

## تحلیل رفتار DNA در گذر از ریز ساختارها بر اساس معادله فوکر-پلانک و مدل سد آنتروپی

ناهید ملکی جیرسرای<sup>۱</sup>، آروین فاطمی<sup>۲</sup>، محمدنبی سربلوکی<sup>۳</sup> و شاهین روحانی<sup>۲</sup>

۱. آزمایشگاه سیستمهای پیچیده، گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه الزهر ا، ونک، تهران

۲. دانشکده فیزیک، دانشگاه صنعتی شریف، خیابان آزادی، تهران

۳. مرکز تحقیقات بیوفیزیک و بیوشیمی، دانشگاه تهران، خیابان انقلاب، تهران

(دریافت مقاله: ۸۷/۱۰/۲۷؛ دریافت نسخه نهایی: ۸۸/۵/۱۰)

### چکیده

حرکت مولکولهای DNA از میان یک آرایه شش وجهی از ستونهای ریز تحت میدان الکتریکی یکنواخت به عنوان یک فرآیند فوکر-پلانک که متأثر از مدل سد آنتروپی نیز هست به وسیله کامپیوتر شبیه سازی شد و معادله فوکر-پلانک حاکم بر رفتار آنها به روش شبیه سازی عددی دینامیک براونی، با روش اولر حل شد. میانگین زمانی سرعت، واریانس و میانگین  $\langle x^2 \rangle$  در یک زمان معین، برای مولکولهای مختلف DNA در شرایط مختلف محاسبه و با نتایج دیاگرام فاز حاصل از نتایج قبلی ما [۱۹] مقایسه شد. با مقایسه این نتایج توانستیم به فیزیک حاکم بر رفتار DNA در رژیمهای مختلف پی ببریم. روشن شد که در رژیم ۱- دیاگرام فاز مذکور (DNAهای کوچک در میدانهای ضعیف)، با یک پدیده پخش خالص مواجه هستیم، در رژیم ۳- (DNAهای بزرگ در میدانهای قوی) فیزیک حاکم بر رفتار DNA، مدل سد آنتروپی است و در رژیم ۲- (DNAهای با طول متوسط در میدانهای متوسط و نسبتاً قوی [۱۹]) که رژیم پیچیدای است با یک پدیده پخش تحت نیرو روبرو هستیم که بی تأثیر از مدل سد آنتروپی نیز نیست.

واژه‌های کلیدی: فرآیند فوکر-پلانک، مدل سد آنتروپی، معادله لاتژون، زمان تأخیر

### ۱. مقدمه

پدیده‌های مهم یاد شده که در رفتار بیوپلیمرها نهفته‌اند منجر شود و همچنین به فهم پدیده‌های دیگری که متضمن حرکت پلیمرها هستند و در طبیعت و صنعت فراوان دیده می‌شوند. این امر گذشته از ارتقای دانش بشری در این زمینه، به استفاده بهتر از پدیده‌های فوق در جهت بهبود زندگی بشر، چنانکه مختصراً به آن اشاره شد، یاری خواهد رساند.

الکتروفورز DNA معمولاً در ژلها انجام می‌شود [۱-۴]، اما این روش محدودیتهای خاص خود را نیز دارد که عبارت است از ساختارهای غیر قابل بازسازی و درست تعریف نشده ژل و نیز محدودیتهایی که در مواقعی پیش می‌آید که مولکولهای طولانیتر از ۲۰ کیلو جفت باز<sup>۱</sup> را باید در میدان الکتریکی

پیشرفتهای چشمگیر اخیر در زیست مولکولی، که عصر جدیدی را در پزشکی و بیوتکنولوژی گشوده است، متکی بر اصلاح روشهای مطالعه مولکولهای بزرگ است. یکی از مهمترین این روشها، الکتروفورز DNA است. به ویژه جداسازی مولکولهای DNA بر حسب اندازه آنها مهمترین بخش تعیین توالی ژنوم است و احتمال می‌رود نقش فزاینده‌ای در تشخیص بیماریها بازی کند.

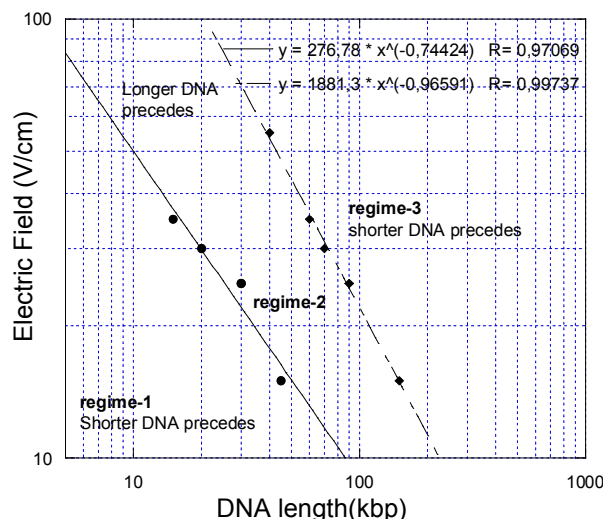
در این مقاله ساز و کارهای مؤثر در جداسازی DNA از طریق الکتروفورز از نقطه نظر فیزیکی بررسی می‌شود. چرا که بررسی رفتار DNA می‌تواند کمک شایانی در شناخت فیزیک و دینامیک حاکم بر رفتار پلیمرها صورت دهد و به فهم

