



مدل سازی دینامیک مولکولی فرایند نانومنیپولیشن ذرات زیستی با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی: بررسی اثرات جنس زیرلایه

محرم حبیب نژاد کورایم^{1*}، محسن استاجی²، احمد همایونی³

1- استاد، مهندسی مکانیک، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

2- دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی پزشکی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

3- دانشجوی دکترا، مهندسی مکانیک، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

* تهران، صندوق پستی 16846-13114، hkorayem@iust.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 16 دی 1395

پذیرش: 05 اسفند 1395

ارائه در سایت: 14 فروردین 1396

کلید واژگان:

نانو منیپولیشن

ذره زیستی

میکروسکوپ نیروی اتمی

جزر متوسط مربع فاصله ها

نیروی منیپولیشن

چکیده

به منظور بررسی اثر داروها بر روی ویروس ها، اثرات متقابل بین پروتئین ها و ایجاد تغییرات مطلوب ژنتیکی بر روی دی ان ای موجودات، بررسی هرچه دقیق تر این ذرات بیولوژیکی یکی از کلیدی ترین نیازهای امروزه است. در این مسیر، شناسایی خواص مکانیکی این ذرات و همچنین نحوه رفتار مکانیکی آن ها در شرایط متفاوت نیز یک ضرورت به حساب می آید. منیپولیشن ذرات زیستی در ابعاد نانو یکی از فرایندهای مهم در بررسی رفتار نانوذرات بیولوژیکی است؛ زیرا بررسی میزان نیروی وارده، میزان تغییر شکل و بررسی احتمال تخریب در ذره می تواند اطلاعات سودمندی را ارائه دهد. در این مقاله به شبیه سازی دینامیک مولکولی فرایند نانومنیپولیشن سه ذره زیستی مختلف (ویروس، پروتئین و دی ان ای تک رشته ای) بر پایه ی نانو ربات میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته شده است. هدف، یافتن اثر جنس زیرلایه بر روی نیروی وارده بر نانوذره و همچنین بررسی احتمال تخریب آن است. برای این منظور از سه زیرلایه ی مختلف با جنس های سیلیکون، گرافن و طلا استفاده شده است. دلیل انتخاب این زیرلایه ها فراوانی استفاده از آن ها در فرایندهای آزمایشگاهی و همچنین عدم واکنش با ذرات زیستی است. نتایج نشان می دهد که بیشترین نیروی وارد به ذره، متعلق به فرایند منیپولیشن بر روی زیرلایه ی طلایی است و احتمال تخریب نیز در این حالت بسیار زیاد است. در مقایسه ی بین زیرلایه های گرافنی و سیلیکونی نیز مشخص می شود که نیروی منیپولیشن و تغییر شکل ذره بر روی زیرلایه ی گرافنی بیشتر از زیرلایه ی سیلیکونی است.

Molecular dynamic modeling of bioparticles nanomanipulation based on AFM: investigating substrate effects

Moharam Habibnejad Korayem*, Mohsen Estaji, Ahmad Homayooni

Department of Mechanical Engineering, Iran University and Science Technology, Tehran, Iran

* P.O.B. 16846-13114, Tehran, Iran, hkorayem@iust.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 05 January 2017
Accepted 23 February 2017
Available Online 03 April 2017

Keywords:
Nanomanipulation
Bioparticle
AFM
RMSD
manipulation force

ABSTRACT

Nowadays, precise study of biological cells is a necessary demand to investigate the effects of drugs on viruses, understanding interactions between proteins and inserting desirable genetic changes on DNA. Exploring mechanical properties of these particles and their mechanical behavior in different situations is considered a necessity. Manipulation of bioparticles in nano scale is an important process to investigate their behaviors; because the amount of exerted force, deformation and investigating the damage possibility can provide useful information. In this paper, a molecular dynamics modeling of bioparticles nanomanipulation based on AFM has been done. Bioparticles include virus, protein and ssDNA. The main goal of this study is investigating the substrate effect on exerted force on the bioparticles and exploring damage possibility. Three types of substrates have been used, including silicon, graphene sheet and golden substrate. Widespread usage and low level interactions with other materials are the reasons for choosing these substrates. Results show that the maximum manipulation force occurs during manipulation on gold substrate and damage possibility is high in this situation. Also, the manipulation force and deformation of particle are more on the graphene substrate than the silicon one.

1- مقدمه

جابجایی و منیپولیشن مولکول های زیستی در بسیاری از تحقیقات بیولوژیکی مانند بررسی اثر مواد گوناگون بر روی ذرات زیستی، بررسی اثر داروها بر روی انواع ویروس ها، تعیین توالی رشته های دی ان ای و اثرات متقابل مولکول های

زیستی بر روی یکدیگر، امری اجتناب ناپذیر است. از این رو شناسایی ناحیه ی تماس و نیروی اعمالی در فرایند منیپولیشن بسیار مهم است. یکی از پرکاربردترین ابزارهایی که به منظور منیپولیشن نانوذرات مورد استفاده قرار می گیرد، میکروسکوپ نیروی اتمی است. در این مسیر، ژنگ و همکارانش به

Please cite this article using:

M. Habibnejad Korayem, M. Estaji, A. Homayooni, Molecular dynamic modeling of bioparticles nanomanipulation based on AFM: investigating substrate effects, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 3, pp. 437-445, 2017 (in Persian)

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

ناشی از تأثیرات الکترواستاتیک را در دینامیک و ساختار لبه‌ها نشان داده‌اند [8]. همچنین اسپیکر و هوف بر روی شبیه‌سازی دینامیک مولکولی درشت مولکول سیستم‌های پروتئین-لیپیدی گذرنده از غشا تحقیق کرده‌اند. در این تحقیق اولین مدل درشت مولکول برای پروتئین گذرنده از غشا ارائه شده است. علاوه بر این پتانسیل‌های اندرکنشی جدیدی نیز معرفی شده‌اند که پتانسیل لنارد-جونز نمونه‌ای از آن‌هاست [9].

شبیه‌سازی بیومنیپولیشن با استفاده از دینامیک مولکولی موضوع تحقیق فیروزی و همکارانش است. آن‌ها از پروتئین به‌عنوان بیومولکول، یک نانوتیوب کربن تک لایه به‌عنوان پروب منیپولیشن و یک صفحه دولایه‌ی گرافن به‌عنوان زیرلایه استفاده کرده‌اند و به بررسی اثر عواملی همچون قطر پروب، فاصله‌ی عمودی بین نوک پروب و زیرلایه، جهت اولیه‌ی پروتئین و موقعیت پروب نسبت به پروتئین، بر روی نتیجه‌ی منیپولیشن پرداخته‌اند [10]. همچنین، محبوبی و همکارانش به مطالعه‌ی دینامیک مولکولی بیومنیپولیشن با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی در محیط آبی پرداخته‌اند. به منظور دریافت تأثیرات محیط بر روی منیپولیشن، از روش‌های بسیاری مانند روش‌های ضمنی، درشت مولکول و تمام اتمی به منظور کاهش محاسبات استفاده شده‌است. نتایج نشان می‌دهد که بر خلاف روش حل ضمنی، روش درشت مولکول می‌تواند نتایج قابل‌قبولی ارائه دهد و در بین استراتژی‌های مختلف منیپولیشن نیز، حالت هل دادن با استفاده از پروب قطورتر و با فاصله‌ی کمتر با زیرلایه، بهترین حالت است [11].

