



Plano de Trabalho de Conclusão do Curso de Bacharelado em
Física: Pesquisa Básica

Modelagem Computacional do Processo de Translocação de Cadeias de Polímeros

Vinicius Beltram Tergolina

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Pereira dos Santos

Matrícula: 00161195

Declaração

O programa utilizado durante este trabalho para a coleta de dados foi escrito do início por mim durante os anos acadêmicos de 2014 e 2015. Eu fui orientado inicialmente pelo Dr. Simon Hanna durante minha estadia na Universidade de Bristol e depois pelo Dr. Alexandre Pereira dos Santos após minha volta à Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Todo o trabalho de coleta de dados, modificação do programa e análise dos dados apresentados nesse trabalho foi realizado por mim também.

Resumo

O processo de translocação de uma cadeia de polímeros por um nanoporo é investigado utilizando simulações computacionais em duas dimensões. A condição inicial de translocação é definida em contraste com diferentes autores como uma cadeia polimérica fixa por uma das pontas. Os resultados levam a interessantes observações como a densidade de probabilidade de translocação da cadeia apresentar diferenças fundamentais com o modelo unidimensional. Este modelo é testado apresentando um comportamento de relaxação próximo ao da literatura com tempo de relaxação $\tau \sim N^{2,26}$ e os resultados são obtidos utilizando um novo método que impede o cruzamento entre ligações dentro da cadeia.

Abstract

The translocation process of a polymer chain through a nanopore is investigated utilizing computer simulations in two dimensions. A translocation initial condition is defined in contrast with different authors as a tethered chain. The results lead to an interesting comparison including, the probability density of the chain's translocation presenting fundamental differences with the one dimensional model. This model is tested presenting a relaxation behaviour close to the literature with the relaxation time $\tau \sim N^{2.26}$ and the results are achieved recalling on a new method for the avoiding of bond crossing.

Agradecimentos

Eu gostaria de expressar a minha gratidão a ambos meus orientadores, Dr. Simon Hanna cujo aconselhamento foi imperativo no desenvolvimento deste projeto e Dr. Alexandre Pereira dos Santos cujo acompanhamento foi essencial para o processo de tradução e melhoramento da monografia. Gostaria também de agradecer a fundação CNPq por financiar meu ano de estudos na Universidade de Bristol tornando este projeto possível. Isto se estende à Universidade de Bristol também por ter me aceitado, e para a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, responsável pela minha formação.

Sumário

1. Introdução	7
1.1 Contexto Histórico.....	8
2. Objetivos	10
3. Teoria	11
3.1 Movimento Browniano.....	13
3.2 Lei de Stokes.....	14
3.3 Modelos Esfera Mola	15
3.4 Processo de Translocação.....	18
4. Métodos	19
4.1 Equação de Langevin.....	19
4.2 Modelagem do Polímero.....	20
4.3 Modelagem do Nanoporo.....	21
4.4 Linguagem Python.....	22
4.5 Erros.....	23
5. Resultados e discussão	24
4.1 Resultados - Polímero Livre.....	26
4.2 Resultados - Translocação	27
6. Conclusão	32
7. Referências	34

1 Introdução

O estudo de moléculas de estrutura polimérica e o desenvolvimento de teorias relacionadas à sua dinâmica é um marco fundamental na ciência no século 20. Através de ferramentas capazes de observar e manipular essas moléculas (como as pinças ópticas ou o microscópio de força atômica), cientistas foram capazes de obter informações sobre a dinâmica de relaxação e processos de translocação destas, com uma gama de utilidades, desde o desenvolvimento de compostos sintéticos para indústria até o uso em epidemiologia.^{1,2} Exemplos de aplicações da ciência de polímeros para o campo da biologia são o transporte de proteínas através de canais membranosos e o transporte de moléculas de DNA e RNA através de poros^{1,2}. No campo da química industrial, a permeação forçada de moléculas poliméricas e a eletroforese são cruciais para a separação e purificação de macromoléculas sintéticas e biológicas.⁴

Polímeros são moléculas compostas por muitas unidades repetidas quimicamente unidas por ligações covalentes. A palavra “polímero” deriva do grego antigo *polus merus* que significa “muitas” “partes” e, no caso dos polímeros, estas partes são denominadas monômeros.³ Monômeros são pequenas moléculas que usualmente contêm carbono e muitas vezes oxigênio, hidrogênio, nitrogênio entre outros. Após o processo de polimerização, os monômeros se ligam para formar a cadeia polimérica. A estrutura em forma de cadeia é o que compõe todas as moléculas poliméricas, desde biopolímeros como o DNA até os plásticos sintéticos³, embora essas cadeias sejam compostas por mais de um elemento, nos valemos da ideia de uma espinha dorsal de átomos quando nos referimos aos átomos de carbono que fazem parte da cadeia, visto que os mesmos formam a estrutura principal dessas cadeias.

A translocação de polímeros por poros de escala nanométrica é um processo crucial para a biologia. Este fenômeno ubíquo lida com como moléculas poliméricas carregadas eletricamente, a exemplo: polinucleotídeos e proteínas, se movem de uma região do espaço até outra por meios superocupados^{10,11}. Recentemente observamos um grande esforço para a monitoração e controle de processos de translocação de macromoléculas através de poros (também compostos de proteínas ou materiais sintéticos do tipo estado-sólido), devido à importância tecnológica e social do sequenciamento de DNA.¹¹ Neste pro não foram modeladas moléculas poliméricas carregadas eletricamente, mas, por simplicidade, me foquei nas barreiras entrópicas impostas pelo nanoporo.

A física teórica sofreu uma revolução nas últimas décadas e uma grande parte deste aprimoramento foi catalisado pela evolução da computação e da sua utilização na resolução de modelos numéricos. O principal exemplo, o método de Monte Carlo¹² teve

seu uso em simulações científicas ampliado exponencialmente durante os últimos anos.. Embora a utilização de simulações computacionais seja cada vez mais exequível, permitindo a cientistas testar modelos numéricos de maneiras acessíveis, as quais não estavam presentes cinquenta anos atrás, simulações de N-corpos ainda são muito custosas computacionalmente devido aos múltiplos cálculos envolvidos durante o seu procedimento, cada vez obrigando mais cientistas a procurar linguagens de programação e algoritmos mais rápidos e compactos. Durante este projeto, eu desenvolvi um código em Python, uma linguagem de programação interpretada, para gerar todos os dados analisados.

Como é claramente impossível para um único trabalho cobrir o campo da ciência de polímeros com detalhes, neste projeto nos focamos no estudo da dinâmica de relaxação de moléculas poliméricas isoladas utilizando um algoritmo capaz de modificar uma gama de parâmetros da molécula, detalhado na seção de métodos. Posteriormente eu fui capaz de realizar um estudo sobre a translocação de cadeias poliméricas através de uma simplificação nas condições de modelagem.

1.1 Contexto histórico

Nossa sociedade está intimamente ligada aos polímeros desde tempos ancestrais, não apenas em razão de o nosso material genético estar estruturado como eles mas também porque os mesmos compoem materiais que foram e continuam sendo primordiais para nossa rotina. Desde a nossa vestimenta – seda, uma fibra natural proteica – ao papel em que escrevemos e imprimimos – celulose, a base estrutural de plantas verdes – nós dependemos primordialmente de materiais estruturados por cadeias poliméricas.

