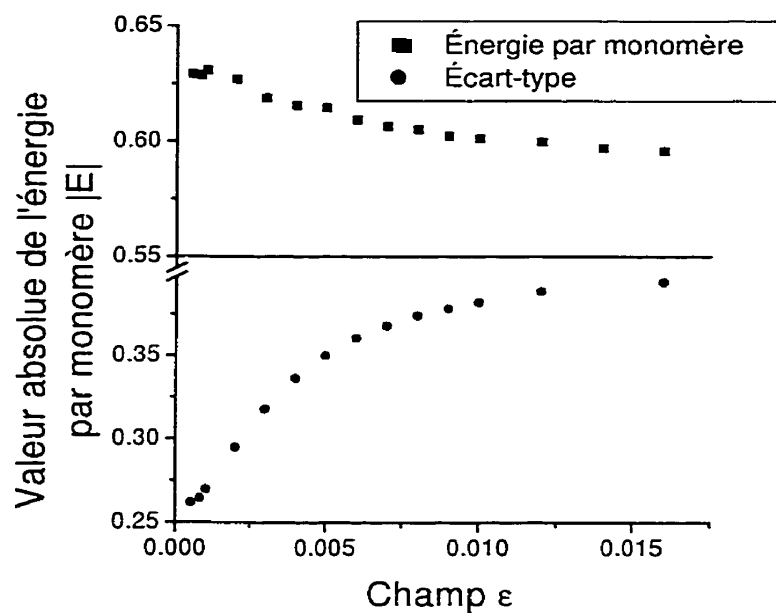


FIG. 4.32 – Valeur absolue de l'énergie par monomère et l'écart-type associé, pour une chaîne de taille $N = 50$ et une profondeur de potentiel $U = 1.1$.

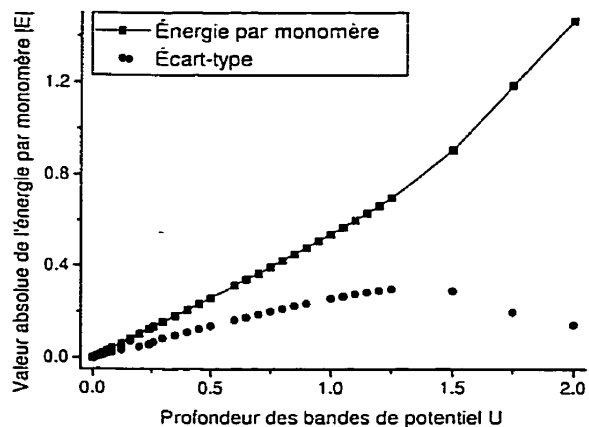


FIG. 4.33 – Valeur absolue de l'énergie par monomère normalisée (et son écart-type) en fonction de la profondeur des puits de potentiel U , pour un polymère de taille $N = 100$ et un champ de $\epsilon = 0.006$.

monomères se retrouvent dans les zones "larges" et près des changements brusques de profondeur.

Le réseau microfabriqué de Han *et al.* est limité à des polymères de longueurs comparables à celles de l'ADN T7 et T2 par ses dimensions spécifiques, mais ceci constitue difficilement un problème puisqu'il serait d'autant plus aisé de produire des réseaux semblables de plus grande taille pour la séparation d'ADN chromosomal. Les réseaux microfabriqués offrent également un avantage additionnel par rapport aux gels puisqu'ils sont plus simples à représenter par simulations Monte Carlo.

Chapitre 5

Conclusion

L'approche qui a été adoptée pour guider le choix des systèmes étudiés dans le cadre de mon mémoire priorisait surtout des ébauches simples qui nous permettrait de tirer des conclusions générales et fondamentales sur des nouveaux mécanismes de séparation. En poussant au maximum les simplifications apportées aux divers modèles, nous avons éliminé une quantité de paramètres qui auraient autrement brouillé la situation. Notre but a plutôt été de tirer des conclusions de "cause à effet" le plus directement possible.

