

## بررسی تأثیر بار الکتریکی بر طول ایستایی پلیمرهای زیستی

### خهبات قمری<sup>۱</sup> و سیده نرسین سیدزاهدی<sup>۲</sup>

۱. موسسه ژئوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران

۲. دانشکده علوم پایه و فنی مهندسی بیجار، دانشگاه کردستان، بیجار

پست الکترونیکی: a.seyedzahedi@uok.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۵/۲۶؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۲/۰۷/۲۹)

#### چکیده

انعطاف و سختی پلیمرهای زیستی بارها در مباحث خواص مکانیکی سلول مورد بررسی قرار گرفته است. طول ایستایی یک پلیمر معیار دقیقی برای مشخص کردن مقدار انعطاف پلیمرها است. بار موجود روی پلیمرها باعث تغییر در مقدار انعطاف و متعاقب آن تغییر طول ایستایی پلیمر می‌شود. ما در این تحقیق به کمک شبیه سازی دینامیک مولکولی و مدل زنجیره گوسی (مدل جرم و فنر) میزان تأثیر بار الکتریکی و غلظت نمک روی طول ایستایی پلیمرهای معروف داخل سلول را بررسی کرده‌ایم. مدل ارائه شده توانست جزئیات قابل قبولی را شبیه سازی کند.

**واژه‌های کلیدی:** اکتین، بار الکتریکی، پلیمر زیستی، DNA، شبیه سازی دینامیک مولکولی، طول ایستایی

#### ۱. مقدمه

ایستایی رشته‌های پروتئینی در پیش‌بینی رفتار پلیمر در قبال نیروهای خارجی و نیروهای داخلی مانند افت و خیزهای گرمایی بسیار حائز اهمیت است [۳].

ساختمان سلول طوری است که در مقابل نیروهای وارد شده از خود خاصیت کشسانی نشان می‌دهد. در چنین ساختاری طول ایستایی پلیمر بر خمش مکانیکی تأثیر مستقیم دارد [۴]. مسئله تأثیر بار روی طول ایستایی پلیمرها توسط اودایک [۵] و اسکولنیک و فیکسمن [۶] به صورت تحلیلی بررسی شده است. آنها طول ایستایی کل  $L_T$  برای یک پلیمر را به صورت زیر تعریف کردند:

$$L_T = L_p + L_{p,s}, \quad (1)$$

در این رابطه،  $L_p$  طول ایستایی بدون حضور بار و مقدار اضافه شده به طول ایستایی به دلیل حضور بار الکتریکی  $L_{p,s}$  نامیده شده است. ایشان نشان دادند که اگر تقریب مرتبه اول استفاده کنیم، مقدار اضافه شده به طول ایستایی با توزیع بار  $e$  روی

سلول‌ها واحدهای اصلی تشکیل دهنده موجودات زنده هستند. پلیمرهای زیستی در داخل سلول وظایف بسیار مهمی را ایفا می‌کنند. این پلیمرها یک شبکه پیچیده به نام اسکلت سلولی می‌سازند. با توجه به نقش اسکلت سلولی در شکل دهی و انجام وظایف سلول، بررسی خواص مکانیکی پلیمرهای زیستی فواید بسیاری از نظر بیوفیزیکی دارد. DNA و اکتین از جمله مهم ترین پلیمرهای داخل سلول هستند و وظیفه اصلی آنها به ترتیب حفظ اطلاعات اصلی و شکل دهی غشای سلول است [۱].

انعطاف و سختی پلیمرهای زیستی همواره در مباحث مختلف سلولی مورد بررسی قرار گرفته است. طول ایستایی یک پلیمر معیار دقیقی برای مشخص کردن میزان انعطاف پلیمرهای زیستی در دمای متناهی محیط است [۲]. تعیین مقدار دقیق طول

حول محور اصلی رشته است که به شکل و هندسه رشته بستگی دارد [۳]. طول ایستایی DNA حدود  $60nm$  و طول ایستایی اکتین حدود  $18\mu m$  است [۳].