O nascimento da ciência de polímeros ocorre em 1920, no ano em que Staudinger propôs em um artigo histórico que a borracha e outros polímeros como o amido e as proteínas, são longas cadeias de pequenas unidades repetidas unidas por ligações covalentes, dando início à hipótese macromolecular.⁵ Embora as ideias de Staudinger sejam bem aceitas atualmente, elas não foram vistas com bons olhos até 10 anos após a sua publicação, quando a noção de que os materiais que os químicos criavam (polimerizavam) desde o meio do século XIX, assumidos como coloides, foi abandonada. Isso ocorreu quando medições indicaram pesos elevados para as moléculas poliméricas, essas confirmadas por osmometria de membrana e pelas medições de viscosidade na solução de Staudinger.²⁰

Durante os 30 anos que seguiram este período, os principais conceitos da ciência de polímeros foram estabelecidos, e destes conceitos, os desenvolvidos por Kuhn, Rouse e Zimm são os mais relevantes para este projeto.^{3,4} O tratamento teórico de Kuhn e as

teorias de Rouse e Zimm serão discutidas posteriormente. Os conceitos apreciados pelo trabalho de Flory, como a introdução do volume excluído, cunhado por Kuhn, que levou a noção de ponto theta e ao seu trabalho de vanguarda com soluções poliméricas, são também de fundamental importância para este projeto. Estes conceitos em conjunto da teoria de Flory-Huggins para soluções⁷ – um modelo matemático que adaptou a expressão usual da entropia de mistura, resultando em uma equação para a energia livre de Gibbs da mistura entre um polímero e um solvente – terão suas principais ideias discutidas posteriormente.

Mais recentemente, destaco o trabalho de Perkins⁸ e o trabalho teórico de Ibanez-Garcia e Simon Hanna⁹ como exemplos. Utilizando pinças ópticas o primeiro obteve resultados interessantes ao realizar medições da dinâmica de relaxação de moléculas de DNA esticadas e fixas. Garcia e Hanna também realizaram um estudo sobre a relaxação de cadeias poliméricas fixas e esticadas utilizando o modelo de esfera-mola, detalhado posteriormente. O trabalho realizado por eles incluía interações hidrodinâmicas e correntes de cisalhamento, diferente do presente trabalho. O trabalho de Chuan *et al.* e Kaufi *et al.* também foram utilizados como referência neste projeto.¹⁰

21

2. Objetivos

No começo deste projeto o meu objetivo principal era a simulação realística da simulação de uma cadeia polimérica em uma solução theta, utilizando conceitos da dinâmica Browniana e de modelos do tipo esfera-mola utilizados em muitos trabalhos de física anteriores.^{9, 14, 17, 18, 19, 21}

Os parâmetros principais obtidos foram as propriedades de escala da cadeia polimérica que geraram diferentes tempos de translocação e relaxamento devido aos diferentes números de corpos utilizados na simulação. Estes me permitiram realizar uma comparação com outros autores e com a literatura, e, logo, obter uma ideia da precisão do modelo. Outros estudos como o da densidade de probabilidade de translocação²¹, e o uso de diferentes configurações iniciais foram adicionados em estágios posteriores do projeto.

3 Teoria

Em alguns ramos da física, temos o oscilador harmônico ou o gás ideal como modelos iniciais para o desenvolvimento de teorias mais complexas que os sucedem. Na física de polímeros esse papel é preenchido pela *cadeia ideal*.

Quando consideramos moléculas poliméricas reais, unidas por ligações covalentes, os estados conformacionais que as caracterizam são susceptíveis a barreiras entrópicas impostas pela interação entre os monômeros que compõem estas moléculas. Estes efeitos, que limitam a gama de configurações que podem ser assumidas por esta molécula, podem ser explicados por vários fatores. Entre estes está a correlação entre ângulos formados pelas ligações químicas, e um dos princípios fundamentais da física, dois corpos não podem ocupar o mesmo espaço ao mesmo tempo. Para evitar a grande complexidade envolvida em modelar o primeiro, utilizamos o conceito de uma cadeia ideal.

Seguindo o trabalho de De Gennes ¹³ nós aplicamos o conceito de escala para a cadeia polimérica. Quando observamos a cadeia à curtas distâncias, a interação entre monômeros fica clara, visto que estamos observando estes monômeros individualmente, mas, ao estendermos o nosso campo de observação para o campo macromolecular, este efeito pode ser ignorado, nesse caso teremos a cadeia livremente articulada. Na física de polímeros, um dos parâmetros mais importantes que representa a estatística geral de uma cadeia é a distância média quadrática de começo ao fim da cadeia $\langle R^2 \rangle$. Na Figura 1 temos representado esse vetor no modelo da cadeia livremente articulada, a correlação angular entre monômeros, representada pelo cosseno dos ângulos formados pelas suas ligações, é ignorada ($\langle \cos \theta_{ij} \rangle = 0$).

A distância média quadrática de começo ao fim é proporcional ao número de segmentos na cadeia e, por simples dimensionamento de escala, tem de ser proporcional ao quadrado do comprimento de segmento.

$$\langle R^2 \rangle = nb^2 \quad . \quad (1)$$

Onde b é o comprimento de Kuhn, a distância mínima entre monômeros definida como constante e utilizada para ignorar correlações de curto alcance, e n , o número de monômeros. ^{3,4}

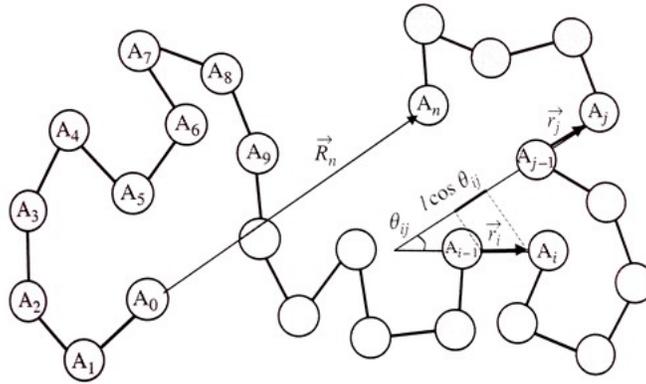


Figura 1: Vetor começo-fim em uma molécula polimérica. ³

Ao afirmar que a distância mínima entre monômeros em nossa cadeia é b estamos de fato substituindo muitos monômeros reais da cadeia real por segmentos em nossa nova cadeia, esta, continua flexível, todavia suas ligações agora estão livres para rotar independentemente das barreiras entrópicas impostas pelas correlações de curto alcance de um polímero real. Esta suposição é fundamental para outro conceito que será discutido na seção seguinte, o Caminhante *Aleatório*. Ao analisar o polímero a longas distâncias, todas suas torções e ângulos de ligações se tornam igualmente prováveis. Este mecanismo representa um processo de média aritmética nula e variância não nula, um processo de *Weiner*.

A molécula tem o comprimento de contorno de uma cadeia livremente articulada, definido como $R_{max} = nb = C_N N l$, N sendo o número total de monômeros reais e l o seu comprimento. A *razão característica*, C_N , expressa as dimensões relativas de moléculas relaxando, estatisticamente. ³

$$C_N = \frac{\langle R^2 \rangle}{N l^2} . \quad (2)$$

Finalmente, no limite assintótico, $C_N = C_\infty = \frac{nb^2}{N l^2}$, e mais precisamente, $nb = N l$

quando a nossa cadeia esta estendida, portanto, definimos a nossa cadeia em termos de um mínimo comprimento e um máximo número de segmentos.

Como foi discutido, as conformações de uma cadeia polimérica, em uma solução diluída, podem ser modeladas através de processos de Wiener, mesmo assim, este não leva em consideração efeitos estéricos. Uma cadeia polimérica real é melhor representada por um caminhante aleatório auto-evitante, um conceito similar ao caminhante aleatório mas que considera a repulsão entre monômeros. Este efeito, que diminui a gama de possíveis conformações assumidas pelo polímero e faz com que este expanda, é conhecido como *volume excluído*, o principal conceito da teoria de Flory-Huggins.⁶

O tipo de interações entre moléculas poliméricas e as moléculas que compõe o solvente também afeta a obtenção de dados. Ao utilizarmos o conceito de *condição theta*¹⁴, nós podemos ignorar os diferentes tipos de interação polímero-solvente. A condição theta se aplica se um solvente é pobre o suficiente para cancelar os efeitos de expansão do volume excluído. Experimentalmente isso pode ser realizado ao escolhermos uma certa temperatura para o solvente. Em minhas simulações, alguns efeitos do volume excluído foram levados em consideração mas outros não, isso será discutido novamente na seção de métodos.

3.1 Movimento Browniano

Na seção de métodos, discutiremos como simulamos a dinâmica de um único monômero utilizando a *equação de Langevin*, uma importante parte destas é o *movimento Browniano*.