۱. Kilo base pair(Kbp)

مجراهای مورد استفاده عبارت بود از قسمتهای متناوبی که مجراهای پهن و باریک داشتند. ساختارها بسیار شبیه بودند. البته، عمق مجرا، شدت میدان الکتریکی و برخی از عوامل آزمایشی دیگری که این نویسندگان به کار گرفتند متفاوت بودند. با وجود این یک اختلاف بارز در نتایجشان وجود داشت: گروه‌ها گزارش می‌دهد که DNAهای طولانی‌تر از DNAهای کوچکتر سبقت می‌گیرند [۱۱-۱۴]؛ حال آن که دانگ و دیگران درست خلاف این را گزارش کرده‌اند [۱۵]، [۱۶]. از سوی دیگر، استریک<sup>۵</sup> و همکاران از همین نوع هندسه استفاده کردند و نتایج‌ها را به دست آوردند و همچنین متوجه وابستگی نا یکنواخت تحرک DNA به طول آن و نیز حرکت مشتمل بر دو حالت<sup>۶</sup> آنها در میدانهای الکتریکی قوی شدند [۱۷]. ایناتومی<sup>۷</sup> و همکاران از یک آرایه شش وجهی در میدان الکتریکی یکنواخت قوی استفاده کردند و مانند دانگ و همکاران متوجه شدند که مولکولهای کوچک DNA جلو می‌افتند [۱۸]. وجه مشترک روالهای آزمایشی این چهار گروه استفاده از میدان الکتریکی یکنواخت (البته متفاوت) است.

از آنجا که آنان با وجود شباهتهای کیفی کارهای خود نتایج متفاوت و حتی متضادی به دست آوردند انگیزه تلاش برای فهم علت این تفاوتها قوت گرفت. ما در کار قبلی خود [۱۹] توانستیم با ارائه مدلی برای رفتار ماکرومولکولها در ریز ساختارها و انجام شبیه سازی بر اساس آن مدل، به علت اختلافها در نتایج نویسندگان مختلف پی ببریم و همه نتایج ظاهراً متعارض گزارش شده را در یک دیاگرام فاز گرد آوریم، (شکل ۱) [۱۹]. مدل مذکور براساس فرآیند فوکر-پلانک و نیز مدل سدآنتروپی [۲۰-۲۴] پیشنهاد شده است [۱۹].

در ادامه کار ضمن بررسی ویژگیهای مختلف مدل پیشنهادی، سعی کردیم به علل تغییر رفتار DNA در مناطق مختلف دیاگرام فاز مذکور پی ببریم؛ در این راستا حل معادله



شکل ۱. دیاگرام فاز حاصل از بهینه سازی پارامترها، در رژیم-۱ مولکولهای کوچکتر DNA سبقت می‌گیرند، در رژیم-۲ مولکولهای بزرگتر جلو می‌افتند و در رژیم-۳ باز مولکولهای کوچکتر DNA پیشی می‌گیرند [۱۹].

یکنواخت جدا سازی کرد [۵]. در سال ۱۹۹۲ ولکموت<sup>۱</sup> و آستین<sup>۲</sup> از میکرولیتوگرافی نوری برای ساختن یک ریزساختار استفاده کردند و مشاهدات خود را با استفاده از میکروسکوپی اپی فلورسانس الکتروفورز و تفکیک مولکولهای DNA محصور در یک آرایه گزارش کردند [۶]. با پیشرفت صنعت ریزساختارها، تلاشها متوجه جداسازی مولکولهای DNA با کمک آرایه‌های مصنوعی گردید. با تولید انبوه این آرایه‌ها می‌توان عمل جداسازی DNA را با سرعت و وسعت چشمگیری انجام داد [۱۸۶].

هان<sup>۳</sup> و همکاران [۱۱-۱۴] و دانگ<sup>۴</sup> و همکاران [۱۵]، [۱۶] توانستند مولکولهای DNA با اندازه‌های مختلف را از طریق الکتروفورز در آرایه‌های مصنوعی، تحت میدان الکتریکی یکنواخت، از طریق مجراهای ریز مسطح که به طرز مخصوصی طراحی شده‌اند، جدا سازند. هندسه

