مجله مهندسی مکانیک مدرس، اسفند 1393، دوره 14، شماره 12، ص‌ص 104-112

ماهنامه علمی پژوهشی

مهندسی مکانیک مدرس

mme.modares.ac.ir

مطالعه رفتار نانومکانیکی مولکول DNA تحت تأثیر نیروهای کششی

علی محمد ناصریان نیک[1]، مسعود طهانی[2*]

1- دانشجوی دکترا، مهندسی مکانیک، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد

2- استاد، مهندسی مکانیک، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد

*مشهد، صندوق پستی: 1111-91775، mtahani@um.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 25 آبان 1392

پذیرش: 07 دی 1392

ارائه در سایت: 12 مهر 1393

کلید واژگان:

دینامیک مولکولی

دی‌ان‌ای (DNA) دو رشته‌ای

رفتار مکانیکی

کشش

چکیده

این پژوهش قصد دارد اطلاعات جدیدی درباره رفتار مکانیکی مولکول دو رشته‌ای دی‌ان‌ای ارائه دهد. به این منظور، مجموعه‌ای از شبیه‌سازی-های دینامیک مولکولی توسعه‌یافته با جزئیات اتمی بر روی دی‌ان‌ای دوازده- پاره‌ای انجام می‌شود. محاسبات دینامیک مولکولی با استفاده از روش حلال بُرن تعمیم یافته- مساحت سطح قابل دسترس و دینامیک لانگوینی صورت می‌گیرد. منحنی‌های تنش- کرنش دی‌ان‌ای که تحت زاویه‌ها و سرعت‌های مختلف کشش به دست می‌آید مورد تحلیل قرار گرفته و نقش سرعت کشش و زاویه کشش در تعیین خواص بیومکانیکی دی‌ان‌ای دو رشته‌ای طول کوتاه بررسی می‌شود. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد چقدر رفتار مولکول دی‌ان‌ای تحت تأثیر نیروهای کششی می‌تواند پیچیده باشد. از طریق تحلیل در سطح جفت بازهای تغییر شکل مولکول، طی فرآیندهای کشش، پایداری سازه‌ای مولکول دی‌ان‌ای-ای که در معرض کشش زاویه‌دار با سرعت‌های کشش مختلف قرار می‌گیرد و نیز مسیرهای متفاوت برای جدایش دی‌ان‌ای دو رشته‌ای مطالعه می-گردد. پایداری سازه‌ای دی‌ان‌ای دو رشته‌ای می‌تواند وابسته به سرعت و زاویه کشش باشد. درحالی‌که پایداری سازه‌ای با کاهش سرعت کشش می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یابد، کشش دی‌ان‌ای تحت زوایای مختلف اثرات متفاوت و غیرقابل پیش‌بینی بر پایداری ساختار آن خواهد داشت.

Study of nanomechanical behavior of double-stranded DNA molecule under tensile forces

Ali Mohammad Naserian-Nik, Masoud Tahani*

Department of Mechanical Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
*P.O.B. 91775-1111 Mashhad, Iran, mtahani@um.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 16 November 2013
Accepted 28 December 2014
Available Online 04 October 2014

Keywords:
Molecular Dynamics
Double-stranded DNA
Mechanical behavior
Stretching

ABSTRACT

This research aims to provide new information about the mechanical behavior of double-stranded DNA (dsDNA). For this purpose, a series of extended atomic resolution molecular dynamics (MD) simulations of DNA dodecamer is performed. The MD calculations are carried out using Generalized Born solvent-accessible surface area method and Langevin dynamics. The stress-strain curves of DNA obtained under various pulling rates and pulling angles are analyzed, and the role of pulling angle and velocity in determining biomechanical properties of short dsDNA is discussed. The results illustrate that how much the behavior of DNA under action of tensile forces could be complicated. By means of at base pair level analyses of the molecule conformation during the stretching processes, the structural stability of the DNA molecule subjected to the angled pulling with different pulling rates and different pathways to the dsDNA rupture are studied. The structural stability of dsDNA can be dependent on the pulling velocity and pulling angle. Whereas the DNA stability can decrease significantly with the reduction of pulling velocity, stretching the DNA under different angles has different unpredictable effects on its structural stability.

1- مقدمه

مولکول دو رشته‌ای دی‌ان‌ای[1] بیومولکولی متشکل از دو زنجیره مارپیچ است که به کمک پیوندهای هیدروژنی بین بازهای پورینی[2] و پیریمیدنی[3]، کنار هم نگه داشته شده‌اند. بازها به سمت داخل دو زنجیره که شامل المان‌های تکرارشونده‌ای از گروه‌های دِئوکسی‌ریبُز[4] و فسفات هستند، جای گرفته‌اند. دی‌ان‌ای دو رشته‌ای به شکل‌های متفاوتی در سلول‌های زنده یافت می‌شود، اما شکل غالب آن دی‌ان‌ای نوع B که یک مارپیچ دو رشته‌ای راست گرد با قطر مفید حدود 2 نانومتر و گام 3/4 نانومتر است، می‌باشد (شکل 1 ساختار اتمی یک دی‌ان‌ای دو رشته‌ای نوع B را نمایش می‌دهد) [1]. تحقیقات سال-های اخیر نشان داده است که دی‌ان‌ای می‌تواند یک ماده منحصربه‌فرد برای به‌کارگیری در اسباب نانومکانیکی باشد [3,2]. بدیهی است که طراحی چنین سازه‌هایی نیازمند شناخت خواص مکانیکی دی‌ان‌ای است. بعلاوه، تغییر شکل‌های دی‌ان‌ای به هنگام فرآیندهای زیستی بنیادی همچون نسخه-

1- Double-stranded DNA (dsDNA) molecule
2- Purine
3- Pyrimidine
4- Deoxyribose

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

Please cite this article using:
A. M. Naserian-Nik, M. Tahani, Study of nanomechanical behavior of double-stranded DNA molecule under tensile forces, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 12, pp. 104-112, 2014 (In Persian)

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.12.3.4]

برداری[1]، همانندسازی[2]، باز پیوست[3] و بازسازی[4] توسط خواص مکانیکی دی-ان‌ای تحمیل می‌شوند [4, 5]. از این روی تا به امروز، مطالعات آزمایشگاهی و نظری قابل توجهی به بررسی رفتار مکانیکی مولکول دی‌ان‌ای تحت اثر نیروهای خارجی اختصاص یافته است [7,6]. با این وجود، هنوز همه جنبه-های رفتار مکانیکی دی‌ان‌ای کاملاً شناخته نشده است و تحقیقات بیشتری در این زمینه باید انجام شود. یک راه ساده برای به دست آوردن خواص مکانیکی دی‌ان‌ای کشش آن توسط یک نیروی خارجی و ثبت منحنی «تنش- کرنش» حاصله، مشابه آن چه در ابعاد ماکرو انجام می‌گیرد، است [9,8].

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی[5] ابزاری منحصر فراهم می‌آورد که به کمک آن رفتار مکانیکی دی‌ان‌ای را می‌توان بر حسب ساختار مولکولی، مسیرهای گسیختگی و برهمکنش‌های بین اتمی توصیف کرد. از سال 1996 تا کنون، تحقیقات ارزشمندی به منظور یافتن خواص مکانیکی دی‌ان‌ای در ابعاد اتمی به روش دینامیک مولکولی انجام شده است. شبیه‌سازی‌های اولیه کشش مکانیکی دی‌ان‌ای دو رشته‌ای یک ساختار نردبان مانند برای مولکول فوق کشیده شده[6] که در آن جفت بازها[7] شبیه پله‌های نردبان عمل می-کردند، پیش‌بینی نمود [10]. همچنین، مشاهده شد که دی‌ان‌ای طی یک گذار ساختاری[8] می‌تواند از شکل کانونی[9] خود به طولی بیش از 1/6 برابر طول اولیه‌اش تا قبل از جدایش کامل دو رشته، افزایش طول پیدا کند [11,10]. شبیه‌سازی‌های انجام شده بر روی دو رشته‌ای‌های طول کوتاه دی-ان‌ای نقش بسیار مهم آنتروپی را در تعیین خواص مکانیک دی‌ان‌ای دو رشته‌ای طول کوتاه آشکار کرد [13,12]. پیانا [13] یک گذار ساختاری وابسته به چیدمان مولکول که در افزایش طولی معادل 25% رخ می‌دهد را گزارش کرد. انجام شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی توسط روش کنترل فشار غیرهمسانگرد ثابت کرد که طی فرآیند کشش یک مولکول دی‌ان‌ای دو رشته‌ای با طول بی‌نهایت که در برابر پیچش مقید شده است، ممکن است پدیده کرنش نرمی[10] اتفاق افتد [14].