Nous avons d'abord introduit le modèle Guo-Mercier-Slater (chapitre 2), une méthode de calcul exact de la mobilité μ (ou du coefficient de diffusion D) d'une particule au sein d'un réseau façonné d'obstacles immobiles auquel on applique des conditions frontières périodiques. L'argument à la base de cette méthode est la relation de Nernst-Einstein, discutée à la section 1.2. Le modèle se limite (présentement) à l'étude de la dynamique des systèmes à l'état stationnaire et ne permet pas la rotation d'un analyte. Le développement du modèle microscopique et exact de tamisage d'Ogston se poursuit au sein de notre groupe : Justin Boileau étudie présentement les analytes flexibles (par exemple, des oligomères), la dynamique des temps courts et la séparation électrophorétique à champ élevé (régime où la relation Nernst-Einstein n'est pas valide et où mobilité et diffusion doivent donc être calculées séparément). La limite du continuum (lorsque le pas du réseau est infiniment petit par rapport à la grosseur de la particule) et l'effet des obstacles sur les lignes de champ sont définitivement d'autres aspects du modèle qui devront être étudiés. Le modèle Guo-Mercier-Slater résout le problème Monte-Carlo sur un réseau de façon exacte et offre donc une alternative aux simulations stochastiques.

À partir du modèle Guo-Mercier-Slater, nous avons examiné les conséquences d'un potentiel attractif entre l'analyte et les fibres du gel à l'aide de systèmes simples dont la dynamique stérique avait précédemment été étudiée. De cette façon, nous avons utilisé

des connaissances acquises et avons isolé plus directement les effets du potentiel attractif sur les propriétés dynamiques des analytes. Dans cette partie de la thèse, nous avons d'abord démontré comment le modèle Guo-Mercier-Slater peut être modifié pour inclure des interactions attractives. Le chapitre 3 explique comment ces interactions peuvent produire des changements de courbure ainsi que des points d'inflexion dans les courbes de Ferguson, tel qu'observé dans nos résultats numériques ainsi que dans certaines courbes électrophorétiques expérimentales [27,43]. Les cas étudiés nous ont également démontré que la présence d'un potentiel attractif peut dans certains cas améliorer la résolution de masse. À titre d'exemple, nous avons ensuite présenté (section 3.4.1) une étude des conséquences d'un potentiel attractif dans un système contenant un piège moléculaire simple. Ces calculs montrent de toute évidence que l'exploitation de pièges attractifs (chimiques ou physiques) est un concept fort prometteur et devrait être l'objet d'une étude plus approfondie, en particulier pour la purification de molécules chirales.

La conception des deux premiers systèmes étudiés au chapitre 4 a été inspirée à l'origine par le régime de migration en "I" observé par Ueda *et al.*[63]. Ce régime se produit lors de l'électrophorèse en capillaire à champ constant dans une solution très concentrée et enchevêtrée de polyacrylamide linéaire, conditions sous lesquelles la séparation de chromosomes (molécules d'ADN extrêmement longues) est possible. Pour ces deux systèmes, les simulations ont produit une mobilité augmentant avec la taille des polyélectrolytes, résultat contraire aux observations de Ueda *et al.*[63]. Le régime de migration en "I" découle donc d'une dynamique plus complexe et nécessite des efforts supplémentaires afin d'établir une compréhension de sa formation et de son évolution.

Le tunnel à alternance de pores et constriction de la section 4.3 est un système fait sur mesure et ne fournit malheureusement pas de résultats fondamentaux. Par contre le système à deux dimensions avec distribution périodique de puits de potentiel carrés (section 4.4) fournit un point de départ pour l'investigation numérique des nouvelles techniques d'électrophorèse sur surfaces planes adsorbantes[66]. Bien que la dépendance de la mobilité par rapport à la taille moléculaire ne correspond pas aux observations expérimentales de Rafailovich *et al.*[66], il n'existe présentement pas de point de comparaison qui nous permettrait d'évaluer si les spécificités de notre système de puits de potentiel pourraient effectivement plutôt correspondre à un régime de migration qui resterait à découvrir. Notre modèle représente à notre avis un cas intermédiaire (entre les deux cas-limites de surfaces peu attractives et très attractives) où la molécule adhère fortement à la surface en quelques endroits, tout en comportant des zones libres pour le mouvement. La section 4.4 fournit une analyse de la dynamique dans ce système. Entre autres, nous

y avons trouvé plusieurs évidences de la présence d'une transition de localisation, dont l'existence est tout à fait en accord avec notre compréhension du système.