در این مقاله به بررسی اثر جنس زیرلایه بر نتیجه‌ی فرایند منیپولیشن ذرات زیستی پرداخته شده است. بدین منظور از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی فرایند منیپولیشن سه ذره‌ی زیستی ویروس، پروتئین و دی‌ان‌ای تک‌ رشته‌ای^۸ استفاده شده است. در این شبیه‌سازی‌ها از سه نوع زیرلایه‌ی سیلیکونی، طلائی و گرافنی استفاده شده است و با توجه به نیروی وارد بر ذرات، جذر متوسط مربع فاصله‌ها^۹ ذرات و میزان جابجایی آن‌ها، موفقیت منیپولیشن مورد بررسی قرار گرفته است.

2- مدل‌سازی و شبیه‌سازی

سیستم‌های شبیه‌سازی شده در این مقاله شامل ذرات زیستی، جنس‌های مختلف زیرلایه و پروب هستند. برای مدل‌سازی هر بخش با توجه به جنس اتم‌های به کار رفته در آن، از پتانسیل مختص به خودش استفاده شده‌است که به شرح زیر هستند.

2-1- پتانسیل مدل اتم ادغام شده

مدل اتم ادغام شده^{۱۰} با روش اتم ادغام شده، یک تقریب توصیف انرژی بین اتم‌ها و یک پتانسیل بین‌اتمی است که برای مدل‌سازی نانوساختارهای فلزی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این مقاله، زیرلایه‌ی طلائی با استفاده از این پتانسیل شبیه‌سازی شده‌است. معادله مربوط به این پتانسیل بصورت (1) است:

$$E_i = F_\alpha \left(\sum_{j \neq i} \rho \beta(r_{ij}) \right) + \frac{1}{2} \sum_{j \neq i} \phi_{\alpha\beta}(r_{ij}) \quad (1)$$

که در آن F انرژی جاسازی شده‌ای است که تابعی از چگالی الکترونی اتمی است و ρ و ϕ پتانسیل‌های جفتی مؤثر می‌باشند. همچنین α و β نوع عنصر

مطالعه‌ی ساختار دی‌ان‌ای با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی و روی میکا در حضور یون‌های فلزی آلکالین پرداخته‌اند. این نتیجه به‌دست‌آمده است که دی‌ان‌ای هنگامی می‌تواند روی میکا به تعادل برسد که Ca^{2+} و Sr^{2+} ، Mg^{2+} و Ca^{2+} به‌عنوان یون‌های ناهمنام استفاده شوند [1]. تساپیکونی و میسرلیس نیز به اندازه‌گیری نیروی جدایش مولکول مجرد پروتئین از روی سطح شیشه با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته‌اند [2]. لو به بررسی نانومنیپولیشن مولکول‌های منفرد دی‌ان‌ای طویل بر روی سطح ساخته‌شده از میکا با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته است. در ابتدا از این مولکول‌ها عکس‌برداری می‌شود، سپس قطع می‌شوند، خم می‌شوند و سپس هل داده می‌شوند. نتایج منیپولیشن وابسته به اندرکنش بین پروب و دی‌ان‌ای و همچنین بین زیرلایه و مولکول دی‌ان‌ای است. تمامی تصاویر در محیط هوا گرفته‌شده و رطوبت نسبی در تمامی طول آزمایش در حدود 30-40 درصد نگهداشته شده است [3]. رادماچر و همکارانش نیز به اندازه‌گیری خواص ویسکوالاستیک پلاکت‌ها با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته‌اند. نمودارهای نیرو که به‌صورت یک تابع به جایگاه جانبی روی پلاکت‌های بدن انسان وارد می‌شوند، به‌وسیله‌ی میکروسکوپ نیروی اتمی اندازه‌گیری شده‌اند. با آنالیز این نمودارهای نیرو می‌توان مدول الاستیسیته پلاکت‌ها را با رزولوشن جانبی 100 نانومتر اندازه‌گیری نمود [4].

در مسیر تحقیق بر روی ذرات زیستی، استفاده از شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای نیز به عنوان روشی در دسترس و کم‌هزینه مورد استفاده قرار گرفته است. کورایم و گرامی زاده بر روی شبیه‌سازی منیپولیشن دی‌ان‌ای بر روی زیرلایه سیلیکونی در محیط زیستی مایع بر پایه‌ی میکروسکوپ نیروی اتمی کار کرده‌اند. مقایسه‌ای بین اتانول، متانول و خون صورت گرفته تا تأثیرات محیط مایع بر روی نتایج مشخص گردد [5]. در تحقیقی دیگر، کورایم و همکارانش از کاربرد روش سبل^۱ در آنالیز حساسیت ابعادی در کانتیلورهای مختلف میکروسکوپ نیروی اتمی برای ذرات زیستی استفاده کرده‌اند. مقایسه‌های انجام گرفته در این تحقیق، بر پایه‌ی تئوری‌های تماس جی‌کی‌آر^۲، دی‌ام‌تی^۳، پی‌تی^۴ و هرترز^۵ انجام گرفته‌اند [6].

با توجه به اینکه ذرات بیولوژیکی عموماً در ابعاد نانو هستند، به کارگیری معادلات مکانیک محیط پیوسته در این شبیه‌سازی‌های مربوط به این سیستم‌ها نمی‌تواند جواب دقیقی ارائه دهد؛ لذا استفاده از روشی که بتواند خواص سیستم را به صورت گسسته مورد بررسی قرار دهد، یک الزام محسوب می‌شود. دینامیک مولکولی یکی از این روش‌ها است که در شبیه‌سازی سیستم‌های نانومقیاس کاربرد فراوانی دارد. دال پرارو و همکاران بر روی مطالعه‌ی سیستم‌های بیولوژیکی با استفاده از قانون اول کار-پارینلو^۷ در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و با بهره‌گیری از تئوری وابستگی دانسیته^۸ کار کرده‌اند. با توجه به نتایج مربوط به شبیه‌سازی‌ها، آن‌ها به معرفی چالش‌های پیش‌رو در استفاده از این روش پرداخته‌اند [7]. در ادامه‌ی مسیر شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی، جیانگ و همکاران به شبیه‌سازی دینامیک مولکولی لبه‌ی لایه‌ی لیپید پرداخته‌اند. خواص لبه‌های این دولایه‌ای‌ها از جهت تشخیص ساختار و پایداری روزه‌هایی که در لایه‌های زیستی وجود دارند، حائز اهمیت است. آن‌ها با بهره‌گیری از روش دینامیک مولکولی، رفتار

¹ Sobol

² JKR

³ DMT

⁴ PT

⁵ Hertz

⁶ Car-Parrinello

⁷ DFT

⁸ Single stranded DNA (ssDNA)

⁹ Round mean square displacement (RMSD)

¹⁰ Embedded atom model

اتم‌های i و j هستند [12].

2-2- پتانسیل چارم 27¹

این پتانسیل استفاده‌ی گسترده‌ای در مدل‌سازی ذرات زیستی دارد [13]. هر سه ذره‌ی زیستی استفاده‌شده در این مقاله که عبارت‌اند از ویروس آنفلوانزا، پروتئین و دی‌ان‌ای تکرشته‌ای، با استفاده از این پتانسیل مدل شده‌اند. ترم‌های سازنده‌ی آن نیز به شرح روابط (9-2) هستند:

که در آن:

$$E = E_{\text{bonded}} + E_{\text{non-bonded}} \\ E_{\text{bonded}} = E_{\text{bond}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{UB}} + E_{\text{dihedral}} + E_{\text{improper}} + E_{\text{CMAP}} \\ E_{\text{non-bonded}} = E_{\text{LJ}} + E_{\text{elec}} \quad (2)$$

$$E_{\text{bond}} = \sum_{\text{bonds}} K_b (b - b_0)^2 \quad (3)$$

$$E_{\text{angle}} = \sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (4)$$

$$E_{\text{UB}} = \sum_{\text{UB}} K_{\text{UB}} (s - s_0)^2 \quad (5)$$

$$E_{\text{dihedral}} = \sum_{\text{dihedrals}} K_\chi (1 + \cos(n\chi - \delta)) \quad (6)$$

$$E_{\text{improper}} = \sum_{\text{impropers}} K_{\text{imp}} (\varphi - \varphi_0)^2 \quad (7)$$

$$E_{\text{LJ}} = \sum_{\text{non-bonded}} \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{R_{ij}^{\text{min}}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{R_{ij}^{\text{min}}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (8)$$

$$E_{\text{elec}} = \sum_{\text{non-bond}} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad (9)$$

پارامترهای مربوط به فرمولاسیون فوق، در جدول 1 آورده شده‌اند.