شبیه‌سازی‌های با جزییات اتمی روی دی‌ان‌ای دو رشته‌ای که شامل یک جفت باز غیر مکمل و یا یک شکستگی[11] در ساختار مولکول بود، نشان دادند که ساختارهای دی‌ان‌ای فوق کشیده شده معیوب و حالت بدون عیب کاملاً متفاوت هستند، اما درعین‌حال، منحنی‌های نیرو- جابجایی حاصله بسیار مشابه می‌باشند[15]. مجموعه‌ای از شبیه‌سازی‌ها روی مولکول‌های دی‌ان‌ای 30 و 22 جفت- بازی با هدف آزمایش تأثیر مسیر کشش بر رفتار دی‌ان‌ای انجام شده است [17,16]. نتایج این شبیه‌سازی‌ها آشکار می‌کند که کشش دی‌ان‌ای دو رشته‌ای از طریق خروجی‌های[12] 'O3 یا 'O5 تغییر شکل‌های ساختاری متفاوتی تولید خواهد کرد که این موضوع منجر به پایداری بالاتر ساختار فوق کشیده شده از انتهاهای 'O3 نسبت به 'O5 می‌گردد. در نهایت، شبیه‌سازی کشش نانوسازه‌های دی‌ان‌ای موازی مشخص کرد که ضریب کشش[13] دی‌ان‌ای چلیپایی پارانمیک[14] و توپوایزومرهای[15] آن به طور قابل ملاحظه‌ای از دی‌ان‌ای معمول نوع B با همان طول و چیدمان بیشتر است [18].

یافتن بخشی دیگر از جنبه‌های ناشناخته رفتار مکانیکی مولکول دی‌ان-ای هدف انجام این تحقیق است. برای این منظور، فرآیند کشش دی‌ان‌ای دو رشته‌ای به کمک روش دینامیک مولکولی با جزییات اتمی شبیه‌سازی می-شود. اخیراً مؤلفین مقاله، اولین تحلیل نظری کشش زاویه‌دار دی‌ان‌ای را با هدف روشن کردن بعضی از ابهامات موجود در نتایج آزمایش‌های کشش دی-ان‌ای توسط ریزبین نیروی اتمی انجام دادند [19]. در پژوهش حاضر، تمرکز بر یافتن خواص مکانیکی مولکول طول کوتاه دی‌ان‌ای دو رشته‌ای تحت اثر کشش زاویه‌دار (شرایطی که نیروی کشش خارجی به موازات محور مارپیچ دی‌ان‌ای دو رشته‌ای اعمال نمی‌شود)، با یک توجه خاص به تأثیر سرعت کشش خواهد بود. پیوندهای هیدروژنی و برهمکنش‌های پشته‌سازی بازها[16] دارای نقش بسیار مهمی در پایداری سازه‌ای دی‌ان‌ای دو رشته‌ای می‌باشند. تجزیه و تحلیلی از تغییرات پیوندهای هیدروژنی واتسون کریک[17] و برهمکنش‌های پشته‌سازی درون رشته‌ای و میان رشته‌ای مولکول دی‌ان‌ای دو رشته‌ای طی فرآیند کشش تحت زوایا و سرعت‌های مختلف به عمل خواهد آمد. این تحلیل ما را قادر می‌سازد دلیل بروز رفتارهای متفاوت دی‌ان-ای تحت کشش با سرعت‌ها و زوایای مختلف را توضیح دهیم.

2- روش و مدل‌سازی

کلیه شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی به وسیله برنامه امبر[18] [20] و میدان نیرویی ff99bsc0 [21] انجام می‌شود. در همه شبیه‌سازی‌ها پیوندهای شیمیایی شامل اتم‌های هیدروژن به وسیله الگوریتم شِیک[19] [22] مقید می-شوند. ساختار اولیه مولکول، دی‌ان‌ای از نوع B با چیدمان $d(ACTG)_3$ و طول تقریبی 4 نانومتر ایجاد شد. مراحل کمینه‌سازی انرژی ساختار اولیه، تعادل و دینامیک نهایی بر طبق پروتکل‌های توصیف شده در مقاله ناصریان و همکارانش [19] اجرا می‌شود.

در این تحقیق روش دینامیک مولکولی هدایت شده[20] [23] برای بررسی رفتار دی‌ان‌ای دو رشته‌ای تحت اثر فرآیند کشش زاویه‌دار توسعه داده می-شود. دینامیک مولکولی هدایت شده روشی کاملاً مناسب برای شرایطی است که مولکول تحت تأثیر تغییرشکل‌های بزرگ در بازه‌های زمانی قابل دسترس شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای قرار می‌گیرد. ایده روش دینامیک مولکولی هدایت شده بر اعمال یک نیروی خارجی بین دو ذره به وسیله اضافه کردن یک قید فنر مانند بین آن‌ها بنا نهاده شده است. پاراگراف زیر اصول حاکم بر روش دینامیک مولکولی هدایت شده که در این جا به خدمت گرفته شده را شرح می‌دهد.

یک مختصات واکنشی[21] x بین دو ذره انتخاب شده که توسط فنری مجازی هارمونیک با سختی k مقید شده‌اند را در نظر بگیرید. اعمال یک تغییر در مختصات واکنشی، در یک مدت زمان مشخص، منجر به افزایش انرژی پتانسیل سیستم شامل دو ذره به صورت $U = k(x - x_0)^2/2$ می‌شود، که x_0 فاصله تعادلی بین نقاط مقید شده است. این انرژی به میدان نیرویی کل سیستم ذرات اضافه خواهد شد و نیروی خارجی اعمال شده به سیستم به صورت $F(t) = -k(x - x_0)$ خواهد بود. در هر گام زمانی از شبیه‌سازی

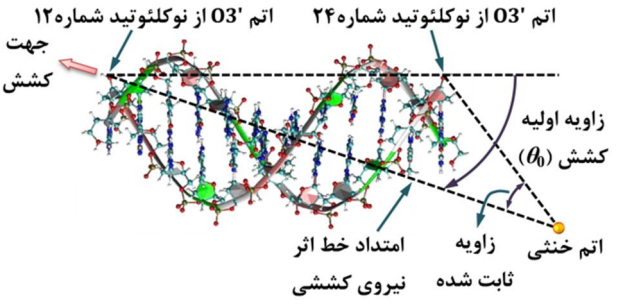
1- Transcription
2- Replication
3- Recombination
4- Repair
5- Molecular dynamics (MD) simulations
6- Overstretched
7- Base pairs
8- Structural transition
9- Canonical
10- Strain-softening
11- Nick
12- Termini
13- Stretch modulus
14- Paranemic crossover
15- Topoisomer
16- Base-stacking (BS)
17- Watson-Crick hydrogen bonds (WCHB)
18- Amber
19- SHAKE algorithm
20- Steered molecular dynamics
21- Reaction coordinate

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.12.3.4]

دینامیک مولکولی، $x_0(t)$ تحت شرایط شبه تعادلی افزایش داده می‌شود. اگر نیروی اعمالی کوچک‌تر از نیروی مقاوم بین دو نقطه مقید شده از سیستم باشد، فاصله لحظه‌ای بین آن‌ها، $x(t)$، کوچک‌تر از $x_0(t)$ خواهد بود و به تبع آن نیروی اندازه‌گیری شده مثبت خواهد بود. وقتی نیروی مقاوم قوی‌تر است، $|x-x_0|$ و در نتیجه نیروی اندازه‌گیری شده بزرگ‌تر خواهند بود. به کمک این اطلاعات، محاسبه نیروی مورد نیاز برای کشش بر حسب زمان شبیه‌سازی و مختصات واکنشی ممکن خواهد بود. کلیه شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی هدایت شده در این پژوهش تحت کشش سرعت ثابت و با سختی فنر (مجازی) 0/5 kcal/mol/Å² انجام می‌شود.