۱. Volkmoth

۲. Austin

۳. Han

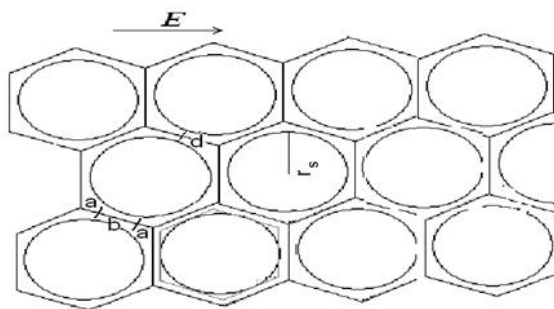
۴. Duong

۵. Streek

۶. Two-state migration

۷. Inatomi

فیزیک و علوم دیگر توصیف می‌کنند به وسیله فرآیندهای مارکوف پیوسته در زمان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۲۶، ۲۵]. یک روش مناسب برای حل یک معادله فوکر-پلانک، شبیه‌سازی عددی دینامیک براونی است. در این روش با بهره‌گیری از هم ارزی معادله فوکر-پلانک با یک معادله دیفرانسیل تصادفی، معادله لانژون، از یک تقریب عددی با گامهای محدود، جمله اغتشاش را می‌توان با اعداد تصادفی شبیه‌سازی کرد. آنگاه این روش را می‌توان به عنوان تولید مجموعه‌ای از مسیرهای تصادفی در نظر گرفت. با متوسط‌گیری روی این مسیرها می‌توان درباره متوسطهای آماری میانگین،  $\langle A(t) \rangle$ ، و واریانس و همچنین توابع همبستگی چند زمانی و  $\langle A(t)B(t') \rangle$ ،  $\langle A(t)B(t')C(t'') \rangle$  و غیره اطلاعاتی به دست آورد [۲۵ و ۲۶]. ما در تلاش پیشین خود [۱۹] حرکت DNA را در گذر از شبکه‌های شش وجهی براساس معادله فوکر-پلانک و به روش شبیه‌سازی عددی دینامیک براونی تحلیل کردیم، با این تفاوت که در روش قبلی الگوریتم به کار گرفته شده، الگوریتم اولر نبود. چرا که گامهای زنجیر مارکوف در مدل ما، گامهایی با جابه‌جایی ثابت، و نه زمان ثابت بودند. لذا گامهای ما نه با فاصله‌های زمانی ثابت، بلکه با فاصله‌های مکانی ثابت برداشته می‌شدند [۱۹]. چرا که همان طور که در بخش فرآیند فوکر-پلانک خواهیم دید حل عددی معادله فوکر-پلانک مستلزم دانستن و به کار بردن ضریب پخش یا  $\sigma$  است در حالی که هدف ما در کار قبلی به دست آوردن ضریب پخش و بررسی نحوه وابستگی آن به پارامترهای مسئله بوده است، لذا حل آن به روش متداول اولر مستلزم وارد کردن دستی ضریب پخش بود که هیچ مسئله‌ای را حل نمی‌کرد، بدین ترتیب با استفاده از اطلاعات تجربی موجود و "بهینه‌سازی چند متغیره در یک سامانه مقید" مسئله را حل کردیم و چون اطلاعات تجربی در مکانها نهفته بودند شبیه‌سازی را با گامهای مکانی انجام دادیم [۱۹]. در کار حاضر مسئله را با الگوریتم اولر حل کردیم. از این کار دو



شکل ۲. شبکه شش وجهی.  $d$  عرض شکاف (گلوگاه)،  $a$  فضای بین شبکه‌ای،  $b$  منطقه‌ای که شعاع ژیراسیون DNA با  $d$  قابل مقایسه می‌شود.

فوکر-پلانک را که در شبیه‌سازی پیشین با گامهای مکانی انجام داده بودیم [۱۹] این بار با روش اولر انجام دادیم. مقایسه این دو، نکات قابل توجهی را آشکار ساخت که در این مقاله به گزارش آنها خواهیم پرداخت.

## ۲. مدل و شبیه‌سازی

در مدلی که در این مقاله برای حرکت DNA در زیر ساختار در نظر گرفته شده DNA روی ضلعهای یک شبکه شش وجهی با گامهای تصادفی مسیری را طی می‌کند، (شکل ۲). این گامها هم متأثر از میدان الکتریکی و نیروهای اصطکاکی محیط هستند و هم تأثیر گرفته از نیروی براونی ناشی از حرکت‌های حرارتی محیط می‌باشند و هم در گذر از سدهای آنتروپی در گلوگاهها (قسمت  $b$  در شکل ۲) متحمل زمان تأخیر می‌شوند. هر مسیر یک مولکول DNA در این مسئله، به عنوان یک زنجیر مارکوف در نظر گرفته شده است، بدین ترتیب معادله لانژون و معادله فوکر-پلانک وابسته، معادله حاکم بر رفتار دینامیکی DNA در شبکه معرفی گردیده است. بررسی رفتار مولکول DNA از طریق حل این معادله به کمک شبیه‌سازی عددی دینامیک براونی، آنچنان که در بخش بعد بیان خواهد شد، صورت گرفته است.

## ۳. حل معادله فوکر - پلانک حاکم بر رفتار DNA

در سالهای اخیر فرآیندهایی از نوع فوکر-پلانک که رفتار دینامیکی سیستمهای گوناگونی را در بسیاری از شاخه‌های

با بسط استاندارد کرامرز-موایل<sup>۳</sup> [۲۶ و ۲۷] می‌توان نشان داد که  $p$  معادله حرکت زیر را ارضاء می‌کند.

$$\frac{\partial}{\partial t} p(x, t | x_0, t_0) = \sum_{n=1}^{\infty} \left(-\frac{\partial}{\partial x}\right)^n (D^{(n)}(x, t) p(x, t | x_0, t_0)) \quad (5)$$

که در آن  $D^{(n)}$  از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$D^{(n)}(x, t) = \frac{1}{n!} \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \langle (x'(t+\tau) - x'(t))^n \rangle \Big|_{x'(t)=x} \\ = \frac{1}{n!} \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} \int (x' - x)^n P(x', t + \tau | x, t) dx'. \quad (6)$$

معادلات (۵) و (۶) برای یک فرآیند مارکف اختیاری بر قرارند. ویژگیهای معادله (۲) برای نیروی براونی ما را مطمئن می‌کند که در مسئله مورد بحث که یک فرآیند فاکر-پلانک است،  $D^{(n)}$  برای  $n > 2$  صفر می‌شود. بنابراین برای ضرایب جابه‌جایی جبری و پخش  $D^{(1)}$  و  $D^{(2)}$ ، تفسیرهای زیر را خواهیم داشت:

$$D^{(1)}(x, t) = f(x, t), \quad (7)$$

$$D^{(2)}(x, t) = \sigma^2(x, t).$$

از رابطه (۴) به آسانی می‌توان دید که  $w(x, t)$  از معادله فوکر-پلانک تبعیت می‌کند.