2-3- پتانسیل‌های ترسوف² و ترسوف-برنر

از پتانسیل ترسوف برای مدل‌سازی ساختارهای کربنی و سیلیکونی استفاده می‌شود. در شبیه‌سازی‌های انجام گرفته، زیرلایه‌های سیلیکونی و گرافانی و پروب سیلیکونی با استفاده از این پتانسیل، مدل شده‌اند. شکل تابع پتانسیل ترسوف بصورت زیر است:

$$E_{\text{tersoff}} = \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} U_{ij} \\ U_{ij} = f_c(r_{ij}) [f_R(r_{ij}) - \gamma_{ij} f_A(r_{ij})] \quad (10)$$

جدول 1 پارامترهای به‌کار رفته در پتانسیل چارم 27 [13]

توضیح	پارامتر	توضیح	پارامتر
زاویه‌ی پیچش یا دایهدرال	χ	طول پیوند	b
زاویه‌ی فازی	δ	فاصله تعادلی	b_0
ضریب نیروی ایمپراپر	K_{imp}	ضریب نیروی پیوندی	K_b
زاویه ایمپراپر	φ	ضریب نیروی زاویه‌ی والانس	K_θ
زاویه‌ی تعادلی ایمپراپر	φ_0	زاویه والانس	θ
شعاع مؤثر لنارد-جونز = $\sqrt[3]{\epsilon_i \times \epsilon_j}$	ϵ_{ij}	زاویه تعادلی	θ_0
فاصله بین اتم‌های i و j	r_{ij}	ضریب نیروی یوری-برادلی ³	K_{UB}
کمترین شعاع اندرکنش = $R_i^{\text{min}} + R_j^{\text{min}}/2$	R_{ij}^{min}	فاصله بین اتم‌هایی که به‌وسیله‌ی دو پیوند کوالانسی از هم جدا شده‌اند	s
بار الکتریکی اتم i	q_i	فاصله تعادلی	s_0
بار الکتریکی اتم j	q_j	ضریب نیروی دایهدرال	K_χ
ثابت دی الکتریک	ϵ	ضریب	n

¹ CHARMM27

² Tersoff

³ Urey-Bradley

که f_A و f_R بترتیب پتانسیل جفتی جاذبه‌ای و دافعه‌ای هستند و f_C یک تابع قطع هموار است. γ_{ij} نیز نشان دهنده نوعی وابستگی است که می‌تواند بسته به محیط موضعی، نیروی جاذبه‌ای را نسبت به نیروی دافعه‌ای، تقویت یا تضعیف کند [14].

2-4- پتانسیل لنارد-جونز⁴

پس از مدل‌سازی مجزای هریک از بخش‌های سیستم منیپولیشن، برای در نظر گرفتن برهمکنش‌های واندروالسی میان گونه‌های اتمی مختلف از پتانسیل لنارد جونز استفاده می‌شود. در این پتانسیل، قطر برخورد (σ_{AB}) برای برهمکنش دو اتم A-B از میانگین حسابی مقادیر دو جزء خالص و عمق چاه آن (ϵ_{AB}) نیز از میانگین هندسی مقادیر خالص محاسبه می‌شود [15].

$$\sigma_{AB} = \frac{1}{2} (\sigma_{AA} + \sigma_{BB}) \quad (11)$$

$$\epsilon_{AB} = \sqrt{\epsilon_{AA} \times \epsilon_{BB}} \quad (12)$$

2-5- سیستم منیپولیشن

پس از آماده‌سازی بخش‌های مختلف و ادغام آن‌ها با یکدیگر، سیستم منیپولیشن تکمیل می‌شود. این شبیه‌سازی‌ها با استفاده از نرم افزار لمپس⁵ که برای شبیه‌سازی سیستم‌های دینامیک مولکولی مناسب است، انجام گرفته‌است. در کل 9 حالت منیپولیشن شبیه‌سازی شده است که شامل منیپولیشن ویروس، پروتئین و دی‌ان‌ای تکرشته‌ای بر روی زیرلایه‌های سیلیکونی، گرافانی و طلایی است. به منظور جلوگیری از تاثیر تغییرات دمایی بر نتایج شبیه‌سازی، از هنگرد NVT استفاده شده‌است و تمامی شبیه‌سازی‌ها در دمای ثابت 290 درجه کلوین انجام گرفته‌اند. شرایط مرزی در شبیه‌سازی‌ها به صورت دوره‌ای⁶ است و گام زمانی در این شبیه‌سازی‌ها 0.001 پیکوثانیه است و سرعت حرکت پروب نیز 2 m/s است [11]. جنس پروب نیز در تمامی شبیه‌سازی‌ها سیلیکونی است و هندسه‌ی مخروطی شکل دارد که ابعاد آن در جدول 6 مشخص شده است. با توجه به تفاوت در ابعاد ذرات زیستی، اندازه‌ی زیرلایه‌ها متناسب با نوع ذره انتخاب شده‌اند که در جدول 2 دیده می‌شوند. جداول 3 تا 5، نوع و تعداد اتم‌های تشکیل دهنده‌ی هر ذره‌ی زیستی را نشان می‌دهند. اطلاعات مندرج در این جداول، از فایل‌های اطلاعاتی⁷ به دست می‌آیند که برای هر ذره ساخته شده‌اند. در شکل‌های 1 تا 3 نیز سه حالت مربوط به سیستم مدل‌سازی شده در ابتدای فرایند منیپولیشن مشاهده می‌شود. کدهای شناسایی مربوط به هریک از ذرات زیستی نیز در جدول 7 نشان داده شده‌اند.

3- صحت سنجی

به‌منظور صحت‌سنجی شبیه‌سازی‌های انجام‌شده، در این بخش اقدام به

جدول 2 ابعاد زیرلایه در حالات مختلف منیپولیشن

Table 2 Substrate dimensions in different manipulation states			
نام ذره	ابعاد زیرلایه (Å)		
	ارتفاع	عرض	طول
ویروس	15	80	120
پروتئین	15	135	160
ssDNA	15	120	145