فرآیند کشش غیر محوری (زاویه‌دار) به وسیله اتصال یک فنر مجازی بین خروجی 'O3 از نوکلئوتید[1] شماره دوازده و یک اتم دامی[2] (اتم خنثی) که به مدل اضافه می‌شود اجرا می‌گردد (شکل 1). اتم خنثی در صفحه گذرنده از محور z دستگاه مختصات محلی که محور آن هم امتداد محور z مارپیچ قرار می‌گیرد و خط واصل اتم‌های 'O3 از دو انتهای '3 مولکول دی‌ان‌ای دو رشته‌ای جای‌گذاری می‌شود. در طول شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی، اتم 'O3 از نوکلئوتید شماره 24 و اتم خنثی در موقعیت اولیه خود و زاویه بین اتم 'O3 از نوکلئوتید دوازدهم، اتم خنثی و 'O3 از نوکلئوتید بیست چهارم در مقدار اولیه خود، به کمک فنرهای مجازی با سختی مناسب مقید می‌شوند. زاویه اولیه کشش، θ_0، به عنوان زاویه بین خط واصل اتم‌های 'O3 از هر یک از دو خروجی '3 و خط اثر نیروی کشش اعمالی، دقیقاً قبل از آن که دی‌ان‌ای شروع به افزایش طول کند، تعریف می‌شود (شکل 1). از طریق تغییر مختصات اتم خنثی، می‌توان زاویه اولیه کشش را به دلخواه تغییر داد.

با وجود آن که امروزه به طور کلی محیط حلال صریح آب[3] مناسب‌ترین محیط برای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نوکلئید اسیدها شناخته می‌شود، سادگی الگوریتم، راندمان محاسباتی و دقت نسبتاً خوب مدل حلال ضمنی بُرن تعمیم یافته[4] آن را برای شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی شامل تغییرشکل‌های بزرگ، به ویژه در مورد ماکرومولکول‌ها، مناسب می‌سازد [25,24]. به طور خاص در مورد این پژوهش، به دلیل دوران دی‌ان‌ای حول نقطه لولا شدنش طی کشش زاویه‌دار و همچنین جابجایی‌های نسبتاً بزرگ مولکول ناشی از پدیده «خود پراکنش»[5]، شبیه‌سازی‌های کشش نیازمند قرار



شکل 1 طرح ساختار اتمی مولکول دی‌ان‌ای دو رشته‌ای و مدل مورد استفاده برای فرآیند کشش زاویه‌دار

دادن دی‌ان‌ای در یک جعبه متناوب بزرگ از مولکول‌های آب است؛ به طوری که آب تقریباً 99 درصد از کل تعداد اتم‌هایی که محاسبات دینامیک مولکولی وارد می‌شوند را در برمی‌گیرد (لازم به ذکر است، طی فرآیند کشش دی‌ان‌ای طول می‌تواند به بیش از دو برابر طول اولیه‌اش برسد)؛ بنابراین، به‌کارگیری یک مدل حلال ضمنی مناسب برای تحقیق که در آن شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی طولانی انجام می‌شود، می‌تواند سودمند باشد.

در این پژوهش مدل «بُرن تعمیم یافته- مساحت سطح قابل دسترس»[6] که بر پایه روش هاوکینز و همکارانش [26] و پارامترهای تِسوی و کِیس [27] بنا نهاده شده، برای توصیف برهمکنش‌های بین دی‌ان‌ای و مولکول‌های حلال مورد استفاده قرار می‌گیرد. مدل GB/SA انرژی مؤثر حلال که به صورت غیرمستقیم تابعی از ساختار مولکولی حل شده (در این جا دی‌ان‌ای) و تغییرشکل‌های آن است را به مولکول حل شده اضافه می‌کند. تئوری GB بخش الکترواستاتیکی انرژی آزاد محلول را به کمک رابطه (1) تقریب می‌زند [28]:

$$\Delta G_{el} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}\sum_{j=1}\frac{q_i q_j}{f_{\mathrm{GB}}(r_{ij},R_i,R_j)}\left[1-\frac{\exp(-\kappa f_{ij}^{\mathrm{GB}})}{\varepsilon}\right] \quad (1)$$

که r_{ij} فاصله بین اتم‌های i و j، R_i شعاع بُرن و ε ثابت دی الکتریک حلال است. f_{ij}^{GB} معمولاً به صورت رابطه (2) انتخاب می‌شود [29]:

$$f_{ij}^{\mathrm{GB}} = \left[{r_{ij}}^2 + R_i R_j \exp\left(\frac{-{r_{ij}}^2}{4R_iR_j}\right)\right]^{1/2} \quad (2)$$

اثرات حفاظ الکترواستاتیکی[7] یون‌های نمک (تک ظرفیتی)، در غلظت‌های پایین نمک، از طریق پارامتر حفاظ دبای- هوکل[8]، κ، منظور می‌شود [28]. مراجع [27] و [30] جزییات بیشتر در مورد تئوری GB/SA ارائه می‌دهند. مدل‌های GB/SA جنبه‌های ترمودینامیکی محلول را در بر می‌گیرند، اما اثرات هیدرودینامیکی و برخوردهای اتفاقی[9] با مولکول‌های حلال و نیروهای اصطکاکی که مستقیماً بر سرعت‌های جنبش و تغییرهای ساختاری تأثیر می‌گذارند را نادیده می‌گیرند. در شبیه‌سازی‌های حلال ضمنی حاضر، ما این اثرات را با به‌کارگیری دینامیک لانگوینی[10] مدل می‌کنیم [32,31]. در دینامیک لانگوینی معادله تصحیح شده حرکت برای ذره‌ای به جرم m به صورت رابطه (3) بیان می‌شود:

$$m\frac{d^2r}{dt^2} = -\nabla U(r) - \gamma m\frac{dr}{dt} + R(t) \quad (3)$$

که r مختصات وابسته به زمان ذره، U انرژی پتانسیل برهمکنش ذره بر مطابق با میدان نیرویی و ∇ عمل‌گر گرادیان است - به طوری که $\nabla U(r)$ نیروی محاسبه شده به واسطه برهمکنش‌های ذره با سایر اجزای سیستم است. γ پارامتر برخورد (ثابت میرایی[11]) را مشخص می‌کند و برای یک ذره کروی از طریق رابطه (4) به ضریب پراکنش حلال، D، مرتبط می‌شود:

$$\gamma = k_B T/mD\,. \quad (4)$$

در این رابطه، k_B و T به ترتیب نماینده ثابت بُلتزمن[12] و دمای هدف هستند. بردار R نیروی اتفاقی متأثر از برخوردهای اتفاقی سیستم مولکولی با ذره‌های

1- Nucleotide
2- Dummy atom
3- Explicit solvent environment
4- Generalized Born (GB) implicit solvent model
5- Self-diffusion phenomenon

6- Generalized Born solvent-accessible surface area (GB/SA)
7- Electrostatic screening effects
8- Debye-Hückel
9- Stochastic collisions
10- Langevin dynamics
11- Damping constant
12- Boltzmann constant

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.12.3.4]

مجازی محیط است، به طوری که در رابطه (5) δ نماد دیراک[1] است.

$$\langle R(t)\rangle = 0, \qquad \langle R(t)R(t')^T\rangle = 2\gamma k_B T m\,\delta(t-t') \qquad (5)$$

فایده دیگر به خدمت گرفتن دینامیک لانگوینی، در محاسبات ما، فراهم آمدن امکان کنترل دقیق دما به کمک آن در طی فرآیند شبیه‌سازی کشش است. نیروی اصطکاک، دومین جمله در سمت راست رابطه (3)، می‌تواند دما را کاهش دهد. در مقابل، نیروی اتفاقی -که از یک توزیع گوسیَن[2] تعیین می‌شود- می‌تواند انرژی جنبشی سیستم را افزایش دهد و تغییرش تابع دمای هدف و گام زمانی است؛ بنابراین نیروی اتفاقی می‌تواند با نیروی اصطکاک متعادل شده و دمای سیستم را در مقدار مورد نظر ثابت نگه دارد.

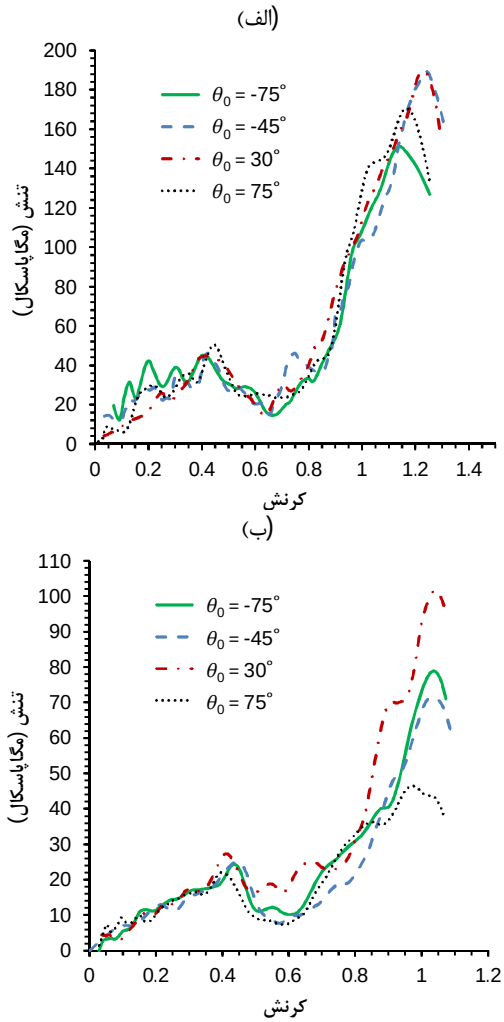
پژوهش‌های متعددی نشان داده‌اند که تقریب GB توانایی مدل‌سازی مشخصه‌های ساختاری سیستم‌های نوکلئوتیدی را با دقت خوبی دارا می‌باشند [33,19]. مدل GB پیشنهادی، به طور خاص برای مسئله کشش مکانیکی دی‌ان‌ای دو رشته‌ای در مقاله اخیر مؤلفین [19]، به کمک شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی هدایت شده در محیط حلال ضمنی صحه‌گذاری شده است.