La modélisation du réseau microfabriqué de Han *et al.*^[60,62] proposée à la section 4.5 est sans conteste le principal point d'intérêt du chapitre 4. La topologie "sur-mesure" des réseaux artificiels offre de nombreux avantages importants par rapport à l'utilisation des gels et est en train de révolutionner le domaine de l'électrophorèse traditionnelle. Notre représentation bidimensionnelle à bandes de potentiel a produit des résultats en très bon accord (qualitatif) avec les données expérimentales de Han *et al.*^[60,62]. La section 4.5 a fourni une discussion détaillée de la dynamique dans cette canalisation entropique. Une meilleure compréhension des processus dynamiques, tel que le phénomène d'évaporation discuté à la section 4.5.1, vont nous permettre de produire des microréseaux offrant une plus grande rapidité ainsi qu'une meilleure résolution et qui seront fabriqués en fonction des espèces à séparer.

Quelques aspects de notre travail méritent donc une investigation plus poussée, fait non surprenant étant donné la nouveauté de plusieurs des techniques que nous avons étudiées. C'est particulièrement le cas du régime dynamique de migration en "I" observé par Ueda *et al.* qui demeure très nébuleux. De toute évidence, des informations expérimentales plus détaillées seraient utiles, et d'autres modèles devraient être examinés. Le nouveau concept de l'électrophorèse sur une surface adhérente devra également être sujet de plusieurs questionnements et clarifications, afin d'établir quels sont les régimes de migration permettant à cette technique d'offrir bonne séparation et résolution.

Il est à noter qu'il n'existe toujours aucun modèle théorique publié pour les trois méthodes expérimentales étudiées au chapitre 4. Notre étude tentait donc de débroussailler un peu le chemin pour les futures études théoriques et numériques. Dans ce sens, elle a certainement atteint ses objectifs.

Annexe A

La mobilité nette est donnée par $\mu^* = \mu_S^* \times \mu_A^*$

Nous allons démontrer ici que la mobilité μ^* peut être exprimée comme le produit de la mobilité dans un système à interactions purement stériques (μ_S^*) et d'une contribution des interactions attractives à la mobilité (μ_A^*). Un premier argument qualitatif appuyant notre affirmation est que la présence d'un potentiel attractif ne modifie aucunement la trajectoire de l'analyte : la probabilité relative de sauter dans chacune des directions demeure en effet la même. La seule conséquence de la présence de sites attractifs est la diminution de la mobilité, due à une augmentation du temps moyen de saut. Pour un puits d'énergie potentielle de profondeur E , le taux de transition est donné par $W = e^{-|E|}$ (section 3.1). L'attente moyenne avant le saut est donc $\tau = \frac{1}{W}$, et le ralentissement moyen $\Delta\tau = \frac{1-W}{W}$ puisque $\tau(W = 1) \equiv \tau_0 = 1$. La vitesse d'un analyte mobile est donc

$$V = \frac{\langle \Delta x \rangle}{\tau} = \frac{\langle \Delta x \rangle}{\tau_0} \times \frac{1}{\frac{1}{W}} \quad (\text{A.1})$$

puisque $\tau = \frac{1}{W} = \tau_0 \times \frac{1}{W}$. Ici, $\langle \Delta x \rangle$ représente le déplacement moyen lors d'un saut de durée $1 + \Delta\tau$. Notez que $\Delta\tau = 0$ quand le potentiel attractif est nul. Pour un cas général, où W varie d'un site à l'autre, il faut moyenner sur tous les sites et nous obtenons

$$\sum_{i=0}^{2d} f_i = 1, \quad \langle \Delta\tau \rangle = \left\langle \frac{1}{W} \right\rangle - 1 = \sum_{i=0}^{2d} \frac{f_i}{W^i} - \sum_{i=0}^{2d} f_i \quad (\text{A.2})$$

où f_i correspond à la fraction de sites libres adjacents à i obstacles. La vitesse peut alors être exprimée comme

$$V = V(W = 1) \times \frac{1}{\left(\sum_{i=0}^{2d} \frac{f_i}{W^i}\right)}. \quad (\text{A.3})$$