⁴ Lennard-Jones

⁵ LAMMPS

⁶ Periodic

⁷ Data file

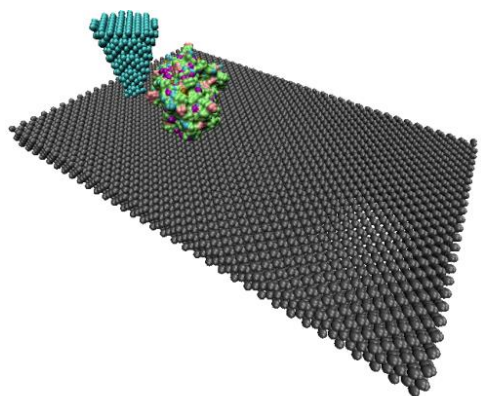


Fig. 2 Protein on silicon substrate

شکل 2 پروتئین بر روی زیرلایه‌ی سیلیکونی

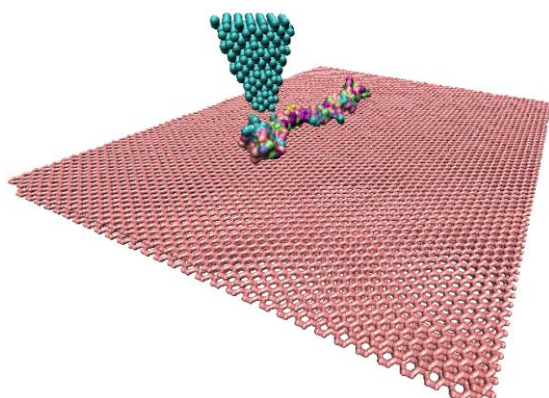


Fig. 3 ssDNA on graphene substrate

شکل 3 دی‌ان‌ای تک‌رشته‌ای بر روی زیرلایه‌ی گرافنی

شبیه‌سازی فرایند منیپولیشن پروتئین یو-بی-کیو^۱ کرده‌ایم که این کار با الهام گرفتن از تحقیق فیروزی و همکارانش انجام پذیرفته است [10]. یو-بی-کیو پروتئینی با 1231 اتم است. منیپولیشن بر روی زیرلایه‌ای از جنس صفحات گرافن است. سوزن هم از جنس نانولوله‌ی کربنی و با قطر 7.82 انگستروم انتخاب شده است. در اینجا، حالت پی-ال-1^۲ شبیه‌سازی شده است. در این حالت، منیپولیشن به صورت کشیدن انجام می‌گیرد و نقطه اتصال سوزن و پروتئین، مکان آلفا هلیکس^۳ پروتئین است. میانگین نیروی وارد بر پروتئین در این شبیه‌سازی برابر با 0.0923 نانونیوتن است. در تحقیق آقای فیروزی، مقدار میانگین نیرو برابر با 0.0909 نانونیوتن است که این امر نشان‌دهنده‌ی اختلاف بسیار کم مقادیر نیرو در این دو شبیه‌سازی است. تصاویر مربوط به این شبیه‌سازی در شکل 4 نشان داده شده‌اند.

4- نتایج مدل‌سازی و بحث

شکل‌های 5 تا 10، نیرو در راستای منیپولیشن (نیروی منیپولیشن) و نیروی کلی وارد بر پروب را در حین فرایند منیپولیشن ذرات زیستی بر روی زیرلایه‌های سیلیکونی، گرافنی و طلائی نشان می‌دهند. لازم بذکر است که منظور از نیروی منیپولیشن نیرویی است که در خلاف جهت حرکت پروب بر آن وارد می‌شود؛ اما نیروی کلی، برایند نیروی وارد بر پروب در هر سه جهت اصلی است. همان‌طور که در تصاویر دیده می‌شود، نیروی وارد بر پروب در حالت منیپولیشن بر روی زیرلایه‌ی طلائی بسیار زیاد است. در مقایسه‌ی بین

¹ UBP

² Pl₁

³ α-helix

جدول 3 مشخصات ساختاری ویروس

Table 3 Virus structural information

ویروس			
تعداد	ε	جرم اتمی (amu)	نوع اتم
214	0.00135	1.008	H
129	0.00264	12.011	C
31	0.00865	14.007	N
33	0.00566	15.999	O
مجموع اتم‌ها			407

جدول 4 مشخصات ساختاری پروتئین

Table 4 Protein structural information

پروتئین			
تعداد	ε	جرم اتمی (amu)	نوع اتم
1328	0.00173	1.008	H
820	0.00262	12.011	C
2538	0.00867	14.007	N
241	0.00566	15.999	O
7	0.01951	32.06	S
مجموع اتم‌ها			2634

جدول 5 مشخصات ساختاری دی‌ان‌ای تک‌رشته‌ای

Table 5 ssDNA structural information

ssDNA			
تعداد	ε	جرم اتمی (amu)	نوع اتم
155	0.00159	1.008	H
134	0.00316	12.011	C
55	0.00865	14.007	N
98	0.00588	15.999	O
14	0.02530	30.974	P
مجموع اتم‌ها			456

جدول 6 ابعاد پروب

Table 6 Probe dimensions

ارتفاع (A)	شعاع بالا (A)	شعاع پایین (A)
34	13	4

جدول 7 کد مربوط به ذرات زیستی

Table 7 Biological particles code

نام ذره	کد مربوطه
ویروس	4qkl [16]
پروتئین	4w54 [17]