برای حل مسئله از شبیه سازی عددی دینامیک براونی استفاده می‌کنیم هر چند ممکن است حاصل یک حل تقریبی باشد که برای زمانهای کوتاه معتبر است. با فرض اینکه ضرایب جابه‌جایی جبری و پخش  $D^{(1)}$  و  $D^{(2)}$  توابع پیوسته‌ای از  $t$  و  $x$  هستند، می‌توان با بهره‌گیری از پیوستگی مسیره‌ها،  $D^{(1)}$  و  $D^{(2)}$  را با ثوابت جایگزین کرد، آنگاه با توجه به معادله (۴)، معادله فوکر-پلانک تقریبی، که برای زمانهای کوتاه  $t - t_0$  معتبر است، چنین خواهد شد:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(x, t | x_0, t_0) = -D^{(1)}(x_0, t_0) \frac{\partial}{\partial x} p(x, t | x_0, t_0) \\ + D^{(2)}(x_0, t_0) \frac{\partial^2}{\partial x^2} p(x, t | x_0, t_0). \quad (8)$$

از آنجا که معادله بالا (معادله ۸) خطی است، به آسانی قابل حل است و حل آن آنچه را که به «منتشر کننده کوتاه زمان»<sup>۴</sup> معروف است، با یک توزیع گاوسی، نتیجه می‌دهد:

هدف داشتیم: نخست آزمودن ضریب پخشی که از روش قبلی به دست آورده بودیم، دوم اینکه در این روش با محاسبه میانگین، واریانس و  $\langle x^2 \rangle$  آنچنان که در بخش نتایج شرح داده خواهند شد و هریک حامل تعابیر فیزیکی متفاوتی هستند، و با مقایسه نتایج بانتایج حاصل از بهینه سازی پارامترها [۱۹] توانستیم تأثیر عوامل مختلف موثر در مدل یعنی نیروهای الکتریکی و اصطکاکی، حرکت براونی و زمان تأخیر ناشی از سد آنتروپی را تک تک بررسی نموده سرانجام فیزیک حاکم بر پدیده را در نواحی مختلف روشن نمایم. در بخش بعد فرآیند فوکر-پلانک تشریح می‌شود، سپس به توضیح مدل پیشنهادی برای رفتار ماکرومولکولها در شبکه مورد نظر و شبیه سازی انجام شده خواهیم پرداخت آنگاه نتایج را بیان کرده با نتایج پیشین مقایسه می‌کنیم و در پایان نتیجه‌گیری می‌کنیم.

### ۳.۱. فرآیند فوکر-پلانک

با معادله دیفرانسیل تصادفی زیر آغاز می‌کنیم:

$$\dot{x} = f(x, t) + \sigma(x, t)\eta(t), \quad (1)$$

$f$  توصیف کننده جمله جبری<sup>۱</sup> و  $\sigma$  پخش<sup>۲</sup> است.  $\eta(t)$  یک نیروی تصادفی است با خواص زیر:

$$\langle \eta(t) \rangle = 0, \quad (2)$$

$$\langle \eta(t)\eta(t') \rangle = 2\delta(t-t').$$

از سوی دیگر فرآیند مارکوف با چگالی احتمال شرطی  $p(x, t | x_0, t_0)$  توصیف می‌شود. با شرط اینکه در زمان  $t = t_0$ ،  $x = x_0$  باشد، احتمال این که متغیر تصادفی  $x$  در زمان  $t$  مقداری در فاصله  $dx$  داشته باشد  $p(x, t | x_0, t_0) dx$  است. روشن است که

$$p(x, t_0 | x_0, t_0) = \delta(x - x_0), \quad (3)$$

است. بنابراین برای اینکه متغیر تصادفی مقدار  $x$  را در زمان  $t$  داشته باشد چگالی احتمالی  $w(x, t)$  را می‌توان به شکل زیر نوشت:

$$w(x, t) = \int p(x, t | x_0, t_0) w(x_0, t_0) dx_0. \quad (4)$$

۳. Kramers-Moyal

۴. Short time propagator

۱. Deterministic term

۲. Diffusion

مولکولهای DNA تحت نیروهای زیر هستند (آنچنانکه در کار قبلی ما بودند [۱۹]):

الف) نیروی الکتریکی:  $F \propto IEq$

ب) نیروی اصطکاک:  $f \propto kv$

ج) نیروی براونی

بدین ترتیب معادله حرکت به شکل زیر خواهد شد

$$m\dot{v} = F_{elec} - k_{fric}v + \sigma\eta(t),$$

و در حالت تعادل خواهیم داشت:

$$v = \frac{F_{elec}}{k_{fric}} + \frac{\sigma}{k_{fric}}\eta(t),$$

بنابراین جمله جبری معادله لانژون ما  $f(x,t) = \frac{F_{elec}}{k_{fric}}$  است.