De la même façon, la mobilité

$$\mu^* = \frac{V}{\mu_0 \varepsilon} = \frac{V(W = 1)}{\mu_0 \varepsilon} \times \frac{1}{\left(\sum_{i=0}^{2d} \frac{f_i}{W^i}\right)}. \quad (\text{A.4})$$

L'équation A.4 correspond à l'équation 3.1 puisque

$$\mu_S^* = \frac{V(W = 1)}{\mu_0 \varepsilon} \quad (\text{A.5})$$

$$\mu_A^* = \frac{1}{\left(\sum_{i=0}^{2d} \frac{f_i}{W^i}\right)}. \quad (\text{A.6})$$

Bibliographie

1. <http://www.aps.org/meet/CENT99/BAPS/abs/S5087207.html>
2. D. Tietz, *La physique au Canada*, Volume 55, no. 3 (mai/juin 1999)).
3. <http://www.acfas.ca/congres/congres67/S368.HTM>
4. D. Tietz, *Advances in Electrophoresis*, Volume 2 (VCH Publ., New York, pp.112 (1988)).
5. M. J. Saxton, *Current Topics in Membranes*, Volume 48 (Academic Press, pp.229 (1999)).
6. D. F. Kucik, E. L. Elson, M. P. Sheetz, *Biophys. J.* **76**, 314 (1999).
7. L. A. Gheber, M. Edidin, *Biophys. J.* **77**, 3163 (1999).
8. F. L. H. Brown, D. M. Leitner, J. A. McCammon, K. R. Wilson, *Biophys. J.* **78**, 2257 (2000).
9. H. Noguchi, *J. Chem. Phys.* **112**, 9671 (2000).
10. J. Yan, N Best, J. Z. Zhang, H. Ren, R. Jiang, J. Hou, N. J. Dovichi, *Electrophoresis* **17**, 1037 (1996).
11. O. J. Lumpkin, B. H. Zimm, *Biopolymers* **21**, 2315 (1982).
12. B. Tinland, L. Meistermann, G. Weill, *Phys. Rev. E* **61**, 6993 (2000).
13. B. Amsden, *Macromolecules* **31**, 8382 (1998).
14. J. Eisinger, J. Flores, W. P. Petersen, *Biophys. J.* **49**, 987 (1986).
15. E. J. Garboczi, M. F. Thorpe, M. S., De Vries, A. R., Day, *Phys. Rev. A* **43**, 6473 (1991).
16. M. J. Saxton, *Biophys. J.* **52**, 989 (1987).
17. M. J. Saxton, *Biophys. J.* **61**, 119 (1992).
18. M. J. Saxton, *Biophys. J.* **64**, 1053 (1993).
19. W. Xia, M. F. Thorpe, *Phys. Rev. A* **38**, 2650 (1988).
20. M. J. Saxton, *Biophys. J.* **66**, 394 (1994).
21. G. W. Slater, H. L. Guo, *Electrophoresis* **17**, 977 (1996).
22. G. W. Slater, H. L. Guo, *Electrophoresis* **17**, 1407 (1996).
23. K. A. Ferguson, *Metabolism* **13**, 985 (1964).
24. A. G. Ogston, *Trans. Faraday Soc.* **54**, 1754 (1958).