Dependendo do tamanho relativo entre as partículas do soluto e do solvente as partículas podem experimentar um movimento aleatório (uma caminhada aleatória), isto foi observado por Brown e explicado por Einstein.¹⁵ O mesmo demonstrou que o movimento aleatório da partícula resulta de um constante bombardeamento imposto a ela pelas partículas menores que compõem a solução. Ele definiu o primeiro momento da posição da partícula como sendo nulo e logo concluiu que a probabilidade da partícula se mover em qualquer direção é sempre a mesma. Posteriormente ele calculou o segundo momento da partícula movendo-se em 1 dimensão e obteve:

$$\langle x^2 \rangle = 2Dt \quad . \quad (3)$$

Onde D é o coeficiente de difusão e t o tempo. Mais tarde, ao utilizar seus resultados em conjunto com a lei de Fick, ele foi capaz de encontrar a relação entre D , o coeficiente de atrito entre a partícula e o meio viscoso, ζ , a temperatura da solução T e a constante de Boltzmann k_B ,

$$D = \frac{T k_B}{\zeta} . \quad (4)$$

A convergência de um caminhante aleatório é controlada pelo teorema do limite central, e a distribuição normal que governa o processo tem um segundo momento dado por:

$$\langle x^2 \rangle = \frac{t \epsilon}{\Delta t} . \quad (5)$$

Com $\epsilon = 6D\Delta t$ sendo o tamanho do passo da caminhada aleatória, o qual é derivado da versão tridimensional do segundo momento da partícula, $\langle x^2 \rangle = 6Dt$, como mostrado por Einstein.¹⁵

3.2 Lei de Stokes

O número de Reynolds R_e é uma quantidade adimensional definida para analisar a importância entre as forças inerciais e as forças viscosas e é utilizado para prever os padrões de correntes de fluidos na mecânica dos fluidos.

$$R_e \sim \frac{a}{\eta} . \quad (6)$$

Onde a é o raio da partícula e η a viscosidade do solvente.

Nas condições simuladas nesse projeto, lidamos com números de Reynolds muito pequenos, o que faz aplicável o uso do coeficiente de atrito de Stokes e da lei de Stokes³ para, respectivamente, dar forma à força estocástica e a força de atrito presentes no modelo do projeto. A constante é dada por:

$$\zeta = 6\pi\eta a . \quad (7)$$

Enquanto a Lei de Stokes é expressa por:

$$\vec{F}_{\text{Atrito}} = \zeta \frac{d\vec{x}}{dt} . \quad (8)$$

Onde x representa a posição da partícula. Com a união das equações 3,4 e 7 temos a forma do termo estocástico que irá representar nosso movimento Browniano:

$$\vec{F}_{\text{Estocástica}} = \sqrt{\frac{6Tk_b\zeta}{\Delta t}} \hat{n} . \quad (9)$$

Onde \hat{n} é um vetor aleatório normalizado que segue uma distribuição uniforme.

3.3 Modelos Esfera Mola

Como visto no começo desta seção, a cadeia ideal é o marco inicial da teoria física de polímeros, não obstante, a utilização de molas para representar ligações químicas e esferas para representar monômeros é o coração dos modelos do tipo esfera mola [Figura 2]. Os dois principais modelos esfera mola discutidos neste trabalho são o *modelo de Rouse* e o *modelo de Zimm*.

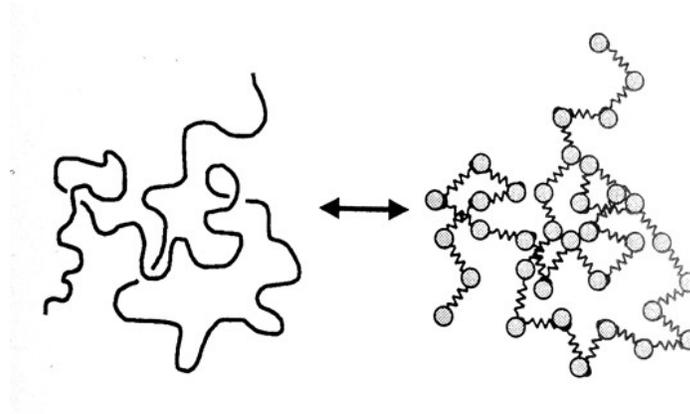


Figura 2 – uma cadeia de N esferas e $N-1$ molas representada ³

Na dinâmica de polímeros, o modelo de Rouse é a teoria mais fundamental para explicar cadeias de polímeros em líquidos. A mola descreve a força restauradora oriunda da entropia de conformação, e a esfera participa nas interações com as moléculas do solvente. O modelo faz a predição de que o centro de massa da molécula polimérica confinada alcança o estado de equilíbrio primeiro, após esta condição ser atingida a molécula alcança a conformação de equilíbrio.¹⁷

Como dito na seção 1.1.1, moléculas poliméricas são compostas por muitas unidades repetidas e exibem características fractais, a cadeia é representada por N esferas conectadas por molas de comprimento de raiz quadrática média b , a literatura diz que o tamanho da cadeia polimérica é relacionado ao número de monômeros que a compõem pela escala:

$$R \approx bN^{\nu} \quad . \quad (10)$$

O análogo da dimensão fractal para o polímero é ν . Para uma cadeia ideal $\nu = 1/2$

Para uma cadeia ideal o tempo de relaxação de Rouse é dado por:

$$\tau_R \approx \tau_0 N^2 \quad . \quad (11)$$

Onde τ_0 é o tempo de relaxação de Kuhn:

$$\tau_0 = \frac{\zeta b^2}{T k_b} \quad . \quad (12)$$

Quando uma partícula se move por um solvente ela experiencia uma resistência do meio viscoso pelo fato de que a mesma deve arrastar parte do solvente que a rodeia, ao fazer isso ela também estende a sua área de influência e, logo, ela influencia o movimento de partículas próximas a ela. Nós chamamos este efeito de interações hidrodinâmicas. Estas interações são ignoradas no modelo de Rouse, o que é uma hipótese razoável para condensados poliméricos, mas não é correta para polímeros em uma solução. Os cálculos para as interações hidrodinâmicas foram realizados por Zimm, que adicionou estas correções utilizando um tensor de Oseen¹⁸. Nós não entraremos em detalhes quanto a

descrição matemática do modelo de Zimm em razão de as interações hidrodinâmicas não terem sido implementadas neste projeto. Isto ocorreu em função dos altos custos computacionais requeridos para computar a matriz de operações necessária para calcular o tensor previamente referido (o que era incompatível com o prazo do projeto). Entretanto, a comparação com o tempo de relaxação do modelo de Zimm será incluído pois as simulações do projeto incluem uma forma de prevenção de cruzamento de ligações químicas (descrito na seção de métodos), que as difere do modelo de Rouse. O tempo de relaxação de Zimm é:

$$\tau_z \approx \tau_0 N^{\frac{3}{2}} \quad \text{para} \quad N < \frac{b^6}{V^2} . \quad (13)$$

Onde V é o volume excluído do solvente.

3.3.1 Mola FENE

A força entre os monômeros neste modelo é representada por uma força elástica (como uma mola). Mas a força de uma ligação química na realidade não se comporta linearmente, logo, não podemos representá-la utilizando a lei de Hooke. Ao invés disso, nos valem do modelo FENE¹⁹ “finitely extensible nonlinear elastic”, o qual propõe uma força da forma:

$$\vec{F}_{mola} = \frac{H}{1-\lambda^2} \vec{R}_i . \quad (14)$$

Onde H , a constante elástica, é dada por:

$$H = \frac{3k_b T}{L_s b} . \quad (15)$$

λ é a razão de extensão definida como $\lambda = R_i/L_s$, $R_i = r_{i+1} - r_i$ é o vetor de ligação, $L_s = N_k b$ é o comprimento de cada mola e $N_{ks} = N_k/N_s$ representa a fração do número de segmentos de Kuhn N_k pelo número de molas N_s na nossa cadeia⁹. Como discutido anteriormente, nós realizamos a simulação da cadeia com um grande número de ligações

reais por monômero, não apenas pela necessidade de superar as correlações de curto alcance, mas também por causa do tempo necessário para simular a cadeia crescer drasticamente à medida que aumentamos o número de esferas.