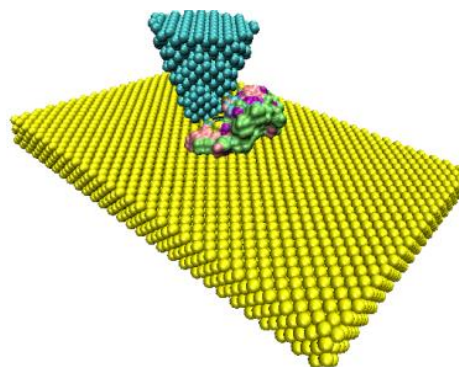


Fig. 1 Virus on gold substrate

شکل 1 ویروس بر روی زیرلایه‌ی طلائی

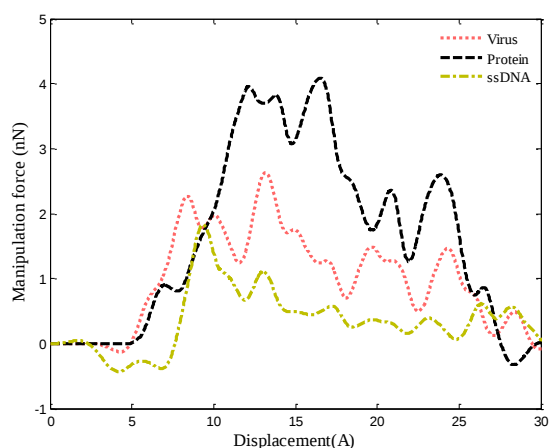


Fig. 7 manipulation force on golden substrate

شکل 7 نیروی منیپولیشن بر روی زیرلایه طلایی

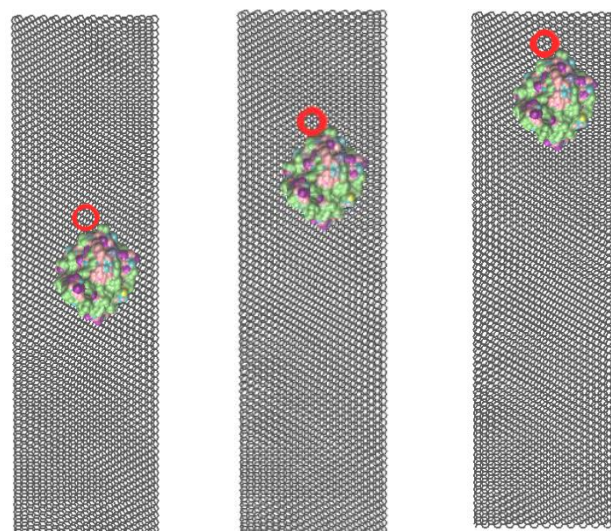


Fig. 4 manipulation of UBQ on graphene

شکل 4 منیپولیشن یو بی-کیو بر روی زیرلایه گرافنی

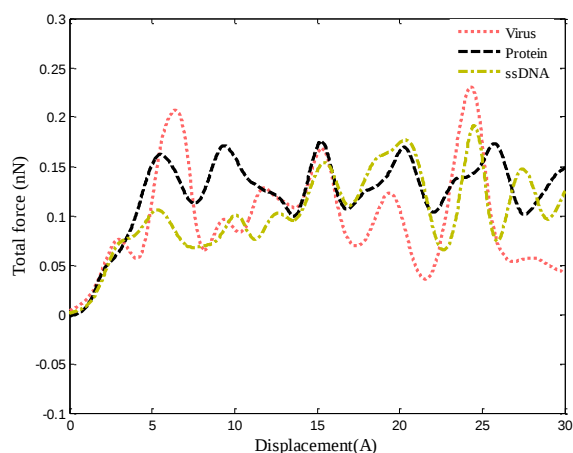


Fig. 8 Total tip force on silicon substrate

شکل 8 نیروی کلی وارد بر پروب بر روی زیرلایه سیلیکونی

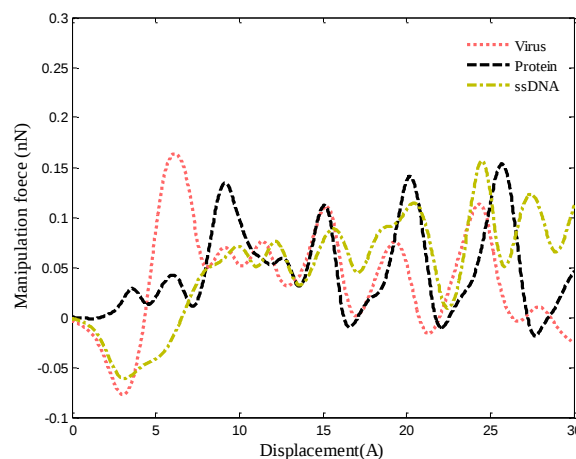


Fig. 5 manipulation force on silicon substrate

شکل 5 نیروی منیپولیشن بر روی زیرلایه سیلیکونی

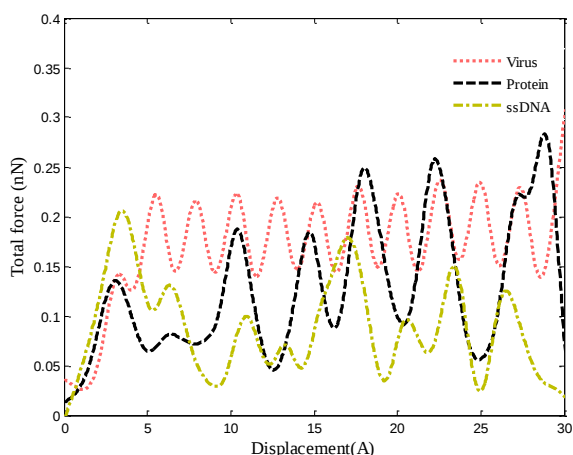


Fig. 9 Total tip force on graphene substrate

شکل 9 نیروی کلی وارد بر پروب بر روی زیرلایه گرافنی

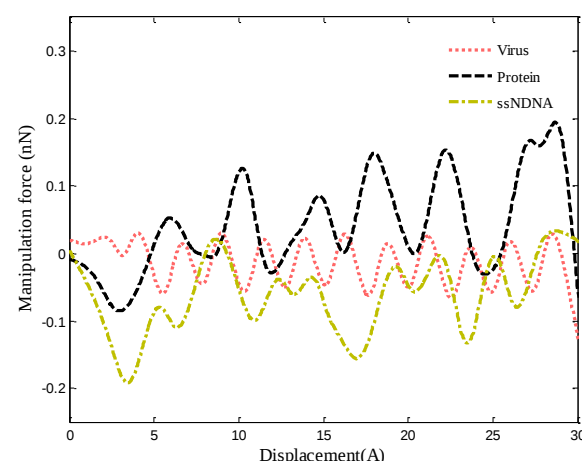


Fig. 6 manipulation force on graphene substrate

شکل 6 نیروی منیپولیشن بر روی زیرلایه گرافنی

نمودارهای رسم شده در شکل‌های 5 تا 10 باید گفت که این نمودارها، نیروی وارد بر پروب از ابتدای قرار گرفتن اتم‌های پروب در میدان نیرویی اتم‌های ذره‌ی زیستی تا زمان به تعادل رسیدن فرایند منیپولیشن و یا زمان عبور پروب از ذره را نشان می‌دهند. منظور از تعادل، هنگامی است که ذره با سرعت ثابت بر روی زیرلایه حرکت می‌کند و نمودار نیروی وارد بر پروب نیز

زیرلایه‌های سیلیکونی و گرافنی، نیروی وارد بر پروب در حالت منیپولیشن بر روی زیرلایه‌ی گرافنی بیشتر از زیرلایه‌ی سیلیکونی است. البته باید به این نکته توجه نمود که این اختلاف در مقدار نیرو، مقدار زیادی نیست. در توضیح

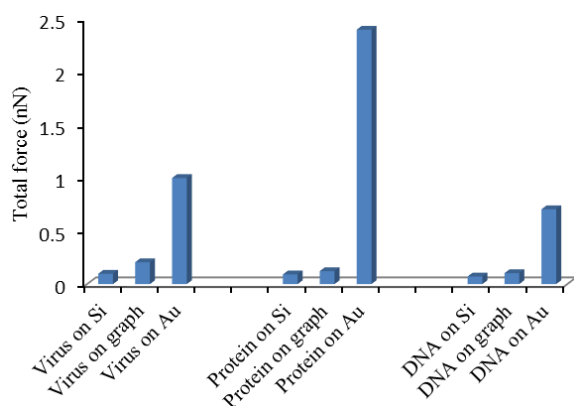


Fig. 11 Comparison of average total tip force in different states

شکل 11 مقایسه میانگین نیروی کلی وارد بر پروب در حالات مختلف

هرچه مقدار این فاکتور بزرگتر باشد به این معنی است که تغییر شکل در ذره بیشتر است و در نتیجه احتمال تخریب آن نیز افزایش می یابد. البته باید به این موضوع توجه داشت که جذر متوسط مربع فاصله های بدست آمده برای نانوذرات زیستی بسیار بیشتر از نانوذرات دیگر (مانند ذرات فلزی) است و دامنه ی نوسانات آن نیز قابل توجه است. دلیل این امر ساختار نانوذرات زیستی است؛ این ذرات از طرفی قابلیت تغییر شکل پذیری بالایی تحت اثر نیروی خارجی دارند و از طرف دیگر هم به خاطر باردار بودن اتم هایشان، حتی در زمانی که به آن ها نیرویی وارد نشود، دارای حرکت نوسانی هستند. در این مقاله به منظور کاهش میزان نوسانات، جذر متوسط مربع فاصله ها برای اتم های غیر هیدروژنی ذرات محاسبه شده است. نمودار شکل 12، جذر متوسط مربع فاصله های میانگین را برای هریک از ذرات زیستی و بر روی زیرلایه های مختلف نشان می دهد.