3- نتایج

شبیه‌سازی‌ها برای 13 زاویه اولیه کشش، با تغییرات 15 درجه‌ای از 90- تا 90+ درجه، در سرعت کشش 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه انجام می‌شود. برای اطمینان از همگرایی نتایج، به طور معمول، هر شبیه‌سازی کشش 3 مرتبه تکرار شده است. به این ترتیب در حدود 10 میکروثانیه شبیه‌سازی انجام شده است که امروزه زمان نسبتاً زیادی برای انجام شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی محسوب می‌شود و در نتیجه نیازمند صرف زمان و هزینه نسبتاً زیادی است.

شکل 2 نمونه‌ای از منحنی‌های تنش- کرنش استخراج شده برای زوایای اولیه کشش مختلف در دو سرعت کشش v = 3 m/s و v = 0.03 m/s را نمایش می‌دهد. تحت کشش زاویه‌دار نیروی داخلی دی‌ان‌ای (F_{DNA}) از طریق رابطه $F_{DNA} \le F_{ext}/\cos\theta$ با نیروی خارجی (F_{ext}) – که توسط فنر مجازی در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی هدایت شده کنترل می‌شود- مرتبط می‌شود، که در آن θ زاویه لحظه‌ای کشش است [19]. برای محاسبه تنش و کرنش، فرض می‌شود دی‌ان‌ای دو رشته‌ای یک میله یکنواخت است. بنابراین، تنش و کرنش محوری به ترتیب از روابط $\sigma = F_{DNA}/A$ و $\varepsilon = \delta l/l_0$ قابل محاسبه است؛ که A سطح مقطع عرضی دی‌ان‌ای دو رشته‌ای، l_0 طول اولیه (فاصله بین اتم‌های'O3 از دو انتها) و δl تغییر طول لحظه مولکول تحت کشش است. افت و خیزهای موجود در نتایج شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی به کمک رهیافت لُوِس[3] [34] کاهش داده شده است. منحنی‌ها برای هر دو سرعت کشش 3 و 0/3متر بر ثانیه از لحاظ کیفی مشابه منحنی‌های نیرو- جابجایی است که توسط پژوهش‌گران قبلی برای حالت کشش محوری دی‌ان‌ای دو رشته‌ای طول کوتاه به دست آمده است [13,12]. به ازای تمام زوایای کشش اولیه، سه ناحیه متمایز در منحنی‌های تنش- کرنش قابل مشاهده است: ابتدا، یک افزایش تقریباً خطی تنش (ناحیه کشسان)، سپس افزایش کرنش دی‌ان‌ای بدون افزایش بیشتر تنش (مرحله انتقال ساختاری به فاز فوق کشیده شده) و نهایتاً افزایش مجدد تنش همزمان با افزایش بیشتر کرنش (ناحیه کرنش سختی[4])، که منجر به گسیخته شدن مولکول می‌شود. در نگاه اول، به نظر می‌رسد بیشتر مشخصه‌های منحنی تنش- کرنش دی‌ان‌ای، همچون شیب ناحیه‌های کشسان و کرنش نرمی، اثر کرنش نرمی و اندازه تنش تسلیم (تنش در آغاز فاز انتقال ساختاری) به طور ضعیفی از فرآیند کشش زاویه‌دار متأثر شده‌اند.

تغییرات تنش‌های تسلیم و نهایی (گسیختگی) به دست آمده در سرعت‌های کشش 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه در مقابل زاویه اولیه کشش توسط شکل 3 نشان داده شده است. داده‌های ارائه شده در شکل نماینده مقادیر میانگین حاصل از سه شبیه‌سازی کشش هستند. برخلاف انتظار، تغییرات تنش‌های تسلیم و نهایی نسبت به زاویه اولیه کشش حول‌وحوش θ_0 = 0° تقارنی از خود نشان نمی‌دهند (بیش‌ترین تقارن در تغییرات تنش تسلیم تحت کشش با سرعت 0/03 متر بر ثانیه، نسبت به $\theta_0 \approx 0°$ مشاهده می‌شود). به ازای کلیه سرعت‌های کشش، نه تنش تسلیم و نه تنش نهایی دی‌ان‌ای، همزمان با تغییر اندازه زاویه اولیه کشش از نظم خاصی پیروی نمی‌کند. یک علت این پدیده را می‌تواند عدم وجود تقارن در شرایط بارگذاری و ساختار دی‌ان‌ای نوع B که منجر به تولید سازه‌های متفاوت تحت کشش با زاویه‌های متفاوت می‌شود، دانست.



شکل 2 منحنی‌های تنش- کرنش دی‌ان‌ای حاصل از شبیه‌سازی‌های کشش زاویه‌دار برای سرعت‌های کشش الف) 3 متر بر ثانیه و ب) 0/03 متر بر ثانیه

1- Dirac
2- Gaussian
3- LOWESS (Locally weighted scatterplot smoothing)
4- Strain hardening

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.12.3.4]

شکل 3 به وضوح نشان می‌دهد که اندازه تنش تسلیم و اندازه تنش نهایی دی‌ان‌ای وابسته به سرعت کشش است. با این وجود، شدت این وابستگی می‌تواند خود متأثر از زاویه کشش باشد (برای نمونه، وقتی سرعت کشش از 3 به 0/03 متر بر ثانیه کاهش داده می‌شود، تنش تسلیم از 40/4 به 23/7 مگاپاسکال تحت θ_0 = -15° و از 49/7 به 24/5 مگاپاسکال تحت θ_0 = -75° کاهش می‌یابد).

کشش تحت سرعت‌های بالاتر به طور کلی باعث می‌شود دو رشته‌ای دی‌ان‌ای تنش‌های تسلیم و نهایی بزرگ‌تری را تحمل کند. میانگین تنش‌های تسلیمی که در شکل 3 برای زوایای مختلف کشش گزارش شده، در سرعت‌های کشش 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه به ترتیب 43/9، 28/5 و 23/4 مگاپاسکال است و این مقادیر میانگین برای تنش‌های نهایی 172، 133 و 75/4 مگاپاسکال می‌باشند. وابستگی کمتر تنش تسلیم به سرعت کشش در مقایسه با تنش تسلیم با نتایج آزمایشگاهی کشش دی‌ان‌ای دورشته‌ای طول بلند که بر وابستگی کم نیروی مورد نیاز برای شروع پدیده فوق کشش دی‌ان‌ای[1] و وابستگی بیشتر نیروی جدایش به سرعت کشش دلالت دارند [36,35]، هم‌خوانی دارد. نکته جالب آن است که به ازای تمام زاویه‌های کشش، تنش‌های تسلیمی که تحت v = 0.3 m/s به دست آمده‌اند به تنش‌های تسلیم دی‌ان‌ای در v = 0.03 m/s بسیار نزدیک‌ترند تا به آن چه که تحت کشش با v = 3 m/s محاسبه شده است. این موضوع در مورد تنش‌های نهایی صادق نیست (شکل 3).