3.4 Processo de Translocação

A translocação de cadeias poliméricas através de nanoporos é um problema matematicamente complexo, principalmente porque é necessário interpretar a perda de possíveis estados assumidos pela cadeia quando calculamos sua entropia. As expressões para a entropia de um polímero de N_c conformações e sua energia livre são:

$$S = k_B \ln(N_c) \quad (16)$$

e

$$F(R) = E(R) - TS(R) \quad . \quad (17)$$

Onde R é a distância de começo ao fim da cadeia, E é a energia, F é a energia livre de Helmholtz e T a temperatura.

Este problema foi resolvido por Chuang J. *et al.* ²¹ que obteve, para uma cadeia unidimensional, expressões para F e para a função densidade de probabilidade $p(s,t)$ de um monômero sequencial s ao longo de uma cadeia localizada em um poro em um tempo t .

Em razão das condições de translocação que eu implementei neste projeto não serem comuns na literatura, os resultados do trabalho de Chuang foram descritos aqui por serem muito relevantes para este trabalho no sentido de serem palpáveis para a comparação dos resultados de escala que eu obtive. A condição imposta por Chuang foi a de que era permitido ao polímero flutuar por um tempo suficientemente longo para que o mesmo ficasse completamente aleatório e então era colocado ao lado do nanoporo, uma vez que a primeira esfera da cadeia entrasse no nanoporo ela não poderia voltar, evitando que ocorressem loops infinitos na simulação. Ele executou simulações para uma cadeia polimérica unidimensional sem forças externas, utilizando a dinâmica Browniana e o modelo de Rouse assim como neste projeto.

4 Métodos

4.1 Equação de Langevin

Já revelamos alguns dos conceitos chave sobre o movimento de uma esfera que foram utilizados nas simulações do projeto, a força estocástica que caracteriza o movimento Browniano, a força de atrito experimentada pela esfera quando esta se move por um solvente e a força de ligação, imposta por uma esfera sobre a outra, representada pela mola FENE. A canalização de todos estes efeitos em conjunto da força repulsiva, imposta para evitar a sobreposição de esferas, resulta na *equação de Langevin*:

$$\vec{F}_{total} = \vec{F}_{repulsiva} + \vec{F}_{ligação} + \vec{F}_{atrito} + \vec{F}_{estocástica} ,$$
$$m \frac{d^2 \vec{r}}{dt^2} = \vec{F}_{repulsiva} + \frac{H}{1-\lambda^2} \vec{R}_i - \zeta \frac{d\vec{r}}{dt} + \sqrt{\frac{6 T k_b \zeta}{\Delta t}} \hat{n} . \quad (18)$$

Aqui relembramos que estamos trabalhando com pequenos números de Reynolds, o que significa que o movimento de uma esfera é superamortecido e portanto podemos ignorar o termo inercial da equação.

4.1.1 Força Repulsiva

A força repulsiva escolhida para simular a impenetrabilidade do substrato foi obtida através de um potencial do tipo Lennard-Jones repulsivo, seguindo o trabalho de Ibanez-Garcia e Simon Hanna:⁹

$$U_i^{repulsivo} = U_0 \left(\frac{c}{r} \right)^5 , \quad (19)$$

$$\vec{F}_i^{repulsiva} = - \frac{\partial U_i^{repulsivo}}{\partial r} \hat{r} . \quad (20)$$

$U_0 = k_B T$ é o parâmetro de energia de interação, r representa a distância radial entre esferas e c é uma constante, calculada a partir da metade da separação média entre esferas ($c = R_s/2$), onde $R_s = b(N_{k,s})^{1/2}$. Para $x < 0,25c$, a força é considerada constante, ou seja, $F(x < 0,25c) = F(x = 0.25c)$, para prevenir possíveis instabilidades nas simulações causadas pela utilização de maiores passos temporais.

A equação de Langevin [Eq. 16] tem que ser resolvida numericamente. O método escolhido para tal foi o *método de Euler*, um dos métodos mais simples para resolver equações diferenciais ordinárias:

$$\vec{r}_i(t + \Delta t) = \vec{r}_i(t) + \Delta t \frac{d\vec{r}}{dt} . \quad (21)$$

Onde $r_i(t + \Delta t)$ é a nova posição radial da partícula, $x_i(t)$ é a antiga, Δt é o passo temporal escolhido e dx/dt é a velocidade, a qual é calculada utilizando a forma final da equação de Langevin [Eq. 16]:

$$\frac{d\vec{r}}{dt} = \frac{1}{\zeta} \left[-5 U_0 \left(\frac{c}{r} \right)^4 \hat{r} + \frac{H}{1 - \lambda^2} \vec{R}_i \right] + \sqrt{\frac{6 T k_b}{\zeta \Delta t}} \hat{n} . \quad (22)$$

4.2 Modelagem do Polímero

Durante o avanço do projeto, eu desenvolvi simulações com polímeros bidimensionais. Como será descrito posteriormente, eles são ideais para o estudo da escala de tempos de translocação em situações mais complexas. Por um lado, as simulações são mais rápidas e fáceis de serem realizadas do que em três dimensões, enquanto por outro lado, os efeitos do volume excluído ficam mais salientes. Considerando que o objetivo principal deste projeto era estudo do comportamento de escala dos tempos de relaxação em função do número de monômeros, as condições implementadas foram satisfatórias.

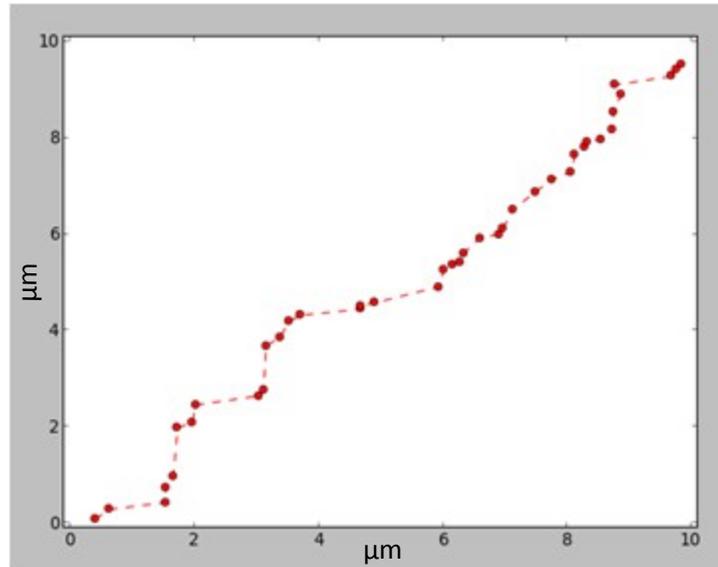


Figura 3 - Imagem do gerador de filmes para Python "Ion", mostrando uma cadeia de 40 monômeros no plano xy.

As simulações foram realizadas múltiplas vezes e as mesmas podiam ser visualizadas em filmes curtos, mostrando o comportamento da dinâmica da cadeia [Figura 5].

O movimento do polímero é regido pela Eq. 22. A dinâmica browniana impõe flutuações que foram computadas por uma função aleatória uniforme na linguagem de programação Python. O número de monômeros, com a exceção de quando este era variável, foi definido como 23 para as simulações sem o nanoporo e 30 para os remanescentes, visto que a configuração do nanoporo requeria uma cadeia mais complexa.

4.3 Modelagem do Nanoporo

As condições iniciais escolhidas para esse trabalho impõem uma cadeia polimérica fixa por uma das pontas com uma conformação reta em um dos lados do nanoporo e duas configurações diferentes no outro. A primeira conformação escolhida foi do tipo zig-zague e a segunda foi do tipo aleatória [Figura 4]. Como a cadeia está fixa por uma das extremidades ela tende a puxar a sua outra metade para o mesmo lado, o lado da parte fixa, antes que a dinâmica da metade não reta consiga afetar a conformação reta.