مولکول روی اضلاع شبکه حرکت می کند و در نقاطی که مجبور به انتخاب مسیر است یک عدد تصادفی تولید شده مسیر بعدی را مشخص می کند. این عدد تصادفی با عدد دیگری که در بردارنده اطلاعاتی است که بین مسیرهای مختلف فرق می گذارد (مانند میدان الکتریکی) مقایسه می شود. حرکت درون این شبکه با الگوریتم اولر و با گامهای  $dt=h$  صورت می گیرد. یعنی در هر بار اجرای حلقه مولکول یک گام به جلو می رود. هر ضلع شش وجهی از سه بخش تشکیل شده است (شکل ۲)، دو بخش ابتدایی و انتهایی طولهای یکسان  $a$  دارند و سرعت جبری<sup>۳</sup> مولکول در آنها  $v_a$  است. بخش میانی دارای طول  $b$  است سرعت جبری مولکول در آن  $v_b$  است (نیروهای جبری در این دو بخش متفاوتند) [۱۹]. مولکول در پایان بخش  $a$  ی ابتدایی زمانی،  $\tau$ ، را صبر می کند تا خود را به خط کند [۱۹، ۲۳ و ۲۴].

جمله های جبری سرعت برای مولکول مشخص اند، اما برای محاسبه جمله تصادفی (پخش) در هر بار اجرای حلقه یک عدد تصادفی بین صفر و یک تولید می شود که پس از بهنجار شدن با ضریب مناسب برای محاسبه جمله تصادفی (پخش) استفاده می شود.

برنامه برای هر زنجیر مارکوف مقدار میانگین سرعت (ممان

$$p(x,t|x_0,t_0) = \left[ \sqrt{\pi D^{(v)}(x_0,t_0)(t-t_0)} \right]^{-1/2} \times \exp\left( -\frac{(x-x_0 - D^{(v)}(x_0,t_0)(t-t_0))^2}{4D^{(v)}(x_0,t_0)(t-t_0)} \right). \quad (9)$$

الگوریتم اولر مربوطه با گامهای زمانی  $h$  شامل به شکل زیر تعریف می شود به این معنی که اگر  $x_0 = x(t_0)$  قبلاً تولید شده باشد، آنگاه  $x = x(t_0 + h)$  را مطابق رابطه زیر تولید می کند:

$$x(t_0 + h) = x(t_0) + f(x_0, t_0)h + \sigma(x_0, t_0)\sqrt{hr}, \quad (10)$$

که در آن  $r$  یک متغیر تصادفی گاوسی با میانگین صفر و انحراف یک است.  $f, \sigma$  جملات جبری و پخش معادله لانژون هستند (معادله ۶).

### ۲.۳. مدل و شبیه سازی

حرکت مولکولهای DNA روی اضلاع یک شبکه شش وجهی شبیه سازی شده است (شکل ۲). اندازه های شبکه چنان انتخاب می شود که عرض شکاف یا گلوگاهها (d در شکل ۲) در حدود اندازه شعاع ژیراسیون DNA باشد، شعاع ژیراسیون  $R_G$  به صورت  $R_G \propto l^v$  به  $l$ ، طول DNA وابسته است. در مدل های مختلف از  $0.5$  تا  $0.6$  گزارش شده است، برای مثال در مدل روز<sup>۱</sup>  $v = 0.5$  [۲۷] و در مدل زیمن<sup>۲</sup>  $v = 0.6$  [۲۸] است و در اندازه گیری هایی که به طور تجربی صورت گرفته بسته به نوع محلول و پارامترهای دیگر معمولاً بین این دو گزارش شده است [۱۵]. در مدل ما  $v$  برابر  $0.53$  انتخاب شده است [۱۹]. وقتی شعاع ژیراسیون با عرض شکاف گلوگاه ( $d$ ) در شکل ۱) قابل مقایسه باشد مدل سد آنتروپی حاکم خواهد شد که براساس آن مولکول در گذر از گلوگاهها متحمل تغییر آنتروپی، و به تبع آن، تأخیر زمانی می شود، کاساسا [۲۳ و ۲۴] نشان داد که در گذر از این گلوگاهها آنتروپی به طور نمایی با  $R_G^2/d^2$  کاهش می یابد. در مدل ما زمان تاخیر  $\tau$  به طور نمایی با  $R_G^2/d^2$  افزایش می یابد [۱۹]. افزون بر این در مدل ما

۱. Rouse

۲. Zimm

۳. deterministic

شبکه به برنامه داده می‌شوند.

بنابراین این برنامه امکان پیش‌گویی برای محدوده گسترده‌ای از طول DNA با اندازه‌های مختلف، محدوده گسترده‌ای از شرایط دیگر مانند شدت میدان و اندازه شبکه را دارا است

#### ۴. نتایج

۴.۱. مقایسه نتایج حاصل از بهینه‌سازی پارامترها [۱۹] با سرعت

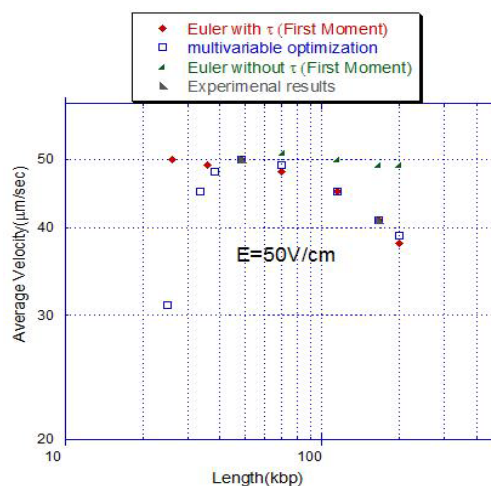
##### مولکولها (میانگین زمانی) در روش اولر