25. C. J. O. R., Morris, *Protides of the Biological Fluids, 14th Colloquium* (Elsevier Publ., New York, pp. 543 (1967)).
26. D. Rodbard, A. Chrambach, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **65**, 970 (1970).
27. D. Tietz, in : A. Chrambach, M. J. Dunn, B. J. Radola, (Eds.) *Advances in Electrophoresis*, Volume 2 (VCH Publishers, Weinheim, pp. 109 (1988)).
28. P. Serwer, *Electrophoresis* **4**, 375 (1983).
29. G. W. Slater, J. Rousseau, J. Noolandi, C. Turmel, M. Lalande, *Biopolymers* **27**, 509 (1988).
30. C. J. O. R., Morris, *Protides Biol. Fluids* **14**, 543 (1966).
31. H. L. Guo, G. W. Slater, *Electrophoresis* **17**, 977 (1996).
32. H. L. Guo, G. W. Slater, *Electrophoresis* **17**, 1407 (1996).
33. J. R. Treurniet, G. W. Slater, *J. Chromatogr. A* **772**, 39 (1997).
34. J.-F. Mercier, G. W. Slater, *Electrophoresis* **19**, 1560 (1998).
35. I. J. Colton, J. D. Carbeck, J. Rao, G. M. Whitesides, *Electrophoresis* **19**, 367 (1998).
36. K. Taketa, *Electrophoresis* **19**, 1774 (1998).
37. J.-F. Mercier, G. W. Slater, *J. Chem. Phys.* **110**, 6057 (1999).
38. J.-F. Mercier, G. W. Slater, *J. Chem. Phys.* **110**, 6050 (1999).
39. W. H. Press, W. T. Vetterling, S. A. Teukolsky, B. P. Flannery, *Numerical Recipes in Fortran 77, Second Edition* (Cambridge University Press, New York, pp. 77 (1986)).
40. W. H. Press, W. T. Vetterling, S. A. Teukolsky, B. P. Flannery, *Numerical Recipes in Fortran 77, Second Edition* (Cambridge University Press, New York, pp. 63 (1986)).
41. M. J. Saxton, *Biophys. J.* **70**, 1250 (1996).
42. Th. M. Nieuwenhuizen, P. F. J. Van Velthoven, M. H. Ernst, *Phys. Rev. Lett.* **57**, 2477 (1986).
43. D. Tietz, E. Gombocz, A. Chrambach, in : M. J. Dunn (Eds.) *Electrophoresis '86*, (VCH Publishers, Weinheim, pp. 253 (1986)).
44. R. L. Rill, D. H. Van Winkle, B. R. Locke, *Anal. Chem.* **70**, 2433 (1998).

45. R. L. Rill, B. R. Locke, Y. Liu, J. Dharia, D. Van Winkle, *Electrophoresis* **17**, 1304 (1996).
46. Z. J. Tan, V. T. Remcho, *Electrophoresis* **19**, 2055 (1998).
47. K. Starchev, J. Sturm, G. Weill, C.-H. Brogren, *J. Phys. Chem. B* **101**, 5659 (1997).
48. G. W. Slater, T. B. L. Kist, H. Ren, G. Drouin, *Electrophoresis* **19**, 1525 (1998).
49. D. C. Schwartz, C. R. Cantor, *Cell* **37**, 67 (1984).
50. C. Turmel, E. Brassard, G. W. Slater, J. Noolandi, *Nucleic Acids Res.* **18**, 569 (1990).
51. J. V. Viovy, F. Miomandre, M. C. Miquel, F. Caron, F. Sor, *Electrophoresis* **13**, 1 (1992).
52. S. Gurrieri, S. B. Smith, C. Bustamante, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Volume 96, 453 (1999).
53. L. C. Smith, C. R. Cantor, *Meth. Enzymol.* **155**, 449 (1987).
54. T. Y. Zhang, C. L. Smith, C. R. Cantor, *Nucleic Acids Res.* **19**, 1291 (1991).
55. G. F. Carle, M. V. Olson, *Trends Biochem. Sci.* **12**, 284 (1987).
56. S. Marshall, *Research and Development Online Magazine* February (1999).
57. J. Hicks, *Research and Development Online Magazine* February (1999).
58. R. Marsili, *Research and Development Online Magazine* February (1999).
59. G. W. Slater, H. L. Guo, G. I. Nixon, *Phys. Rev. Lett.* **6**, 1170 (1997).
60. J. Han, S. W. Turner, H. G. Craighead, *Phys. Rev. Lett.* **8**, 1688 (1999).
61. J. S. Bader, R. W. Hammond, S. A. Henck, M. W. Deem, G. A. McDermott, J. M. Bustillo, J. W. Simpson, G. T. Mulhern, J. M. Rothberg, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **96**, 13165 (1999).
62. J. Han, H. G. Craighead, *Science* **288**, 1026 (2000).
63. M. Ueda, H. Oana, Y. Baba, M. Doi, K. Yoshikawa, *Biophys. Chem.* **71**, 113 (1998).
64. C. Carlsson, A. Larsson, M. Jonsson, B. Nordén, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 3871 (1995).
65. S. J. Hubert, G. W. Slater, J. L. Viovy, *Macromolecules* **29**, 1006 (1996).
66. I. Wong, N. Pernodet, K. W. Shin, H. White, M. Rafailovich, J. Sokolov, B. Chu, A. Rahman, C. J. Durning, *Bulletin of the American Physical Society*, Volume 44 (Partie II, résumé no. WC31.12, pp.1712 (1999)).