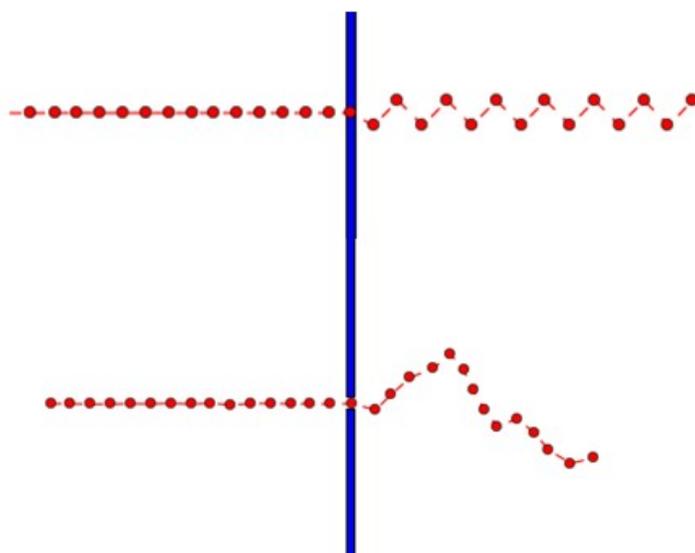


Figura 4 - Imagem das condições iniciais

A conformação zigue-zague foi escolhida pois a forma com que as molas estão posicionadas resulta em uma grande resistência contra a cadeia ser restaurada a uma conformação reta. A configuração aleatória foi escolhida para representar problemas mais realísticos. A condição de translocação impõe que o N -ésimo monômero da cadeia tenha passado pelo poro, resultando na transposição completa da cadeia pelo nanoporo. A exceção da parte vazada, o poro é modelado como uma barreira impenetrável e qualquer esfera que passe uma certa distância limite (um milésimo do diâmetro do poro) quando aproxima se dele sofre uma colisão elástica de maneira similar a repulsão de ligação. Embora esta não seja uma abordagem realística, visto que sabemos que em processos onde moléculas de DNA translocam se por poros na membrana celular os detalhes das forças de interação no poro tem um papel importante ²³, a condição de modelagem foi suficiente para os objetivos do projeto. O diâmetro do poro, quando não era uma variável, foi mantido constante de maneira a comportar apenas um monômero por vez, a sua profundidade foi mantida constante também.

4.4 Linguagem Python

A escolha da linguagem de programação Python não foi ideal como contabilizado ao fim do projeto. Embora sejam muito fáceis de serem implementadas, simulações em Python

são consideravelmente mais lentas do que simulações em outras linguagens de programação mais básicas pois a mesma é uma linguagem interpretada. Todavia, as implementações realizadas em Python são magníficas em certos aspectos, os resultados obtidos no projeto puderam ser monitorados em tempo real através do uso de bibliotecas específicas do Python. Filmes curtos mostrando a movimentação do polímero puderam ser extraídos facilmente do programa concedendo um potencial educacional interessante a estas simulações. Um outro ponto importante a ser considerado é que, com a difusão das linguagens de programação em GPU (placas de vídeo), como a linguagem híbrida PyOpenCL, as simulações em Python se tornarão mais e mais praticáveis. Esse tipo de linguagem pode calcular loops aritméticos (para matrizes grandes) de 10 a 100 vezes mais rápido do que a linguagem C como testes que eu mesmo realizei, apontaram.

4.5 Erros

Com a exceção da densidade de probabilidade os erros de todos os resultados foram calculados. Eles foram obtidos individualmente para cada simulação realizada. Isto foi feito através da obtenção de múltiplas medidas para os mesmos parâmetros e o cálculo da média e desvio padrão destes. As medidas do tempo de relaxação contra o número de monômeros, por exemplo, foram simuladas 5 vezes para cada número de monômeros testado.

5 Resultados e Discussão

Antes de realizar as simulações e obter os primeiros resultados, havia uma questão delicada a ser discutida, a escolha do passo de tempo adequado para os cálculos numéricos. Embora a escolha por menores passos de tempo seja sempre melhor no sentido da precisão incorporada, o custo é que as simulações são prolongadas proporcionalmente. Como o tempo que tínhamos era limitado, este estudo acabou se compensando como mostrado posteriormente.

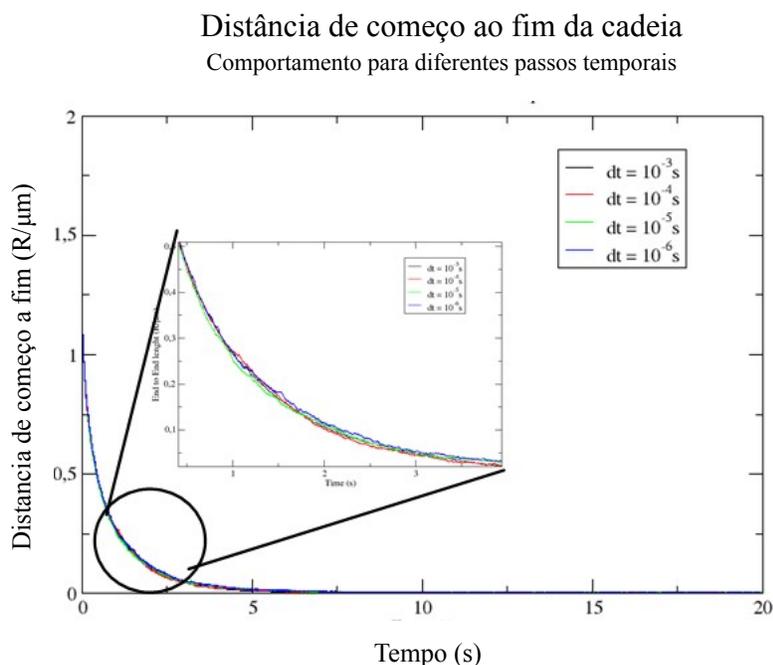


Figura 5

Eu medi a distância de começo ao fim de uma cadeia polimérica como descrito na Eq. 23 variando apenas o passo de tempo utilizado para as simulações. O teste demonstrou que a perda de precisão experimentada ao utilizarmos passos de tempo maiores era quase imperceptível. O programa modelador da dinâmica de uma cadeia polimérica com e sem a presença do nanoporo teve os mesmos parâmetros durante todo o experimento, com a exceção do número de esferas (quando o mesmo era variável) e da inclusão do estudo de uma cadeia fixa. Eles foram definidos como:

$$\Delta t = 10^{-3} \text{ s}, T = 293 \text{ K}, b = 1,803 \text{ nm}, \zeta = 367,5 k_B T, N_s = 2626,$$

L (o comprimento inicial da cadeia) = $0,95 * 4,7 \mu\text{m}$ (95% do máximo do comprimento de contorno), $N = 23$.²²

Estes parâmetros foram os mesmos utilizados por Ibanez-Garcia e Simon Hanna⁹ e foram escolhidos pela razão de que os mesmos já haviam sido testados em uma cadeia modelada pelo método esfera mola.

$$\langle R^2 \rangle = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \langle \vec{x}_i \cdot \vec{x}_j \rangle . \quad (23)$$

Onde $\langle R^2 \rangle$ é a distância de começo ao fim e x representa os vetores distância entre os segmentos da cadeia.