با دقت در این شکل مشاهده می شود که بیشترین مقدار جذر متوسط مربع فاصله ها برای هر سه ذره در حین منیپولیشن بر روی زیرلایه ی طلایی اتفاق می افتد. این بدان معناست که احتمال تخریب ذره در این حالت بسیار زیاد است. شکل های 13 تا 15، انتهای فرایند منیپولیشن سه ذره را بر روی زیرلایه ی طلایی نشان می دهند. همان طور که دیده می شود، در حین منیپولیشن بر روی زیرلایه ی طلایی، پروب با کنار زدن (ویروس) یا تخریب ذره (پروتئین و دی ان ای تک رشته ای)، از آن عبور می کند و منجر به یک فرایند منیپولیشن ناموفق می شود. در مقایسه ی بین زیرلایه های گرافنی و سیلیکونی هم، به جز فرایند منیپولیشن مربوط به ویروس، در سایر موارد جذر متوسط مربع فاصله ها متعلق به زیرلایه ی گرافنی بیشتر از زیرلایه ی

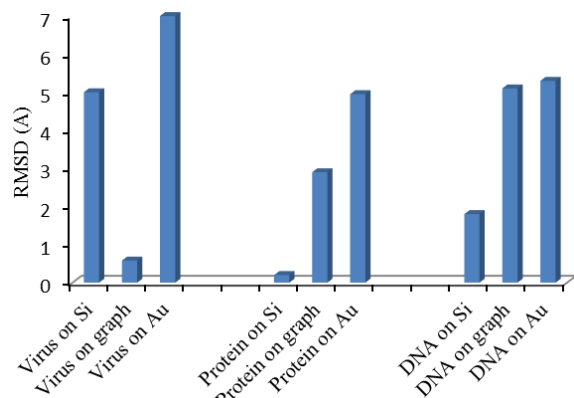


Fig. 12 Targeted particles RMSD in different manipulation conditions

شکل 12 جذر متوسط مربع فاصله های ذرات هدف در حالات مختلف منیپولیشن

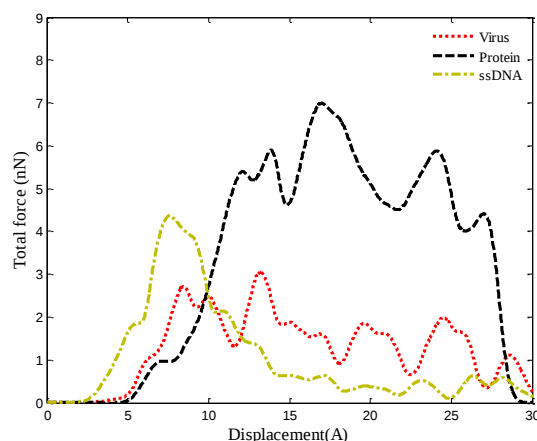


Fig. 10 Total tip force on golden substrate

شکل 10 نیروی کلی وارد بر پروب بر روی زیرلایه ی طلایی

یک حالت نوسانی پیدا می کند. در شکل های 5، 6، 8 و 9 که مربوط به نیروی منیپولیشن و نیروی کلی وارد بر پروب در حالت منیپولیشن بر روی زیرلایه های سیلیکونی و گرافنی هستند، پس از شروع تماس ذره با پروب، نمودارها یک حالت نوسانی دارند؛ دلیل این امر آن است که با نزدیک شدن اتم های پروب به اتم های ذره، یک نیروی دافعه بین اتمی به وجود می آید که منجر به حرکت ذره در جهت حرکت پروب می شود. اما با فاصله گرفتن ذره از پروب، نیروی جاذبه ی بین اتمی باعث می شود که ذره به سمت پروب جذب شود و در نتیجه نمودار نیرو یک حالت نوسانی به خود بگیرد. اما در خصوص نمودارهای شکل 7 و 10 شرایط متفاوت است. زیرا در حالتی که منیپولیشن بر روی زیرلایه ی طلایی انجام می شود، به دلیل جاذبه ی شدید و اندروالسی اتم های طلا ذره به زیرلایه می چسبد و لذا نمودار نیرو مقادیر بسیار بیشتری را در مقایسه با منیپولیشن بر روی زیرلایه های سیلیکونی و گرافنی نشان می دهد. همچنین روند نمودار به گونه ای است که نیرو تا یک مقدار بیشینه افزایش می یابد و پس از آن روند کاهشی به خود می گیرد و صفر می شود. مقدار بیشینه ی نیرو متعلق به زمانی است که بیشترین تعداد از اتم های پروب با اتم های ذره ی زیستی در تماس قرار می گیرند و پس از آن به دلیل تخریب ذره بوسیله ی پروب، نیرو روندی کاهشی به خود می گیرد و در نهایت با عبور پروب از روی ذره، نیروی وارد بر آن به صفر می رسد.

شکل 11 نمودار میانگین نیروی وارد بر پروب را در حالت های مختلف شبیه سازی نشان می دهد که افزایش شدید مقدار نیرو در حالت منیپولیشن بر روی زیرلایه ی طلایی برای هر سه ذره مشهود است؛ در حالیکه مقدار نیروی میانگین وارد بر پروب در حالت منیپولیشن بر روی زیرلایه های گرافنی و سیلیکونی، اختلاف زیادی با یکدیگر ندارند.

به منظور بررسی احتمال تخریب در ذره، از فاکتور جذر متوسط مربع فاصله ها استفاده می شود. این فاکتور با استفاده از معادله ی (13) محاسبه می شود. که در آن Δx_i^t نشان دهنده ی فاصله ی اتم i ام در زمان t از اتم شماره 1 است و Δx_i^0 نیز نشان دهنده ی فاصله ی اتم i ام از اتم شماره 1 در زمان شروع شبیه سازی است.

$$\begin{aligned}
 \text{RMSD}(t) &= \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\Delta x_i^t - \Delta x_i^0)^2 + (\Delta y_i^t - \Delta y_i^0)^2 + (\Delta z_i^t - \Delta z_i^0)^2}{N}} \\
 \Delta x_i^t &= x_i^t - x_1^t, & \Delta x_i^0 &= x_i^0 - x_1^0 \\
 \Delta y_i^t &= y_i^t - y_1^t, & \Delta y_i^0 &= y_i^0 - y_1^0 \\
 \Delta z_i^t &= z_i^t - z_1^t, & \Delta z_i^0 &= z_i^0 - z_1^0
 \end{aligned} \quad (13)$$

زیرلایه‌ی سیلیکونی، به دلیل چسبندگی پایین سطح و ابعاد کوچک ذره‌ی هدف، ذره پایداری کمی بر روی سطح دارد؛ لذا از طرفی به راحتی روی سطح می‌لغزد و از طرف دیگر نیز نوسانات بین اتم‌های تشکیل دهنده‌ی خود ذره زیاد هستند و منجر به بیشتر شدن جذر متوسط مربع فاصله‌ها مربوط به این حالت منیپولیشن می‌شوند.

به دلیل ساختار خاص ذرات زیستی و تغییر شکل پذیری بالا در آن‌ها، نمودار جذر متوسط مربع فاصله‌ها نمی‌تواند به تنهایی معیار مناسبی برای بررسی نتیجه‌ی منیپولیشن باشد. زیرا همان‌طور که در شکل 12 مشاهده می‌شود، جذر متوسط مربع فاصله‌ها در برخی موارد زیاد است (مانند منیپولیشن ویروس بر روی زیرلایه‌ی سیلیکونی یا منیپولیشن دی‌ان‌ای تک‌ رشته‌ای بر روی زیرلایه‌ی گرافنی)، اما نمی‌توان گفت که ذره دچار تخریب شده است. در نتیجه باید از معیار مناسب دیگری در کنار جذر متوسط مربع فاصله‌ها استفاده نمود تا بتوان به کمک آن، نظر قابل اعتمادتری در مورد احتمال تخریب در ذره داد. این معیار، میزان جابجایی ذره در مقایسه با میزان جابجایی پروب در حین منیپولیشن است. در شکل‌های 16 تا 18 می‌توان نمودارهای مربوط به میزان جابجایی هر ذره بر روی زیرلایه‌های مختلف را می‌توان مشاهده کرد.