روش اولر را یک بار با در نظر گرفتن زمان تاخیر،  $\tau$ ، انجام دادیم و یک بار بدون آن. بدون در نظر گرفتن  $\tau$  مقدار میانگین سرعت برای مولکولهای DNA به طول آنها وابستگی ضعیفی را نشان می‌دهد (شکل ۳). چون مقدار میانگین در روش اولر به جمله تصادفی ناوابسته است این نتیجه وابستگی سرعت مولکول راتنها به جمله جبری نشان می‌دهد که همان طور که از شکل ۳ پیداست بسیار ضعیف است و به هیچ وجه توجیه‌گر تجارب گزارش شده نیست و با نتایج حاصل از بهینه‌سازی پارامترها [۱۹] نیز مغایرت دارد (شکل ۲). اما در نظر گرفتن  $\tau$ ، همان طور که از شکل ۳ آشکار است به طرز بارزی در نتایج تاثیر می‌گذارد، برای DNAهای بلند (بلندتر از حدود ۴۰ Kbp در شدت میدان ۵۰ V/cm) نتایج هم با آزمایشهای گزارش شده و هم با نتایج حاصل از بهینه‌سازی پارامترها [۱۹] به خوبی سازگارند، اما برای مولکولهای کوچکتر کاملاً ناسازگار هستند، این نشان می‌دهد که برای مولکولهای بزرگ در میدانهای قوی یا به عبارت دیگر در رژیم ۳- نقش نیروهای جبری و نیز پخش ناچیز هستند و مدل سد آنتروپی (در نظر گرفتن  $\tau$ ) تقریباً به تنهایی توجیه‌گر پدیده است. شکل ۴ این تطابق بسیار خوب را نشان می‌دهد. همان طور که از شکل ۳ پیداست مدل سد آنتروپی در رژیم ۲- (مولکولهای با طولهای بین ۴۰-۱۰ Kbp برای شدت میدان ۵۰ V/cm) تأثیر جزئی دارد.

۴.۲. مقایسه نتایج حاصل از بهینه‌سازی پارامترها [۱۹]

##### با نتایج حاصل از محاسبه واریانس در روش اولر

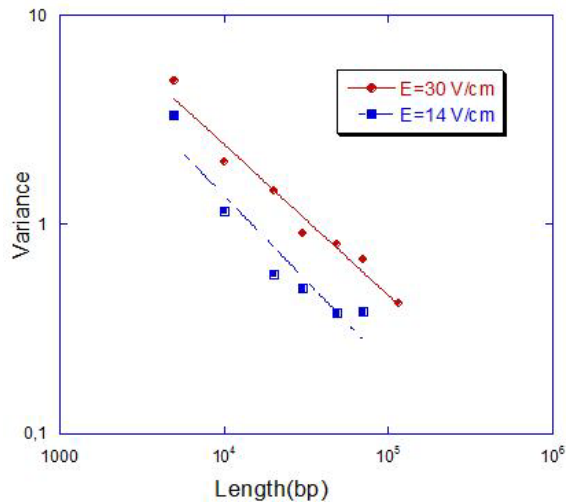
از آنجا که واریانس مستقل از مقدار میانگین است



شکل ۳. میانگین سرعت در دو روش. مشاهده می‌شود وقتی زمان تأخیر در نظر گرفته می‌شود در رژیم ۳- تطابق بسیار خوب است در حالی که در رژیم ۲- چنین نیست، این نشان می‌دهد اثر پخش که با محاسبه میانگین سرعت حذف می‌شود در رژیم ۲- مهم است در حالی که در رژیم ۳- چنین نیست.

اول) را محاسبه می‌کند، و در پایان از این پارامتر روی تعداد زیادی از مولکولها (که دقت مورد نیاز تعیینش می‌کند) میانگین می‌گیرد؛ و نیز مقدار واریانس ( $Var = \langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2$ ) را محاسبه می‌کند، و همچنین مقدار  $\langle x^2 \rangle$  را برای یک زمان تعیین شده محاسبه می‌کند. بدین ترتیب می‌توان با انتخاب هر تعداد مولکول DNA ی یکسان، در شبکه‌ای که طول آن را به دلخواه می‌توان انتخاب کرد، برنامه را اجرا کرد و دقت برنامه را تا هر میزان مطلوب (که البته زمان و توان کامپیوتر محدودش می‌کند) افزایش داد.

از آنجا که همه پارامترهای E (شدت میدان الکتریکی) و  $\ell$  (طول) DNA و T (دما) در معادلات سرعتها به صورت متغیر به برنامه داده می‌شوند، و با توجه به بستگی سرعت DNA به این پارامترها، برنامه این توانایی را دارد که شبیه‌سازی را در شرایط کاملاً مختلف انجام دهد یعنی DNAهای با طولهای مختلف را در میدانهایی با شدتهای مختلف و حتی در دماهای مختلف بیازماید. این برنامه حتی توانایی بررسی پدیده در اندازه‌های مختلف شبکه را نیز داراست چرا که a, b (شکل ۲) نیز به عنوان متغیر و به صورت توابعی از اندازه‌های

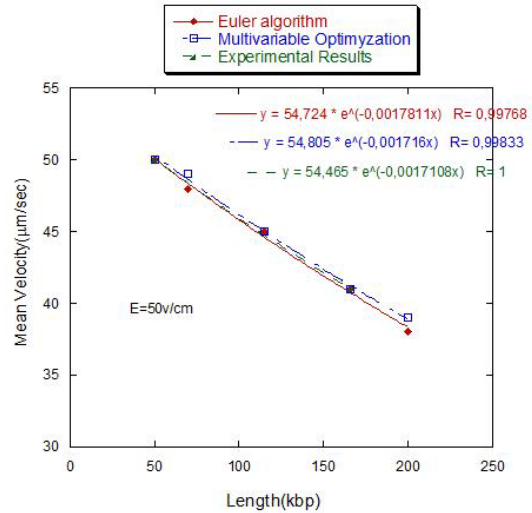


شکل ۵. واریانس برحسب طول ماکرومولکول، همان طور که مشاهده می‌شود یک تابعیت نمایی را نشان می‌دهد که با نتایج حاصل از بهینه سازی پارامترها در رژیم-۱ [۱۹] سازگار است.