Durante as simulações do polímero translocando se por um nanoporo, uma das condições especificadas foi a de que o polímero estava fixo por um dos lados. Isso foi escolhido para simplificar o processo de translocação e garantir que as simulações não se estenderiam por um período deveras longo. Portanto, é interessante observar a dinâmica de relaxação para as diferentes condições, polímero livre e fixo:

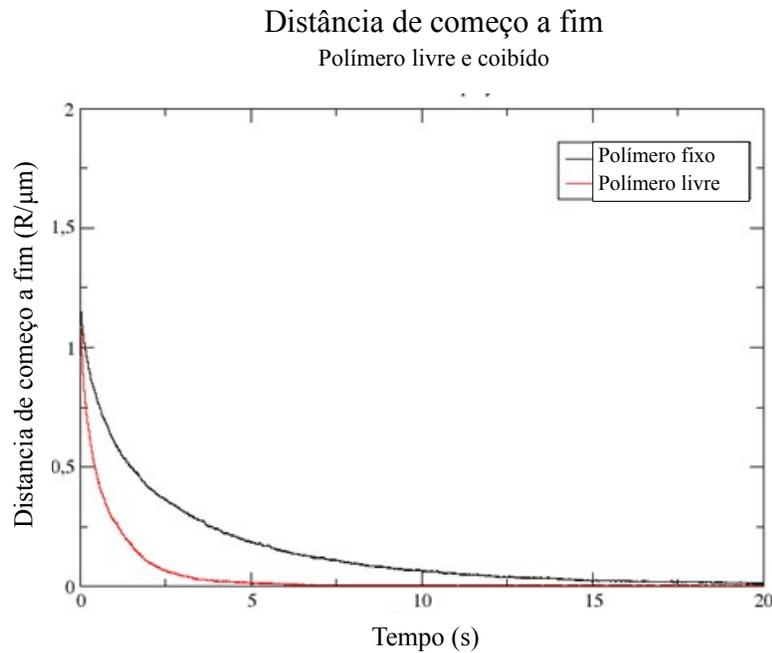


Figura 6

O que está sendo mostrado na [Figura 6] já era esperado. O polímero fixo demora mais tempo para relaxar que o livre. Este efeito é causado pelo simples fato de que ao fixarmos uma extremidade do polímero estamos subtraindo consideravelmente as possíveis configurações que podem ser assumidas pelo mesmo, representando uma clara

barreira entrópica. Uma analogia apropriada aqui seria imaginar uma situação em que dois homens seguram uma mola esticada. Quando ambos soltam a mola ao mesmo tempo ela se recolhe muito mais rápido do que quando apenas um o faz.

5.1 Resultados – Polímero Livre

Como mencionado na seção 3, um modo de investigar se a simulação proposta está mais próxima do modelo de Rouse ou do modelo de Zimm é medir o tempo de relaxação da cadeia polimérica para um diferente número de esferas [Eq. 11, 13]. A dinâmica de relaxação é movida imperativamente pela força de restauração da mola FENE, e esta é proporcional ao número N_s . A força de atrito tem o efeito de frear a velocidade de relaxação e a força estocástica ocasiona flutuações na dinâmica da simulação. Eu testei múltiplas simulações para diferentes números de monômeros [Figuras 7, 8], a condição de relaxação foi definida como a cadeia atingindo 5% do seu comprimento de começo a fim inicial.

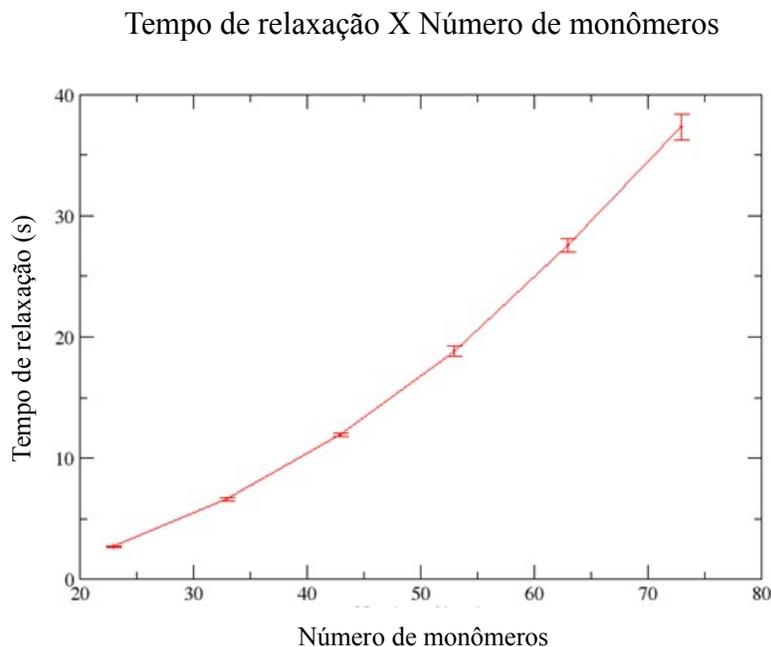


Figura 7

A figura acima [Figura 7] mostra que o processo foi governado por um tipo de lei de potências. Ao tomarmos o logaritmo do número de monômeros e do tempo de relaxação [Figura 8], e ajustarmos uma curva de regressão aos dados, encontramos que o tempo de relaxação segue $\tau \sim N^{(2,26 \pm 0,01)}$, fazendo com que o nosso modelo esteja mais próximo

da dinâmica de Rouse do que da dinâmica de Zimm, como já era esperado. Este resultado também serviu como um bom indicador de que a simulação estava se portando corretamente para medidas com diferentes números de monômeros.

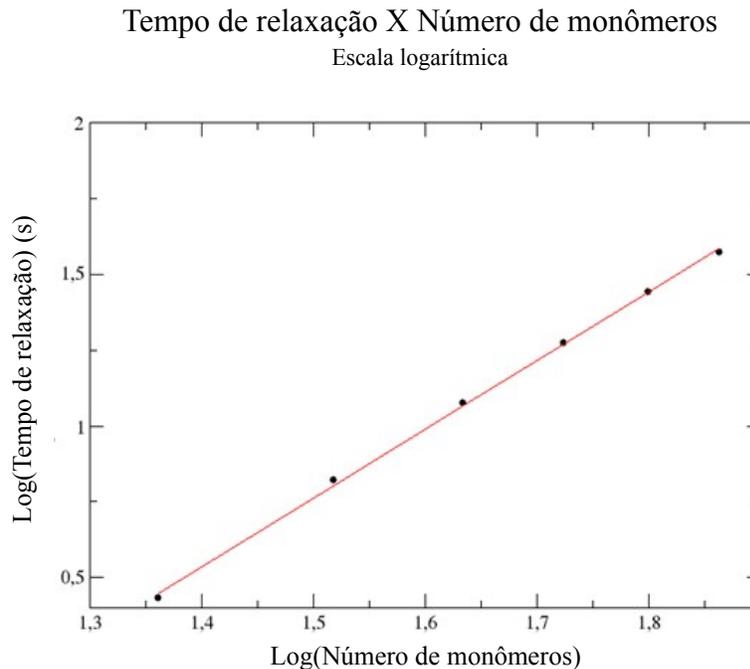


Figura 8

4.1 Resultados – Translocação

Começamos a analisar os resultados da translocação plotando as diferenças entre a dinâmica de relaxação das diferentes condições propostas na seção 3.2.2 e o polímero fixo sem a barreira entrópica representada pelo poro. Isto envolveu variar as configurações iniciais da cadeia para as conformações zigue-zague e randomizada, o que me levou a alterar o comprimento da cadeia para um estado não alongado seguindo condições de translocação realísticas.

O comprimento do poro foi mantido constante para as configurações zigue-zague e randomizada igual a $0,01\mu\text{m}$. O comportamento apresentado pela cadeia fixa sem a presença do nanoporo já foi discutido anteriormente, mas o que vemos [Figura 9] é que a presença do nanoporo freia a relaxação da cadeia ainda mais, como o esperado de uma

barreira física. O que é mais interessante neste teste é notar o comportamento extremamente instável apresentado pela cadeia, na configuração zigue-zague, durante a relaxação. Onde a conformação aleatória tem uma passagem consideravelmente suave pelo nanoporo, a cadeia em zigue-zague tem uma região de grande instabilidade seguida por um platô. É possível imaginar que este comportamento é próximo ao de um fio com múltiplos nós pelo seu comprimento passando por um poro, neste cenário à medida que os seus nós são desfeitos notamos o surgimento de picos de instabilidade. Vemos que após a translocação ser realizada os picos de instabilidade deixam de aparecer, mas o ruído causado por eles torna o equilíbrio da cadeia instável.