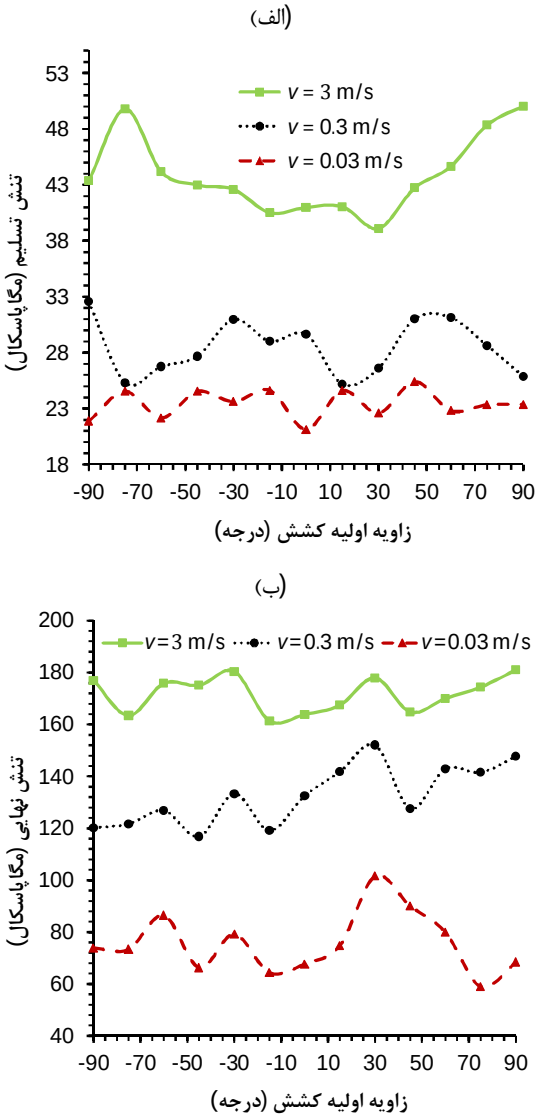
تغییرات تنش تسلیم دی‌ان‌ای با زاویه اولیه کشش کاملاً وابسته به سرعتی است که در آن دی‌ان‌ای کشیده می‌شود. با وجود این، تغییرات تنش نهایی دی‌ان‌ای در سرعت‌های کشش 3 و 0/3 متر بر ثانیه تقریباً از الگوی مشابهی تبعیت می‌کند. تحت کشش با سرعت 0/03 متر بر ثانیه تغییرات تنش نهایی در باز $-90^\circ \le \theta_0 \le 45^\circ$ مشابه تغییرات تنش نهایی در سرعت‌های 3 و 0/3 متر بر ثانیه است، اما برای زاویه‌های کشش بزرگ‌تر از 45° تفاوت‌ها مشخص‌تر می‌شوند.

تنش تسلیم در مقایسه با تنش نهایی کمتر به تغییرات زاویه اولیه کشش حساس است. به نظر می‌رسد این حساسیت با کاهش سرعت کشش کاهش می‌یابد. انحراف معیار[2] برای مقادیر میانگین تنش تسلیم که تحت زوایای اولیه کشش مختلف به دست می‌آید، در سرعت‌های 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه به ترتیب 3/5، 2/4 و 1/3 مگاپاسکال است. علی‌رغم این، لازم به یادآوری است که با کاهش سرعت کشش اندازه تنش تسلیم هم کاهش می‌یابد. برخلاف تنش تسلیم، تنش نهایی دی‌ان‌ای در سرعت بالاتر کشش، v = 3 m/s، کمترین حساسیت به زاویه کشش را از خود نشان می‌دهد. انحراف معیار برای مقادیر میانگین تنش‌های نهایی در سرعت‌های کشش 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه به ترتیب 7/، 11 و 12 مگاپاسکال است.

شیب منحنی تنش-کرنش در ناحیه کشسان می‌تواند معیاری از رفتار مکانیکی ماده باشد. شکل 4 تغییرات شیب ناحیه کشسان تنش-کرنش (سفتی[3]) دی‌ان‌ای مورد تحلیل را به صورت تابعی از زاویه اولیه کشش، برای سرعت‌های کشش 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه نمایش می‌دهد. مشاهده می‌شود که کشش زاویه‌دار می‌تواند سفتی مولکول را تغییر دهد. در بالاترین سرعت کشش (3 متر بر ثانیه) سفتی کمترین حساسیت را به تغییرات زاویه کشش دارد. انحراف معیار برای میانگین سفتی به دست آمده تحت زوایای کشش مختلف، در سرعت‌های کشش 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه به ترتیب 1/9، 1/1 و 1/5 مگاپاسکال است.

شیب ناحیه کشسان با کاهش سرعت کشش کاهش پیدا می‌کند؛ به عبارت دیگر، افزایش سرعت کشش باعث سفت‌تر شدن دی‌ان‌ای دو رشته‌ای می‌شود. به طوری که وقتی سرعت از 0/03 به 3 متر بر ثانیه افزایش می‌یابد، میانگین سفتی دی‌ان‌ای از 54/3 به 85/6 مگاپاسکال افزایش می‌یابد. البته میزان وابستگی به سرعت کشش می‌تواند با زاویه کشش تغییر کند. برای مثال، وقتی کشش از زاویه 45 درجه آغاز می‌شود، سفتی با افزایش سرعت از 0/03 به 3 متر بر ثانیه، تقریباً به اندازه 47/5 مگاپاسکال افزایش می‌یابد - درحالی‌که افزایش میانگین تقریباً 22/6 است. همچنین شکل 4 آشکار می‌کند که تغییرات سفتی با زاویه اولیه کشش، وابسته به سرعت کشش است و در سرعت‌های مختلف از الگوی مشابهی پیروی نمی‌کنند.

شبیه‌سازی‌های انجام شده در غالب این تحقیق اثبات می‌کند که طی کشش مولکول طول کوتاه دی‌ان‌ای دو رشته‌ای پس از فاز کشسان، دی‌ان‌ای یک رفتار کرنش نرمی از خود بروز می‌دهد. میزان افت تنش در مرحله



شکل 3 تغییرات الف) تنش تسلیم و ب) تنش نهایی دی‌ان‌ای تحت زوایای اولیه کشش مختلف و سرعت‌های کشش 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه

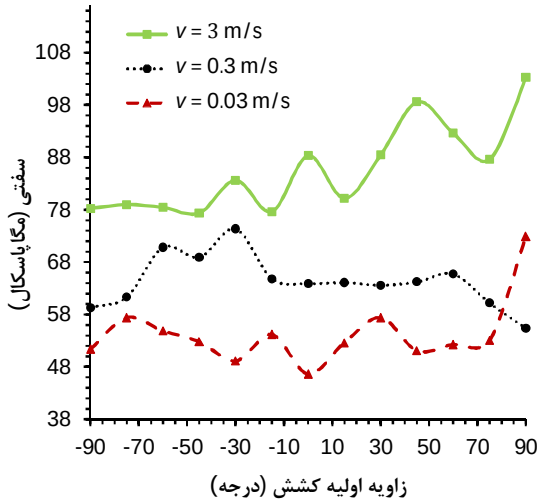
1- DNA overstretching
2- Standard deviations
3- Stiffness

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.12.3.4]

کرنش نرمی (عمق ناحیه کرنش نرمی در منحنی تنش- کرنش) بر حسب زاویه اولیه کشش، برای سه سرعت 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه، در شکل 5 رسم شده است. مشاهده می‌شود که عمق ناحیه کرنش نرمی کاملاً تابعی از زاویه اولیه کشش و سرعت کشش است. برای مثال، کمترین و بیش‌ترین میزان کاهش تنش به دلیل پدیده کرنش نرمی در سرعت کشش 3 متر بر ثانیه برابر 21/5 و 32/1 مگاپاسکال است که به ترتیب به ازای زوایای اولیه 15- و 45- درجه اتفاق می‌افتد. درحالی‌که وقتی دی‌ان‌ای با سرعت 0/03 متر بر ثانیه کشیده می‌شود، کمترین و بیش‌ترین مقدار کاهش تنش در ناحیه کرنش نرمی 9/36 و 16/8 مگاپاسکال است که به ترتیب در زوایای اولیه کشش 15- و 30 درجه رخ می‌دهد. نکته جالب آن است که عمق ناحیه کرنش نرمی با کاهش سرعت کشش کم می‌شود، به طوری که میانگین افت تنش برای زوایای اولیه کشش مختلف، در سرعت‌های 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه به ترتیب برابر 26/1، 16/8 و 12/7 مگاپاسکال است.

همچنین پراکندگی تغییرات عمق ناحیه کرنش نرمی به واسطه تغییر زاویه اولیه کشش با کاهش سرعت کاهش می‌یابد، چنان که انحراف معیار برای مقادیر میانگین عمق کرنش نرمی که تحت زوایای اولیه کشش مختلف به دست می‌آید، در سرعت‌های 3، 0/3 و 0/03 متر بر ثانیه به ترتیب 3/8، 3/1 و 2/3 مگاپاسکال است. این موضوع می‌تواند احتمالاً بیان‌گر این حقیقت باشد که با افزایش سرعت کشش پایداری سازه‌ای مولکول دی‌ان‌ای کشیده شده کاهش می‌یابد و این امر منجر به تغییرات بیشتر در عمق ناحیه کرنش نرمی می‌شود.