67. A. Baumgärtner, *J. Chem. Phys.* **72**, 871 (1980).
68. A. Baumgärtner, *J. Chem. Phys.* **73**, 2489 (1980).
69. Y.-J. Sheng, A. Z. Panagiotopoulos, S. K. Kumar, I. Szleifer *Macromolecules* **27**, 400 (1994).
70. J. J. Freire, J. Pla, A. Roy, R. Prats, *Macromolecules* **19**, 452 (1986).
71. J. J. Freire, A. Roy, J. G. de la Torre, *Macromolecules* **19**, 457 (1986).
72. A. Roy, J. J. Freire, J. G. de la Torre, *Macromolecules* **20**, 342 (1987).
73. A. Roy, J. J. Freire, J. G. de la Torre, *Macromolecules* **20**, 342 (1987).
74. F. F. Abraham, M. Kardar, *Science* **252**, 419 (1991).
75. M. Doi, S. F. Edwards, *The Theory of Polymer Dynamics* (Oxford Science Publ., Oxford, pp. 91 (1986)).
76. I. Carmesin, K. Kremer, *Macromolecules* **21**, 2819 (1988).
77. W. H. Press, W. T. Vetterling, S. A. Teukolsky, B. P. Flannery, *Numerical Recipes in Fortran 77, Second Edition* (Cambridge University Press, New York, pp. 436 (1986)).
78. E. Arvanitidou, D. Hoagland, *Phys. Rev. Lett.* **67**, 1464 (1991).
79. G. W. Slater, G. I. Nixon, *La Physique au Canada* septembre à octobre, 177 (1997).
80. J. M. Schurr, S. B. Smith, *Biopolymers* **29**, 1161 (1990).
81. S. B. Smith, A. J. Bendich, *Biopolymers* **29**, 1167 (1990).
82. M. Doi, S. F. Edwards, *The Theory of Polymer Dynamics* (Oxford Science Publ., Oxford, pp. 208 (1986)).
83. S. A. Sukhishvili, Y. Chen, J. D. Müller, E. Gratton, K. S. Schweizer, S. Granick, *Nature* **406**, 146 (2000).
84. C.H. Mak, B.G. Koehler, S.M. George, *J. Vac. Sci. Technol.* **6**, 856 (1988).
85. U. Albrecht, P. Leiderer, *Phys. Rev. Lett.* **68**, 3192 (1992).
86. S. Herminghaus, U. Sigel, U. Albrecht, P. Leiderer, *Proceedings of the XVth Morion Workshop "Short and Long Chains at Interfaces" Condensed Matter Physics Series*, (J. Dailont et al. (Villars-sur-Ollon, Switzerland, 1995)).
87. J. Rousseau, G. Drouin, G.W. Slater, *Phys. Rev. Lett.* **79**, 1945 (1997).
88. C. Wu, M.A. Quesada, D.K. Schneider, R. Farinato, F.W. Studier, B. Chu, *Electrophoresis* **17**, 1103 (1996).