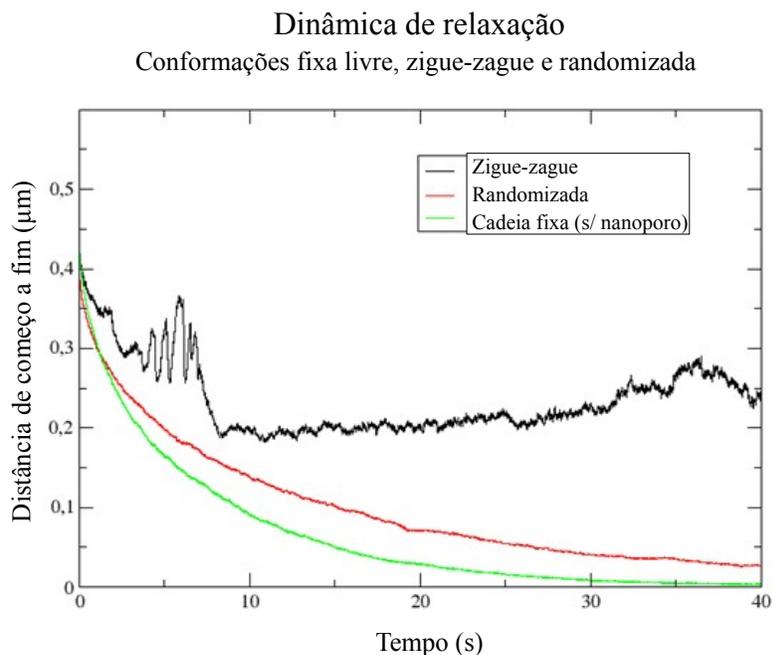


Figura 9 - Com o comprimento da cadeia $L = 3,9\mu\text{m}$

Após o comportamento da dinâmica de relaxação ter sido observado eu comparei as medidas obtidas para a translocação de nossa cadeia fixa bidimensional com diferentes autores^{10,21}. Um resultado importante a ser obtido, como discutido anteriormente era a densidade de probabilidade de translocação do polímero em função de diferentes tempos [Eq. 19]. Chuang não testou estes parâmetros para cadeias bidimensionais mas os seus resultados para cadeias unidimensionais concordam com a teoria. Seguindo os seus passos eu executei múltiplas simulações nas condições descritas anteriormente e normalizei as medidas para obter os resultados ilustrados pela Figura 10.

Vemos que a média do tempo de translocação da cadeia em zigue-zague é maior do que a da cadeia aleatória. A razão para isso é que a distribuição da cadeia aleatória,

em contraponto a cadeia em zigue-zague, tem um número maior de estados conformacionais acessíveis antes de chegar ao nanoporo, aumentando a velocidade do processo de translocação. A forma das distribuições de tempo de translocação tem uma diferença interessante, enquanto a cadeia em zigue-zague apresenta o comportamento de uma distribuição normal, a distribuição randomizada tem a forma de uma distribuição de Poisson, mais próxima à descrita pela Eq. 19 no modelo unidimensional não fixo. As principais diferenças que podemos apontar aqui são que o tempo de translocação de uma cadeia bidimensional é maior do que uma unidimensional visto que os efeitos do volume excluído são mais evidentes. Também, a largura da distribuição aleatória é de aproximadamente 2 segundos, próxima a descrita por Chuang.²¹

Distribuição de Tempos de Translocação

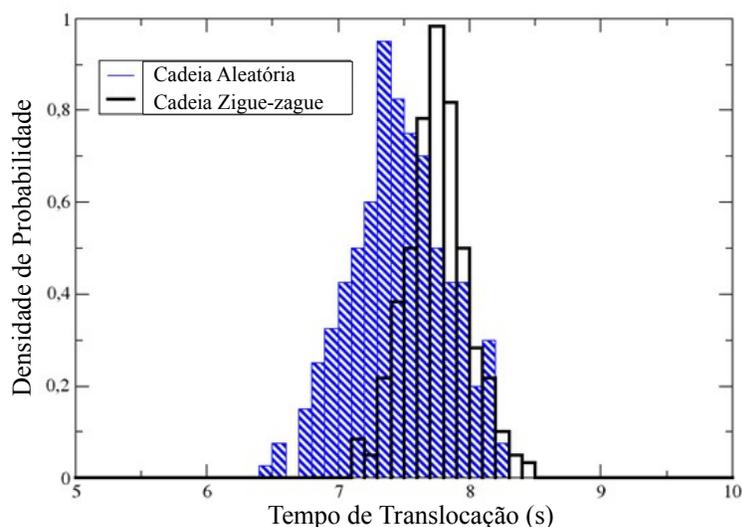


Figura 10

A dependência do tempo de translocação em função do número de esferas foi estudada por Kaifu *et al.*¹⁰ para um modelo diferente do nosso, Kaifu simulou a dinâmica browniana na cadeia e a testou posicionada de maneira que cada metade da cadeia esta em um lado do poro, deixando a $(N/2)$ ésima esfera inicialmente dentro do poro, a translocação era completada quando qualquer uma das metades da cadeia passasse para o outro lado do poro.

Neste ponto do projeto as simulações começaram a mostrar porque a linguagem Python não foi a melhor escolha possível, com tempos de execução de mais de 20 horas a extração de resultados se tornou uma tarefa onerosa e a quantidade de dados obtidos

teve de ser reduzida, tornando os resultados menos confiáveis estatisticamente. A partir daqui obtemos resultados apenas para a cadeia aleatória. Todavia, os resultados foram obtidos através dos mesmos métodos utilizados no polímero sem a presença do nanoporo, variando o número de esferas enquanto medimos o tempo de translocação e os erros [Figura 11, 12].

Prosseguindo em nossa análise, a dependência do tempo de translocação pelo número de esferas resultou em uma espécie de lei de potências [Figura 11]. A curva de regressão [Figura 12] indica que essa dependência é $\tau \sim N^{(2,24 \pm 0,01)}$. Considerando que a estatística do resultado foi feita com um número de pontos escasso, este resultado não está muito longe do obtido por Kaifu.¹⁰ Kaifu obteve uma relação da ordem de $\tau \sim N^{2,40}$, mesmo assim, precisamos considerar que ele implementou condições de translocação diferentes para o processo.