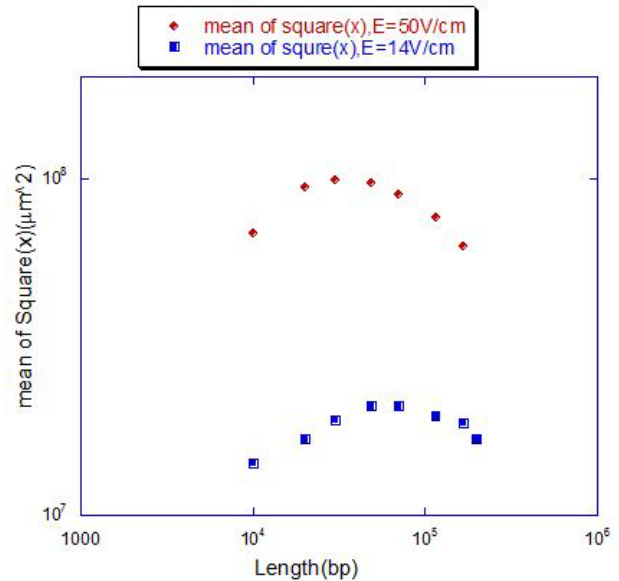
طور نمایی کاهش می‌یابد، پدیده‌ای که از بهینه سازی پارامترها [۱۹]، در رژیم-۱ اتفاق می‌افتد، جایی که هم نیروهای جبری و هم زمان تأخیر،  $\tau$ ، ناچیزند. بدین ترتیب از مقایسه این نتایج می‌توان نتیجه گرفت که در رژیم-۱ نقش پخش کاملاً غالب است.

۳.۴. مقایسه نتایج حاصل از محاسبه میانگین  $\langle x^2 \rangle$  برای مولکولها در روش اولر با نتایج حاصل از بهینه سازی پارامترها [۱۹]:

این بار در روش اولر میانگین  $\langle x^2 \rangle$  در یک زمان معین را، برای DNAهای مختلف محاسبه کردیم، چون این عبارت در مقایسه با واریانس، جمله مربع میانگین را اضافه دارد ( $\langle x^2 \rangle = Var + \langle x \rangle^2$ ) لذا هم تأثیر پخش وهم تأثیر جمله جبری را داراست. این نتایج نشان دادند که وابستگی میانگین  $\langle x^2 \rangle$  ماکرو مولکولها به طول آنها نایکناخت است؛ یعنی رژیم-۲ که در دو حالت قبل ظاهر نشد اینک خود را نشان می‌دهد. این بدین معنی است که در رژیم-۲ با یک پدیده پخش تحت نیرو مواجه هستیم که زمان تأخیر نیز در آن، دست کم برای مولکولهای بزرگتر، بی تأثیر نیست (شکل ۶).



شکل ۴. میانگین سرعت در دو روش؛ مشاهده می‌شود که در رژیم-۳، تطابق بین دو روش بسیار خوب است، این نشان می‌دهد که در رژیم-۳ تقریباً تنها سد آنتروپی تعیین کننده است.



شکل ۶. میانگین  $\langle x^2 \rangle$  در روش اولر بر حسب طول DNA، نایکناختی و بستگی آشکارا قابل مشاهده است. به عبارت دیگر محاسبه میانگین  $\langle x^2 \rangle$  در روش اولری که سد آنتروپی را در نظر بگیرد هر دو رژیم-۲ و ۳ را پیش بینی می‌کند.

( $Var = \langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2$ ) می‌تواند با حذف تأثیر جمله جبری، نقش پخش را به تنهایی روشن کند. نتایج در شکل ۵ آمده است، همان طور که از شکل پیداست واریانس با طول DNA به

[۱۹] توانست امکان بررسی تأثیر پارامترهای مختلف را در محدوده گسترده‌ای فراهم سازد که انجام همه آنها در یک تنظیم آزمایشگاهی امکانپذیر نیست و نیازمند تنظیمهای متعدد آزمایشگاهی در شرایط مختلف است؛ و شاید همین امر علت گزارش نتایج ظاهراً متناقض بوده است. به عبارت دیگر کار ما نشان داد که نتایج گزارش شده متناقض نبوده‌اند بلکه حاصل شرایط مختلف تجربی بوده‌اند، در کارهای تجربی معمولاً محدوده تغییر پارامترها در آزمایش با روش و تنظیمهای آن محدود می‌شود. این کار همچنین این امکان را به ما داد که به میزان نقش و تأثیر جملات جبری و پخش و نیز زمان تاخیر،  $\tau$ ، که سه عامل اصلی مدل پیشنهادی ما هستند، در رژیمهای مختلف به تفکیک پی ببریم، این امر اطلاعات مفیدی را نتیجه داده است که از یک سو، با دیدی بنیادی، به درک بهتر فیزیک پدیده در رژیمهای مختلف و علت تغییر رژیم کمک می‌کند، و از سوی دیگر، با دیدی کاربردی، برای طراحی بهتر ریز ساختارها و انتخاب بهتر شرایط آزمایش از قبیل شدت میدان الکتریکی متناسب با محدوده طول DNA و غیره خدمت می‌کند که در نهایت جداسازی مؤثرتری را نتیجه می‌دهد.