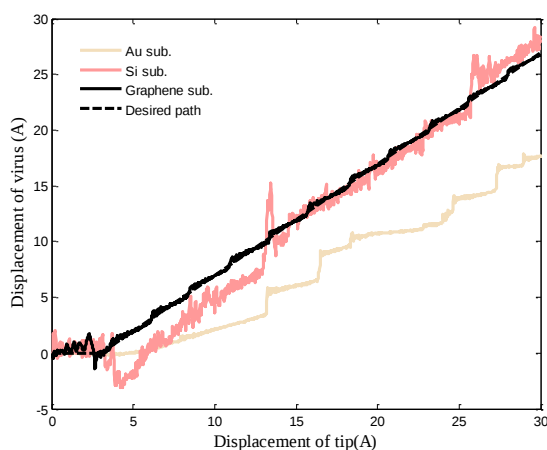


Fig. 16 Virus displacement versus tip displacement during manipulation on different substrates

شکل 16 جابجایی ویروس نسبت به جابجایی پروب در حین منیپولیشن بر روی زیرلایه‌های مختلف

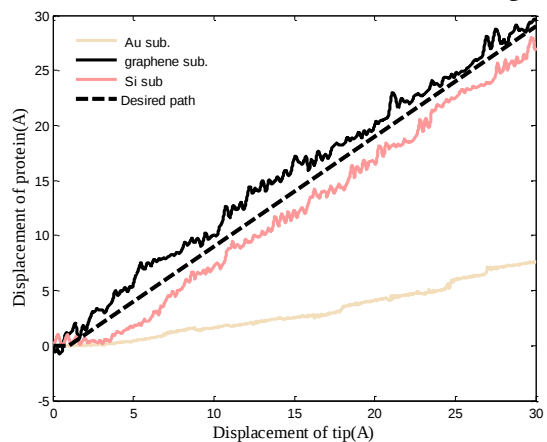


Fig. 17 Protein displacement versus tip displacement during manipulation on different substrates

شکل 17 جابجایی پروتئین نسبت به جابجایی پروب در حین منیپولیشن بر روی زیرلایه‌های مختلف

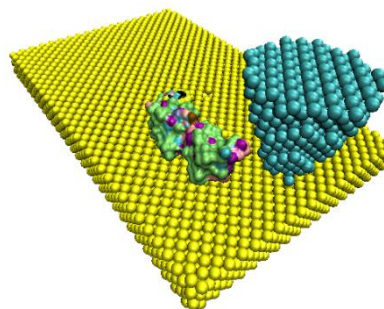


Fig. 13 The end of virus manipulation on gold substrate

شکل 13 انتهای فرایند منیپولیشن ویروس بر روی زیرلایه‌ی طلایی

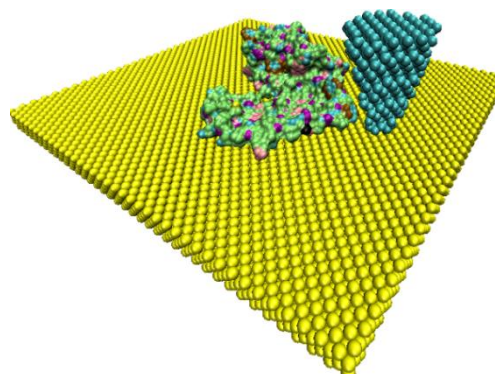


Fig. 14 The end of protein manipulation on gold substrate

شکل 14 انتهای فرایند منیپولیشن پروتئین بر روی زیرلایه‌ی طلایی

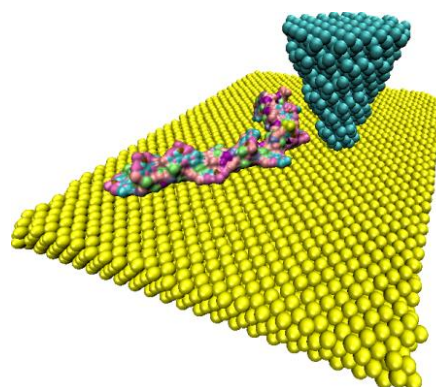


Fig. 15 The end of ssDNA manipulation on gold substrate

شکل 15 انتهای فرایند منیپولیشن دی‌ان‌ای تک‌ رشته‌ای بر روی زیرلایه‌ی طلایی

سیلیکونی است. تنها دلیل تفاوت در این فاکتور در شرایط مختلف، تفاوت در مقدار نیروی چسبندگی سطحی زیرلایه‌هاست. این نیرو در حالت کلی به متغیرهای متفاوتی مانند محیط آزمایش، دمای محیط، میزان بار الکترواستاتیک سطح، میزان رطوبت، ساختار اتم‌های تشکیل دهنده‌ی سطح و مواردی دیگر است؛ اما با توجه به اینکه تمامی شبیه‌سازی‌ها در محیط خلاء و روی زیرلایه‌های بدون بار انجام شده‌است، تنها عاملی که در اینجا باعث به وجود آمدن اختلاف در جذر متوسط مربع فاصله‌ها می‌شود، جنس زیرلایه است. چسبندگی سطحی بالا در زیرلایه‌ی طلایی ناشی از جاذبه شدید واندروالسی است که اتم‌های طلا با اتم‌های پیرامونی خود برقرار می‌کنند. اتم‌های کربن تشکیل‌دهنده‌ی صفحات گرافنی نیز جاذبه‌ی واندروالسی بیشتری در مقایسه با اتم‌های سیلیکون دارند و در نتیجه نیروی چسبندگی سطحی بر روی این زیرلایه بیشتر از زیرلایه‌ی سیلیکونی است. البته باید به این نکته توجه داشت که در حین فرایند منیپولیشن ویروس بر روی

به منظور بررسی احتمال تخریب در ذرات زیستی در حین منیپولیشن، در کنار نمودارهای نیرویی از نمودارهای جذر متوسط مربع فاصله‌ها و جابجایی ذرات نیز استفاده شده است. جذر متوسط مربع فاصله‌ها در واقع نشان‌دهنده‌ی میزان تغییر شکل ذرات است و نمودار جابجایی نیز میزان تغییر مکان در راستای منیپولیشن را نسبت به مقدار جابجایی پروب نشان می‌دهد. نمودار جذر متوسط مربع فاصله‌ها نشان می‌دهد که بیشترین تغییر شکل ذرات، در حین منیپولیشن بر روی زیرلایه‌ی طلایی رخ می‌دهد. البته با دقت در این نمودار می‌توان مشاهده کرد که جذر متوسط مربع فاصله‌ها در برخی از حالت‌های منیپولیشن (مانند منیپولیشن ویروس بر روی سیلیکون یا منیپولیشن دی‌ان‌ای تکرشته‌ای بر روی گرافن) نیز مقادیر زیادی دارد؛ لذا به منظور بررسی دقیقتر احتمال تخریب در ذره از نمودارهای جابجایی و نیرو نیز کمک گرفته می‌شود. با دقت در نمودارهای جابجایی می‌توان دریافت که در حالت منیپولیشن هر سه ذره بر روی زیرلایه‌ی طلایی، میزان جابجایی ذره کمتر از مقدار دلخواه است. دلیل این امر هم چسبندگی شدید سطح زیرلایه‌ی طلایی است که باعث می‌شود ذره‌ی هدف نتواند در مسیر دلخواه جابجا شود. جابجایی هر سه ذره‌ی زیستی بر روی زیرلایه‌های سیلیکونی و گرافنی به مقدار مطلوب است. حتی در هنگام منیپولیشن ویروس بر روی زیرلایه‌ی گرافنی مشاهده می‌شود که میزان جابجایی ذره کاملاً منطبق بر میزان جابجایی پروب است.

در نهایت با توجه به نمودارهای نیرو، جذر متوسط مربع فاصله‌ها و جابجایی می‌توان گفت که ز بین سه نوع زیرلایه‌ی معرفی شده در این مقاله، زیرلایه‌های سیلیکونی و گرافنی گزینه‌های مناسبی برای استفاده در فرایند منیپولیشن ذرات زیستی هستند.