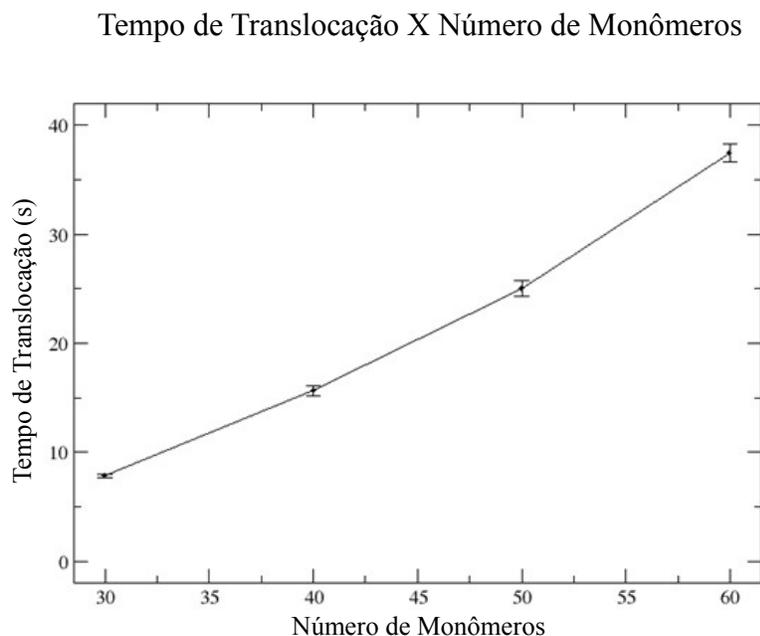


Figura 11

Escala Logarítmica

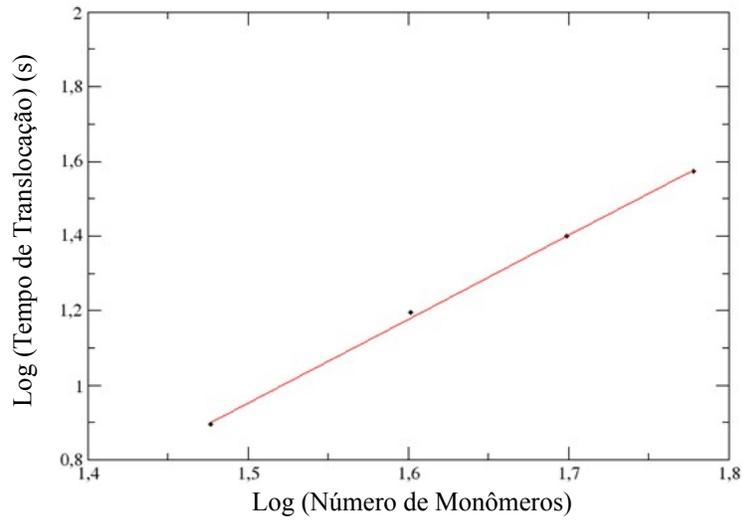


Figura 12

Nós podemos realizar inferências sobre o porque da discrepância entre os resultados. A barreira entrópica representada pela coibição do polímero pode estar mais pronunciada nos resultados da translocação do que até mesmo a presença do nanoporo. Embora a presença do nanoporo possa ser percebida pela Figura 9, é visível que a diferença entre a dinâmica das cadeias fixas com e sem a presença do nanoporo não é tão proeminentes quanto esperado.

6 Conclusão

Durante este projeto eu desenvolvi simulações computacionais de um modelo esfera mola para a dinâmica de uma cadeia polimérica valendo me dos princípios cardinais da física de polímeros e da dinâmica Browniana. Eu revisei a literatura para construir simulações tão realísticas quanto possível. Em seguida, eu escrevi um código em linguagem Python e montei um algoritmo capaz de criar pequenos vídeos da dinâmica do problema enquanto a mesma era calculada. Isto me trouxe ideias sobre as possíveis condições a serem implementadas. O estudo do processo de translocação de cadeias poliméricas por nanoporos me foi sugerido pelo meu coorientador em razão da perspectiva de aplicação deste conhecimento para estudos da teoria de nós.

Os maiores desafios encontrados neste projeto foram as limitações impostas pela linguagem de programação escolhida e pelo poder computacional disponível, visto que eu utilizei o meu laptop para executar todas as simulações. A primeira tem uma biblioteca sólida com funções elegantes orientadas ao objeto, mas possui características lentas de uma linguagem interpretada. Como eu destaquei anteriormente, o potencial educacional das simulações em Python é enorme e é uma pena que não tenha sido possível incluir os vídeos extraídos do programa nesta monografia em virtude de seus impressionantes prospectos educacionais. Ainda assim, as simulações em Python aspiram um horizonte melhor com o incremento da difusão das linguagens de programação em GPU através da comunidade científica, como discutido anteriormente.

Deixando as dificuldades em segundo plano, os resultados obtidos aqui foram majoritariamente satisfatórios. Foi observado que a cadeia, como esperado, teve um comportamento próximo ao modelo de Rouse³ quando consideramos a estatística dos tempos de relaxação [Figura 8]. As condições de fixação também foram testadas suficientemente, mostrando os efeitos retardantes da barreira entrópica sobre a dinâmica de relaxação da cadeia [Figura 8].

Seguindo a ideia trazida pelo meu coorientador, eu implementei as condições para o estudo de translocação por um do nanoporo. As simulações em duas dimensões foram interessantes no sentido de que pouparam tempo computacional, mas, ao mesmo tempo, mantiveram os efeitos do volume excluído proeminentes. Também, as configurações iniciais da cadeia [Figura 4, 9] mostraram se de importância imperativa para a dinâmica do processo de translocação, em especial, a cadeia em zigue-zague tem a perspectiva de ser utilizada em conjunto com a teoria de nós em polímeros e deveria ser testada neste sentido no futuro.

As medidas de densidade de probabilidade da cadeia para diferentes parâmetros demonstraram que a inclusão da conformação zigue-zague como configuração inicial tem resultados completamente diversos aos obtidos por Chuang²¹. A cadeia randomizada

bidimensional, embora mais próxima à cadeia real, ainda deve ser abordada por uma teoria diferente. A sua distribuição de largura de 2 segundos [Figura 10] ainda é relevante quando consideramos processos reais de translocação polimérica¹¹, embora estes resultados devam ser interpretados com cuidado.

Os últimos conjuntos de resultados foram prejudicados pela falta de uma estatística mais robusta, consequência do tempo oneroso necessário para computar as simulações. Estes resultados ainda podem ser avaliados com cuidado, o expoente de proporcionalidade, encontrado para o tempo de relaxação, não está longe do proposto por Kaifu¹⁰ [Figura 12].

Finalmente, o próximo passo para este projeto será a inclusão de cargas elétricas nos monômeros da cadeia, tornando o modelo mais próximo a um polímero real. ¹¹

7 Referências

- 1 H. Lodish et al., "Molecular Cell Biology", 3rd ed. Scientific American Books, New York, 1995.
- 2 B. Alberts et al., "Molecular Biology of the Cell", 3rd ed. Garland Publishing, New York, 1994.
- 3 Rubinstein, M., Colby, R. H., 2003, "Polymer Physics", Oxford University Press, New York.
- 4 Boyd, R.H., Phillips, P. J, 1996, "The Science of Polymer Molecules", University Press, Cambridge.
- 5 Staudinger, H. (1920). "Über Polymerisation". Ber. Deut. Chem. Ges.
- 6 P. Flory, "Statistical Mechanics of Chain Molecules" (Interscience, New York, 1969).
- 7 Paul J. Flory, "Thermodynamics of High Polymer Solutions", Journal of Chemical Physics, August 1941, Volume 9, Issue 8, p. 660.
- 8 T. T. Perkins, S. R. Quake, D. E. Smith and S. Chu, Science, 1994, 264, 822–826.
- 9 Ibanez-Garcia, G. O. And Hanna, S., 2009, "Relaxation of an initially stretched, tethered polymer under shear flow: a Brownian Dynamics Simulation", Soft Matter, 5, 4464-4476.
- 10 Kaifu Luo, T. Ala-Nissila, and See-Chen Ying, "Polymer translocation through a nanopore: A two-dimensional Monte Carlo study", The Journal of Chemical Physics, 124, 034714 (2006); doi: 10.1063/1.2161189.
- 11 Muthukumar, M., 2011, "Polymer Translocation", CRC Press, New York
- 12 Anderson, H.L. (1986). "Metropolis, Monte Carlo and the MANIAC". Los Alamos Science 14: 96–108.
- 13 De Gennes PG, (1979) Scaling Concepts in Polymer Physics.

- 14 Elias, Hans (2003-04-15). "Theta Solvents". *Wiley Database of Polymer Properties*. John Wiley & Sons. Retrieved 2007-12-12.
- 15 "The Collected Papers of: Albert Einstein, Volume 2, The Swiss Years: Writings, 1900-1909". Princeton University Press. 1989. Retrieved 2013-12-25.
- 16 Falkovich, G. (2011). "Fluid Mechanics". Cambridge University Press.
- 17 Rob Wenzell and Chwen-Yang Shew¹ "Extension of the Zimm and Rouse model to a polymer chain confined by a harmonic potential in θ -solvent conditions" *J. Chem. Phys.* 116, 9537 (2002).
- 18 Donald L. Ermak and J. A. McCammon, "Brownian dynamics with hydrodynamic interactions", *J. Chem. Phys.* 69, 1352 (1978); doi: 10.1063/1.436761.
- 19 Warner Jr, H. R., 1972, "Industrial and Engineering Chemistry Fundamentals", 11, 379-387.
- 20 Royall P., 2014, 'Hard Spheres Potential- Nanophysics course - Handout 2'.
- 21 J. Chuang, Y. Kantor and M. Kardar "Anomalous Dynamics of Translocation" *Phys. Rev. E* 65, 11802(1-8), 2002.
- 22 Li, L., Larson, R. G. and Sridhar, T, 2000, 'Journal of Rheology', 44, 291-322.
- 23 S. E. Henrickson, M. Misakian, B. Robertson, and J. Kasian-owicz, *Phys. Rev. Lett.* 85, 30572000.