### قدردانی

از حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه الزهرا قدردانی می‌شود.

بدین ترتیب به نظر می‌رسد رفتار در رژیم-۲ رفتار بسیار پیچیده‌تری است.

### ۵. نتیجه‌گیری

مقایسه نتایج روش اولر با نتایج قبلی ما یعنی نتایج حاصل از بهینه سازی پارامترها [۱۹]، نخست تاییدی بود بر صحت روش قبلی ما یعنی بهینه سازی پارامترها [۱۹]، چرا که ضریب دیفیوژن به دست آمده از آن در روش اولر نیز نتایج سازگار با داده‌های تجربی را نتیجه داد. دوم اینکه توانست تأثیر هر یک از سه عامل مؤثر در مدل پیشنهادی ما، یعنی حرکت براونسی، نیروهای جبری، و زمان تاخیر پیش بینی شده در مدل سد آنتروپی،  $\tau$ ، را روشن کند و ما را به سوی درک فیزیک حاکم بر پدیده در هریک از سه رژیم نزدیک کند. دریافتیم که در رژیم-۱ پدیده پخش فیزیک غالب بر رفتار DNA است و در رژیم-۳ مدل سد آنتروپی تقریباً به تنهایی توجیه‌گر پدیده است، اما در رژیم-۲ تنها حضور هر سه عامل می‌تواند به نتایجی سازگار با نتایج حاصل از بهینه سازی پارامترها [۱۹] و نیز با نتایج تجربی منجر شود، یعنی در این رژیم با پدیده پخش تحت نیرو که بی تأثیر از زمان تاخیر نیز نیست مواجه هستیم که رفتاری پیچیده‌تر از دو رژیم دیگر است.

بدین ترتیب این شبیه سازی نیز مانند شبیه سازی پیشین ما

### مراجع

1. D L Holmes, N C Stellwagen., *Electrophoresis*, **12** (1991) 253-263.
2. A Chrambach, D Rodbard, *Science*, **172** (1971) 440-451.
3. D Tietz, E Gombocz, A Chrambach, *Electrophoresis*, **12** (1991) 710-721.
4. M N Sarbolouki, K Mahnam, H A Rafee-pour, *Electrophoresis*, **25** (2004) 2907-2911.
5. N C Stelwagen, *Electrophoresis*, **18** (1997) 34-44.
6. W D Volkmuth, and R H Austin, *Nature*, **358** (1992) 600-602.
7. C F Chou, R H Austin, O Bakajin, J O Tegenfeldt, *etal.*, *Electrophoresis*, **21** (2000) 81-90.
8. O Bakajin, T A J Duke, J Tegenfeldt, C F Chou, et al., *Anal. Chem.*, **73** (2001) 6053-6056.
9. L R Huang, P Silberzan, J O Tegenfeldt, E C Cox, et al., *Physical Review Letters*, **17** (2002) 178301(1-4).
10. H Cao, Z Yu, J Wang, J O Tegenfeldt, et al., *Applied*
11. J Han, and H G Craighead, *Science*, **288** (2000) 1026-1029.
12. J Han, S W Turner, and H G carighead, *Phys. Rev. Lett.* **83** (1999) 1688-1961.
13. J Han, H G and Craighead, *Anal. Chem.* **74** (2002) 1026.
14. J Han, and H G Craighead, *Vac. Sci. Tech. A* **17** (1999) 2142.
15. T T Duong, R Ros, M Streek, F Schmid, et al., *Microelectronic Engineering*, **67-68** (2003) 905-912.
16. A Ros, W Heiimich, T Duong, D Anselmetti, *Journal of Biotechnology*, **1121051** (2004) 2002.
17. M Streek, F Schmid, T T Duong, D Anselmetti, A Ros, *Phys.Rev.E*, **71** (2005) 011905.
18. K I Inatomi, S I Izuo, S S Lee, H Ohji, S Shiono, *Microelectronic Engineering*, **70** (2003) 13-18.
19. N Maleki-Jirsaraei, M N Sarbolouki, S Rouhani,



24. E F Casassa, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, **5** (1967) 773.
25. B Dunweg, W Paul, *J. Modern Physics*, **2**, No.3 (1991) 81726-Risken, H, *The Fokker-Planck Equation* (Springer-Verlag,1984).
26. C W Gardiner, *Handbook of Stochastic Methods*, Springer-Verlag (1983).
27. P E Rouse, *J. Chem. Phys.*, **21** (1272) 1953.
28. B H Zimm, *J. Chem. Phys.*, **24** (1956) 269.
- Electrophoresis*, **28** (2007) 301-308.
20. M Muthukumar, A Baumgartner, *Macromolecules*, **22** (1989) 1937-1941.
21. M Muthukumar, A Baumgartner, *Macromolecules*, **22** (1989) 1941-1946.
22. A Halperin, S Alexander, *Macromolecules*, **20** (1987) 1146-1152.
23. E F Casassa, *Macromolecules*, **9** (1976) No. 1, 182-185.