جفت شدن و پشته‌شدن بازها[1] اصلی‌ترین نیروهای مؤثر در تشکیل مارپیچ دو رشته ای دی‌ان‌ای هستند. بررسی تاریخچه پیوندهای هیدروژنی جفت‌بازها و نیز پشته‌سازی بازها دیدی میکروسکوپی از پایداری سازه دی‌ان‌ای طی فرآیند کشش ارایه می‌دهد. تغییرات تعداد پیوندهای هیدروژنی واتسون کریک و پشته‌سازی‌های درون رشته‌ای و میان رشته‌ای با کرنش دی‌ان‌ای، در شکل 6 برای زاویه‌های 30 و 45- درجه و سرعت‌های کشش 3 و 0/03 متر بر ثانیه با هم مقایسه شده‌اند. در این جا برای تعریف پیوند هیدروژنی واتسون کریک و پشته‌سازی بازها معیارهای هندسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. شرایط وجود یک پیوند هیدروژنی آن است که فاصله بین



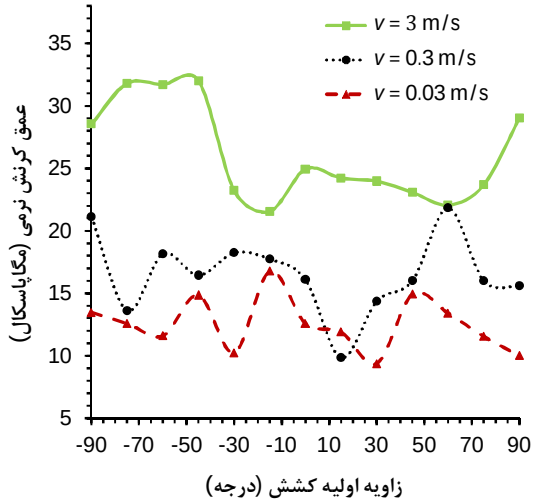
شکل 4 تغییرات سفتی دی‌ان‌ای با تغییر زاویه اولیه کشش و سرعت کشش

1- Base-pairing and base-stacking

اتم‌های دهنده[2] و گیرنده[3] کمتر از 3/5 آنگِستروُم باشد و زاویه بین اتم‌های دهنده و گیرنده هیدروژن بزرگ‌تر از 140 درجه باشد. همچنین فرض می‌شود دو باز بر هم پشته شده‌اند اگر فاصله بین مراکز حلقه بازها کمتر از 5 آنگِستروُم و زاویه بین خطوط عمود بر حلقه بازها بزرگ‌تر از 150 درجه باشد.

همزمان با افزایش طول دی‌ان‌ای، برهمکنش‌های پشته‌سازی درون رشته‌ای، به دلیل افزایش فاصله بین بازهای مجاور، کاهش می‌یابد. این کاهش در زمانی نسبتاً کوتاه رخ می‌دهد، به طوری که در اوایل مرحله کرنش سختی، نزدیک به 80% کل پشته‌سازی‌های درون رشته‌ای بازها و حول و حوش اواسط این مرحله تمام آن‌ها از بین می‌روند؛ بنابراین، اگر چه برهمکنش‌های پشته‌سازی درون رشته‌ای می‌تواند بر ضریب کشسانی، تنش تسلیم و عمق کرنش نرمی اثر بگذارد، اما رفتار مکانیکی دی‌ان‌ای بعد از فاز کرنش نرمی متأثر از آن نخواهد بود. در محدوده سرعت‌های کشش مورد مطالعه در این پژوهش، تغییرات زاویه و سرعت کشش تأثیر فاحشی بر تعداد این نوع از برهمکنش ندارد. در نتیجه، وقتی دی‌ان‌ای با سرعت‌های بالایی کشیده می‌شود که تحت آن جدایش رشته‌ها بعد از ناحیه کشسان اتفاق می‌افتد، برهمکنش‌های پشته‌سازی درون رشته‌ای احتمالاً اثر اندکی بر تغییرات تنش تسلیم ناشی از تغییر در سرعت یا زاویه کشش دارد.

همزمان با کاهش تعداد پشته‌سازی‌های درون رشته‌ای بازها، تشکیل برهمکنش‌های پشته‌سازی میان رشته‌ای به آرامی آغاز می‌شود. تشکیل پشته‌سازی‌های جدید احتمالاً می‌تواند بخشی از ناپایداری سازه‌ای ناشی از شکستن برهمکنش‌های پشته‌سازی درون رشته‌ای را جبران کند. تعداد پشته‌سازی‌های میان رشته‌ای بازها به ویژه در ابتدای فاز کرنش سختی محسوس‌تر می‌شود (شکل‌های 6 و 7). لازم به ذکر است، در مورد پشته‌سازی درون رشته‌ای، برهمکنش بین دو جفت باز وجود دارد، درحالی‌که در حالت پشته‌سازی میان رشته‌ای هر باز از یک رشته فقط با یک باز از رشته مقابل برهمکنش دارد. چنان که شکل 6 نشان می‌دهد، تعداد پشته‌سازی‌های میان رشته‌ای در دی‌ان‌ای فوق کشیده می‌تواند به طور قابل توجهی توسط سرعت و زاویه کشش تحت تأثیر قرار گیرد. چون تعداد پشته‌سازی‌های درون رشته‌ای قبل از نقطه تسلیم رشد قابل توجهی نمی‌کند، بنابراین نمی‌تواند بر تنش

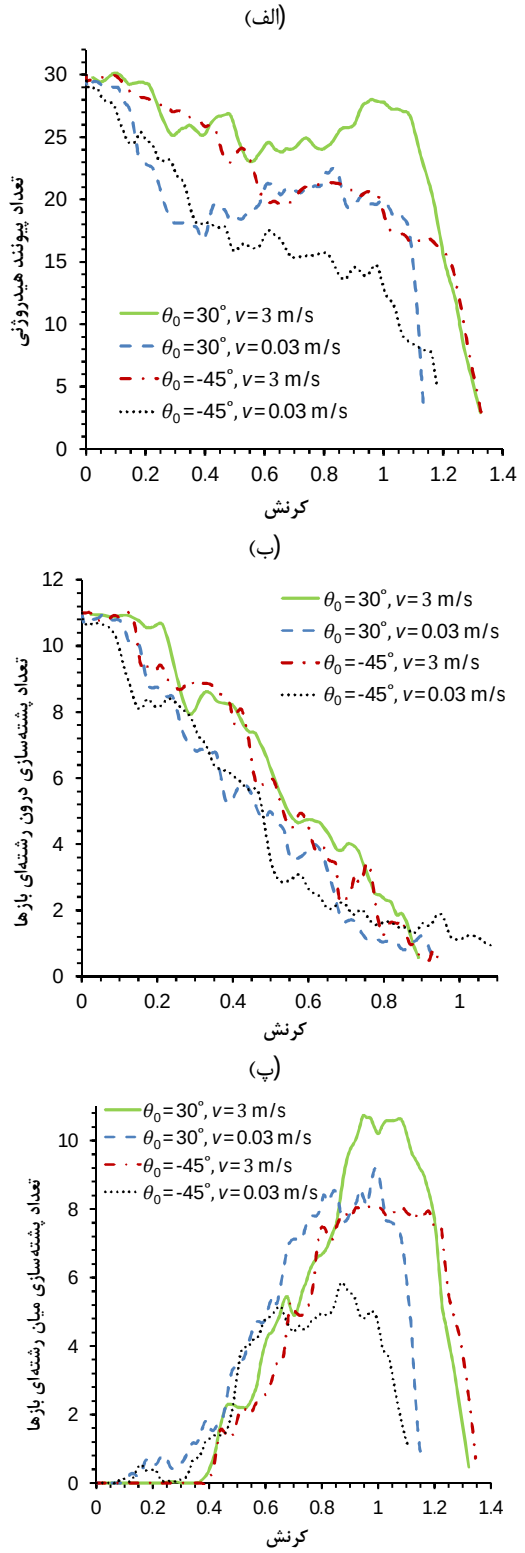


شکل 5 منحنی تغییرات عمق ناحیه کرنش نرمی دی‌ان‌ای دو رشته‌ای بر حسب تغییرات زاویه اولیه کشش برای سرعت‌های کشش مختلف