6- مراجع

- [1] J. Zheng, Z. Li, A. Wu, H. Zhou, AFM studies of DNA structures on mica in the presence of alkaline earth metal ions, *Biophysical chemistry*, Vol. 104, No. 1, pp. 37–43, 2003.
- [2] T. S. Tsapikouni, Y. F. Missirlis, Measuring the force of single protein molecule detachment from surfaces with AFM, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol. 75, No. 1, pp. 252–259, 2010.
- [3] J. H. Lü, Nanomanipulation of extended single-DNA molecules on modified mica surfaces using the atomic force microscopy, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol. 39, No. 4, pp. 177–180, 2004.
- [4] M. Radmacher, M. Fritz, C. M. Kacher, J. P. Cleveland, P. K. Hansma, Measuring the viscoelastic properties of human platelets with the atomic force microscope, *Biophysical journal*, Vol. 70, No. 1, pp. 556–567, 1996.
- [5] M. H. Korayem, M. Geramizadeh, DNA Manipulation in biological liquid environment based on atomic force microscopy, *Nanoscience and Nanotechnology*, Vol. 2, No. 4, pp. 109–115, 2012.
- [6] M. H. Korayem, Z. Rastegar, M. Taheri, Sensitivity analysis of nano-contact mechanics models in manipulation of biological cell, *Nanoscience and Nanotechnology*, Vol. 2, No. 3, pp. 49–56, 2012.
- [7] M. Dal Peraro, P. Ruggerone, S. Raugei, F. L. Gervasio, P. Carloni, Investigating biological systems using first principles Car–Parrinello molecular dynamics simulations, *Current opinion in structural biology*, Vol. 17, No. 2, pp. 149–156, 2007.
- [8] F. Y. Jiang, Y. Bouret, J. T. Kindt, Molecular dynamics simulations of the lipid bilayer edge, *Biophysical journal*, Vol. 87, No. 1, pp. 182–192, 2004.
- [9] P. Spijker, B. van Hoof, M. Debertrand, A. J. Markvoort, N. Vaidehi, P. A. J. Hilbers, Coarse grained molecular dynamics simulations of transmembrane protein-lipid systems, *International journal of molecular sciences*, Vol. 11, No. 6, pp. 2393–2420, 2010.
- [10] M. A. Mahdjour Firouzi, H. Nejat Pishkenari, S. H. Mahboobi, A. Meghdari, Manipulation of biomolecules: A molecular dynamics

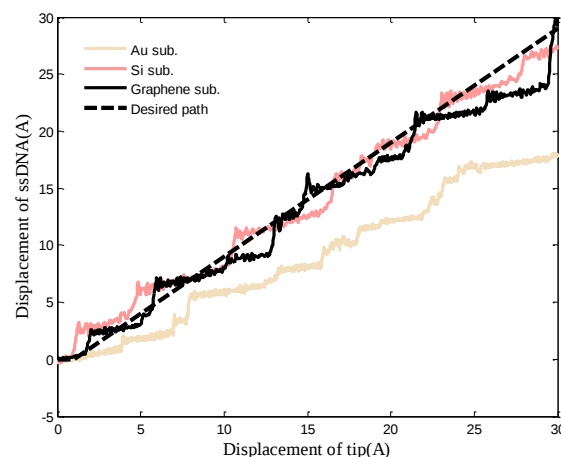


Fig. 18 ssDNA displacement versus tip displacement during manipulation on different substrates

شکل 18 جابجایی دی‌ان‌ای تکرشته‌ای نسبت به جابجایی پروب در حین منیپولیشن بر روی زیرلایه‌های مختلف

با دقت در نمودارهای مربوط به میزان جابجایی می‌توان دریافت که برای هر سه ذره، در هنگام منیپولیشن بر روی زیرلایه‌های سیلیکونی و گرافنی، میزان جابجایی ذره‌ی هدف تقریباً برابر با میزان جابجایی پروب است که این امر نشان‌دهنده‌ی موفق بودن فرایند منیپولیشن است. اما در هنگام منیپولیشن بر روی زیرلایه‌ی طلایی، ذره‌ی هدف جابجایی کمتری در مقایسه با جابجایی پروب دارد که با توجه به این موضوع و نتایج مربوط به نمودارهای نیرو و جذر متوسط مربع فاصله‌ها می‌توان نتیجه گرفت که منیپولیشن ذرات زیستی بر روی زیرلایه‌ی طلایی کاملاً ناموفق است.

5- نتیجه‌گیری

منیپولیشن ذرات زیستی نانومقیاس یکی از روش‌های مطالعه بر روی خواص این ذرات است. میکروسکوپ نیروی اتمی یکی از پرکاربرترین ابزارهایی است که برای این منظور به کار گرفته می‌شود. از آنجا که دسترسی به این ابزار محدود است و آماده‌سازی ذرات بیولوژیکی به منظور تست‌های آزمایشگاهی نیز زمانبر است، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی فرایند منیپولیشن ذرات زیستی با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی می‌تواند کمک شایانی در جهت شناخت خواص این ذرات بکند. در این تحقیق به منظور بررسی اثر جنس زیرلایه بر نتیجه‌ی منیپولیشن سه ذره‌ی زیستی (ویروس، پروتئین و دی‌ان‌ای تکرشته‌ای)، از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی این فرایند استفاده شده است. برای این منظور سه نوع زیرلایه‌ی طلایی، سیلیکونی و گرافنی مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که نیروی وارد بر پروب در حین منیپولیشن بر روی زیرلایه‌ی طلایی بسیار بیشتر از زیرلایه‌های سیلیکونی و گرافنی است. از طرف دیگر، نیروی وارد بر پروب در حین منیپولیشن بر روی زیرلایه‌ی گرافنی، کمی بیشتر از زیرلایه‌ی سیلیکونی است. دلیل این تفاوت در مقدار نیروها، تفاوت در مقدار نیروی واندروالسی است که از جانب زیرلایه به ذرات زیستی وارد می‌شود. به دلیل ساختار اتم‌های طلا، نیروی واندروالسی بین این اتم‌ها با اتم‌های مجاورشان بسیار بالاست. به دلیل هندسه‌ی ذرات و با توجه به نیروی چسبندگی سطحی ضعیفی که بر روی زیرلایه‌های سیلیکونی و گرافنی حاکم است، هر سه ذره‌ی زیستی بر روی زیرلایه می‌لغزند.

- 9902–9905, 1988.
- [15] S. Zhen, G. J. Davies, Calculation of the Lennard-Jones–m potential energy parameters for metals, *physica status solidi (a)*, Vol. 78, No. 2, pp. 595–605, 1983.
- [16] *Influenza A M2 wild type*, Accessed on 20 September 2016; <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=4qkl>
- [17] *T4 Lysozyme L99A with Ethylbenzene*, Accessed on 20 September 2016; <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=4w54>
- [18] *Crystal structure of the tetra-decanucleotide as an A-DNA*, Accessed on 20 September 2016; <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3v9d>
- study, *Current Applied Physics*, Vol. 14, No. 9, pp. 1216–1227, 2014.
- [11] S. Hanif Mahboobi, M. Kheirodin, H. N. Pishkenari, Molecular dynamics study of bio-manipulation in aqueous media, *Micro & Nano Letters*, Vol. 11, No. 1, pp. 9–14, 2016.
- [12] M. S. Daw, M. I. Baskes, Embedded-atom method: Derivation and application to impurities, surfaces, and other defects in metals, *Physical Review B*, Vol. 29, No. 12, pp. 6443–6453, 1984.
- [13] A. D. MacKerell, N. Banavali, N. Foloppe, Development and current status of the CHARMM force field for nucleic acids, *Biopolymers*, Vol. 56, No. 4, pp. 257–265, 2000.
- [14] J. Tersoff, Empirical interatomic potential for silicon with improved elastic properties, *Physical Review B*, Vol. 38, No. 14, pp.