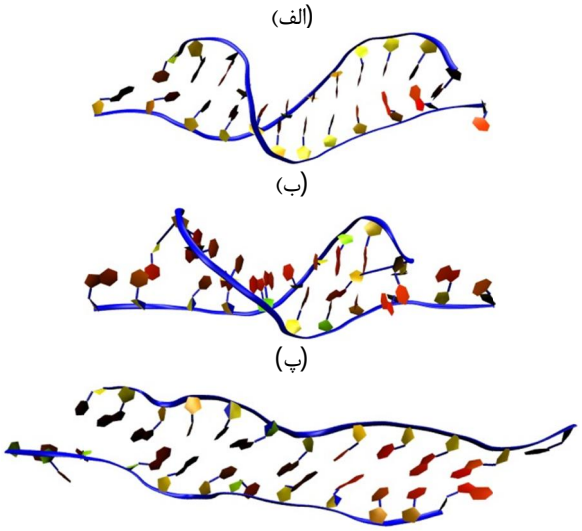
2- Donor
3- Acceptor

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.12.3.4]

تسلیم و ضریب کشسانی مؤثر باشد، اما احتمالاً قادر به کنترل اندازه تنش نهایی دی‌ان‌ای خواهد بود. با این وجود، به دلیل آن که در مرحله فوق کشش، تعداد پیوندهای هیدروژنی واتسون کریک بسیار بیشتر از پشته‌سازی‌های میان رشته‌ها است، پیش‌بینی می‌شود که پیوندهای هیدروژنی نقش بسیار مهمی در کنترل اندازه تنش نهایی داشته باشد.



شکل 6 منحنی تغییرات تعداد الف) پیوند هیدروژنی واتسون کریک، ب) پشته‌سازی درون رشته‌ای و پ) پشته‌سازی میان رشته‌ای با کرنش



شکل 7 تغییر شکل دی‌ان‌ای تحت کشش با زاویه اولیه °45- الف) و ب) نزدیک نقطه تسلیم، به ترتیب، در سرعت‌های کشش 3 و 0/03 متر بر ثانیه؛ پ) اوایل فاز کرنش سختی در سرعت 3 متر بر ثانیه

به طور کلی، تعداد پیوندهای هیدروژنی واتسون کریک و پشته‌سازی‌های درون رشته‌ای، برای یک کرنش معین، با کاهش سرعت کشش کم می‌شود؛ با این حال، حساسیت تعداد پیوندهای هیدروژنی به سرعت کشش می‌تواند به طور فاحشی بیشتر باشد. تحت سرعت‌های کشش بالا، در ناحیه کشسان وابستگی تعداد پیوند هیدروژنی واتسون کریک و پشته‌سازی درون رشته‌ای به سرعت کشش ناچیز است. تعداد پشته‌سازی میان رشته‌ای در ناحیه کشسان تقریباً صفر است، بعد از این محدوده، به ازای یک کرنش مشخص، با کاهش سرعت کشش تعداد آن ممکن است کاهش پیدا کند یا تقریباً ثابت بماند. کاهش تعداد برهمکنش‌های پشته‌سازی و پیوند هیدروژنی واتسون کریک دلیلی روشن بر افت پایداری دی‌ان‌ای دو رشته‌ای کشیده شده است؛ بنابراین، وقتی دی‌ان‌ای تحت سرعت‌های پایین‌تر کشیده می‌شود، به طور کلی، تسلیم و جدایش مولکول در سطح تنش پایین‌تری رخ می‌دهد. از طرف دیگر، چون کاهش تعداد پشته‌سازی‌های بازها و پیوندهای هیدروژنی واتسون کریک با کاهش سرعت کشش حول و حوش نقطه تسلیم کمتر از نقطه جدایش است، انتظار می‌رود که تنش تسلیم کمتر از تنش نهایی به سرعت کشش وابسته باشد. لازم به ذکر است، کاهش تعداد پشته‌سازی بازها و پیوندهای هیدروژنی واتسون کریک با کاهش سرعت کشش، مطابق با مطالعات نظری است که پیش‌بینی می‌کند قدرت پیوند به صورت خطی با کاهش لگاریتمی سرعت کشش کاهش می‌یابد [37].

شکل 6 می‌تواند به کشف دلیل افزایش یا کاهش تنش نهایی دی‌ان‌ای تحت زوایای اولیه کشش مختلف کمک کند: برای زاویه کشش 30 درجه تعداد پیوندهای هیدروژنی واتسون کریک، بعد از یک کاهش آغازین در فازهای کشسانی و کرنش نرمی تا حدود اواسط فاز کرنش سختی به تدریج افزایش پیدا می‌کند (برای هر دو سرعت 3 و 0/03 متر بر ثانیه، تقریباً 5 پیوند هیدروژنی واتسون کریک جدید بازسازی می‌شوند) و سپس مجدداً با یک شیب نسبتاً تند تا نقطه جدایش کاهش می‌یابد. این دینامیک سریع نزدیک نقطه جدایش دی‌ان‌ای می‌تواند ماهیت فاز انتقالی ذوب شدن دی‌ان‌ای دو رشته‌ای را، وقتی در این چنین شرایطی تحت کشش قرار می‌گیرد، آشکار کند. دی‌ان‌ای دو رشته‌ای کشیده شده در وضعیت بسیار ناپایداری در بازه زمانی نانو ثانیه شبیه‌سازی‌ها قرار دارد. در نتیجه، وقتی یک جنبش

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.12.3.4]

ناگهانی اتفاق می‌افتد، می‌تواند تعداد زیادی از جفت بازها از بین رفته و سیستم وضعیت کمترین انرژی آزاد - شرایطی که دو رشته دی‌ان‌ای کاملاً از هم جدا می‌شوند- را به خود بگیرد. علاوه بر این، برهمکنش‌های پشته‌سازی میان رشته‌ای بعد از ناحیه کشسان به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابند. افزایش تعداد پیوندهای هیدروژنی واتسون کریک و پشته‌سازی‌های میان رشته‌ای می‌تواند مبین این حقیقت باشد که پایداری دی‌ان‌ای طی فرآیند فوق کشش به طور نسبی افزایش می‌یابد و در نتیجه، قادر به تحمل تنش‌های کشش بزرگ‌تری خواهد بود.

4- جمع‌بندی

این پژوهش بر یافتن اثر زاویه کشش و سرعت کشش بر رفتار مکانیکی مولکول دی‌ان‌ای دو رشته‌ای طول کوتاه متمرکز شده است. برای این منظور شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی گسترده‌ای، شامل حدود 10 میکروثانیه شبیه‌سازی که امروزه زمان نسبتاً زیادی برای انجام محاسبات دینامیک مولکولی ماکرومولکول‌ها است، انجام شده است. نتایج نشان می‌دهند که سه فاز متمایز رفتار دی‌ان‌ای دو رشته‌ای (کشسانی، کرنش نرمی و کرنش سختی) که تحت اثر کشش محوری در سرعت‌های کشش بالا قابل مشاهده است، می‌تواند طی فرآیند کشش زاویه‌دار نیز رخ دهد. با این وجود، اثر مشترک سرعت و زاویه کشش باعث می‌شود پیش‌بینی رفتار مکانیکی دی‌ان-ای مشکل‌تر از آن چه انتظار می‌رود باشد.

بین حساسیت مشخصه‌های مکانیکی دی‌ان‌ای در رژیم‌های کشسان و فوق کشیده شده به تغییرات سرعت کشش و تغییرات زاویه اولیه کشش ارتباط مشابهی مشاهده می‌شود. برای مثال، به طور کلی، تنش تسلیم در مقایسه با تنش نهایی وابستگی کمتری به زاویه کشش دارد و به طور مشابه اندازه تنش تسلیم کمتر از تنش نهایی به سرعت کشش وابسته است. یک دلیل برای این موضوع ممکن است پایداری بیشتر دی‌ان‌ای دو رشته‌ای در ناحیه کشسان نسبت به ناحیه کرنش سختی باشد که نتیجه آن می‌تواند تأثیرپذیری کمتر دی‌ان‌ای در ناحیه کشسان از یک تحریک خارجی باشد.

5- مراجع

[1] Author Eds., Nucleic acids in chemistry and biology, 3 ed., *Cambridge: The Royal Society of Chemistry,* 2006, pp. Pages.
[2] Author Eds., Nanotechnology: Science and Computation, *Natural Computing Series,* Berlin: Springer-Verlag, 2006, pp. Pages.
[3] D. Ho, K. Falter, P. Severin, H. E. Gaub, DNA as a force sensor in an aptamer-based biochip for adenosine, *Anal. Chem.,* Vol. 81, pp. 3159-3164, 2009.
[4] P. H. von Hippel, W. A. Rees, K. Rippe, K. S. Wilson, Specificity mechanisms in the control of transcription, *Biophysical Chemistry,* Vol. 59, pp. 231-246, 1996.
[5] C. Prévost, M. Takahashi, R. Lavery, Deforming DNA: From physics to biology, *Chemphyschem: A European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry,* Vol. 10, No. 9-10, pp. 1399-1404, 2009.
[6] A. Kocsis, D. Swigon, DNA stretching modeled at the base pair level: Overtwisting and shear instability in elastic linkages, *International Journal of Non-Linear Mechanics,* Vol. 47, pp. 639-654, 2012.
[7] N. Bosaeus, A. H. El-Sagheer, T. Brown, S. B. Smith, B. Åkerman, C. Bustamante, B. Nordén, Tension induces a base-paired overstretched DNA conformation, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* Vol. 109, No. 38, pp. 15179-15184, 2012.
[8] E. Herrero-Galán, M. E. Fuentes-Perez, C. Carrasco, J. M. Valpuesta, J. L. Carrascosa, F. Moreno-Herrero, a. J. R. Arias-Gonzalez, Mechanical identities of RNA and DNA double helices unveiled at the single-molecule level, *Journal of the American Chemical Society,* Vol. 135, pp. 122-131, 2013.
[9] G. A. King, P. Gross, U. Bockelmann, M. Modesti, G. J. L. Wuite, E. J. G. Peterman, Revealing the competition between peeled ssDNA, melting bubbles, and S-DNA during DNA overstretching using fluorescence microscopy, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* Vol. 110, No. 10, pp. 3859-3864, 2013.
[10] M. W. Konrad, J. I. Bolonick, Molecular dynamics simulation of DNA stretching is consistent with the tension observed for extension and strand separation and predicts a novel ladder structure, *Journal of the American Chemical Society,* Vol. 118, No. 45, pp. 10989-10994, 1996.
[11] A. D. MacKerell Jr., G. U. Lee, Structure, force, and energy of a double-stranded DNA oligonucleotide under tensile loads, *Eur Biophys J.,* Vol. 28, pp. 415-426, 1999.
[12] S. A. Harris, Z. A. Sands, C. A. Laughton, Molecular dynamics simulations of duplex stretching reveal the importance of entropy in determining the biomechanical properties of DNA, *Biophysical Journal,* Vol. 88, pp. 1684-1691, 2005.
[13] S. Piana, Structure and energy of a DNA dodecamer under tensile load, *Nucleic Acids Research,* Vol. 33, No. 22, pp. 7029-7038, 2005.
[14] B. Luan, A. Aksimentiev, Strain Softening in Stretched DNA, *Physical Review Letters,* Vol. 101, pp. 118101, 2008.
[15] H. Li, T. Gisler, Overstretching of a 30 bp DNA duplex studied with steered molecular dynamics simulation: Effects of structural defects on structure and force-extension relation, *European Physical Journal E: Soft Matter and Biological Physics,* Vol. 30, No. 3, pp. 325-332, 2009.
[16] D. R. Roe, A. M. Chaka, Structural basis of pathway-dependent force profiles in stretched DNA, *J. Phys. Chem. B,* Vol. 113, pp. 15364-15371, 2009.
[17] W. Qi, X. Lei, H. Fang, DNA structural changes under different stretching methods studied by molecular dynamics simulations, *Chemphyschem: A European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry,* Vol. 11, pp. 2146-2151, 2010.
[18] M. Santosh, P. K. Maiti, Structural Rigidity of Paranemic Crossover and Juxtapose DNA Nanostructures, *Biophysical Journal,* Vol. 101, pp. 1393-1402, 2011.
[19] A. M. Naserian-Nik, M. Tahani, M. Karttunen, Pulling of double-stranded DNA by atomic force microscopy: a simulation in atomistic details, *RSC Advances,* Vol. 3, pp. 10516-10528, 2013.
[20] D. A. Case, T. A. Darden, T. E. Cheatham, III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Roberts, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, J. Swails, A. W. Götz, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesani, J. Vanicek, J. L. R.M. Wolf, X. Wu, S. R. Brozell, T. Steinbrecher, H. Gohlke, Q. Cai, X. Ye, J. Wang, M.-J. Hsieh, G. Cui, D. R. Roe, D. H. Mathews, M. G. Seetin, R. Salomon-Ferrer, V. B. C. Sagui, T. Luchko, S. Gusarov, A. Kovalenko, P. A. Kollman, AMBER 12, 2012.
[21] A. Perez, I. Marchan, D. Svozil, J. Sponer, T. E. Cheatham, III, C. A. Laughton, M. Orozco, Refinenement of the AMBER force field for nucleic acids: improving the description of alpha/gamma conformers, *Biophys J,* Vol. 92, pp. 3817-3829, 2007.
[22] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, Numerical integration of the cartesian equations of motion of a system with constraints: Molecular dynamics of *n*-alkanes., *J. Comput. Phys.,* Vol. 23, pp. 327-341, 1977.
[23] M. Orzechowski, P. Cieplak, Application of steered molecular dynamics (SMD) to study DNA–drug complexes and probing helical propensity of amino acids, *Journal Of Physics: Condensed Matter,* Vol. 17, pp. S1627-S1640, 2005.
[24] J. Z. Ruscio, A. Onufriev, A computational study of nucleosomal DNA flexibility, *Biophysical Journal,* Vol. 91, pp. 4121-4132, 2006.
[25] C. B. Kelly, H. Hill, L. Bartolotti, S. Varadarajan, Molecular dynamics of d(CGCGAATTCGCG)$_2$ complexed with netropsin and its minor groove methylating analog, Me-lex, using explicit and implicit water models, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM,* Vol. 894, pp. 50-58, 2009.
[26] G. D. Hawkins, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, Parametrized models of aqueous free energies of solvation based on pairwise descreening of solute atomic charges from a dielectric medium, *J. Phys. Chem.,* Vol. 100, pp. 19824-19839, 1996.
[27] V. Tsui, D. A. Case, Theory and applications of the generalized Born solvation model in macromolecular simulations, *Biopolymers (Nucl. Acid. Sci.),* Vol. 56, pp. 275-291, 2001.
[28] J. Srinivasan, M. W. Trevathan, P. Beroza, D. A. Case, Application of a pairwise generalized Born model to proteins and nucleic acids: inclusion of salt effects, *Theor. Chem. Acc.,* Vol. 101, pp. 426-434, 1999.
[29] W. C. Still, A. Tempczyk, R. C. Hawley, T. S. J. Hendrickson, Semianalytical treatment of solvation for molecular mechanics and dynamics, *J. Am. Chem. Soc.,* Vol. 112, pp. 6127-6129, 1990.
[30] Author Eds., Modeling Solvent Environments. Applications to Simulations of Biomolecules: Wiley-VCH Verlag, 2010, pp. Pages.
[31] J. A. Izaguirre, D. P. Catarello, J. M. Wozniak, R. D. Skeel, Langevin stabilization of molecular dynamics, *J. Chem. Phys.,* Vol. 114, pp. 2090-2098, 2001.
[32] Author Eds., Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide, *Interdisciplinary Applied Mathematics,* 2nd ed., USA: Springer, 2010, pp. Pages.
[33] J. Chocholoušoá, M. Feig, Implicit solvent simulations of DNA and DNA-protein complexes: Agreement with explicit solvent vs experiment, *J. Phys. Chem. B,* Vol. 110, pp. 17240-17251, 2006.
[34] W. S. Cleveland, S. J. Devlin, Locally-weighted regression: an approach to regression analysis by local fitting, *Journal of the American Statistical Association,* Vol. 83, No. 403, pp. 596-610, 1988.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.12.3.4]

[35] H. Clausen-Schaumann, M. Rief, C. Tolksdorf, H. E. Gaub, Mechanical stability of single DNA molecules, *Biophysical Journal*, Vol. 78, No. 4, pp. 1997-2007, 2000.
[36] M. J. McCauley, K. R. Chaurasiya, T. Paramanathan, I. Rouzina, M. C. Williams, DNA stretching as a probe for nucleic acid interactions: Reply to Comments on "Biophysical characterization of DNA binding from single molecule force measurements" by Kathy R. Chaurasiya, Thayaparan Paramanathan, Micah J. McCauley, Mark C. Williams, *Physics of Life Reviews*, Vol. 7, No. 3, pp. 358-361, 2010.
[37] E. Evans, Probing the relation between force-lifetime-and chemistry in single molecular bonds, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, Vol. 30, pp. 105-128, 2001.

[Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.12.3.4]