### ۳. مدل گسسته برای رشته پلیمری

شبیه‌سازی با استفاده از مدل جرم و فنر با لحاظ پتانسیل خمشی و الکتروستاتیک انجام شده است [۱۱ و ۱۰]. شکل ۱. الف پلیمری را نشان می‌دهد که مونومرهای آن توسط فنر با هم ارتباط دارند. این فنرها میان مونومرها طوری قرار گرفته‌اند که در برابر هر گونه تغییر شکل خمشی یا کششی مقاومت می‌کنند و پلیمر را به حالت مستقیم باز می‌گردانند. در این مدل بردار مکان مونومر  $i$  ام را با  $\vec{x}_i$  نشان می‌دهیم. معادله حرکت مونومر شماره  $i$  به صورت زیر است:

$$m\ddot{\vec{x}}_i(t) + \gamma\dot{\vec{x}}_i(t) = \vec{\zeta}_i(t) - \frac{\delta G(\vec{x}_i)}{\delta \vec{x}_i}. \quad (3)$$

در طرف چپ این معادله،  $m$  جرم مونومر و  $\gamma$  ضریب اصطکاک است. با توجه به این که قطعات انتخاب شده تقارن استوانه‌ای دارند، ضریب اصطکاک در جهت‌های مختلف متفاوت است. چون مونومرها بیشتر در جهت عمود بر راستای زنجیر حرکت دارند با تقریب خوبی فقط از ضریب اصطکاک عمود در محاسبات استفاده می‌کنیم [۱۰]. ضریب اصطکاک استوانه‌ای به طول  $L$  و شعاع  $r$  در جهت عمود بر محور طولی استوانه در محیطی با چسپندگی  $d = 2nm$  به صورت

$$\frac{4\pi\eta L}{\ln(L/2r) + 0.75} \quad \text{است [۳].}$$

در طرف راست معادله (۲)  $\vec{\zeta}_i(t)$  ها، نیروهای ناشی از افت و خیزهای گرمایی محیط هستند که باید از دو شرط زیر تبعیت کنند:

$$\begin{cases} \langle \vec{\zeta}_i(t) \rangle = 0, \\ \langle \vec{\zeta}_i(t), \vec{\zeta}_j(t') \rangle = 2k_B T \gamma \delta(t-t'). \end{cases} \quad (4)$$

در معادله اخیر  $k_B$  ثابت بولتزمن و  $T$  دمای سامانه است [۸]. در معادله (۱)،  $G(\vec{x}_i)$  انرژی آزاد سامانه به صورت زیر تعریف می‌شود [۸]:

زنجیره پلیمری با مربع  $e$  و مربع طول دبای-هاکل رابطه دارد. طول دبای-هاکل با افزایش غلظت نمک کاهش می‌یابد [۷]. در این مطالعه سعی کرده‌ایم که تأثیر تغییر غلظت نمک را نیز در میزان طول ایستایی بررسی کنیم.

در اکثر کارهای عددی به علت افزایش زمان محاسبات و پیچیدگی معادله نیرو از حضور بارالکتریکی چشم‌پوشی شده است [۸]. در این مقاله با استفاده از مدل‌سازی ساختار پلیمرهای باردار و شبیه‌سازی دینامیک مولکولی توسط نرم‌افزار ESPResSo [۹]، مقدار طول ایستایی دو پلیمر زیستی اکتین و DNA در حالت‌های بدون بار و باردار در محیط‌هایی با غلظت نمک متغیر محاسبه شده است.

### ۲. طول ایستایی

پارامتر بسیار مهمی که میزان مقاومت رشته‌ها را در مقابل نیروهای گرمایی توصیف می‌کند، طول ایستایی  $L_p$  نام دارد. معنی مستقیم این پارامتر، طولی از رشته است که به ازای آن خمش گرمایی محسوس باشد. اگر طول رشته بسیار بزرگ‌تر از طول ایستایی باشد، زاویه مماس بر منحنی شکل رشته در دو انتهای رشته غیرهمبسته می‌شود [۳].

اگر  $\theta(s)$  زاویه مماس بر منحنی رشته در طول  $s$  از منحنی در فضا باشد، می‌توان نشان داد که میانگین زمانی  $\langle \cos(\theta(s) - \theta(0)) \rangle$  با افزایش طول منحنی  $s$  به صورت نمایی کاهش می‌یابد. ما به میانگین زمانی  $\langle \cos(\theta(s) - \theta(0)) \rangle$  تابع همبستگی می‌گوییم؛ چون مقدار وابستگی شکل ابتدای رشته با طول خاص  $s$  از رشته را نشان می‌دهد. اگر انرژی خمشی یک قطعه رشته را حساب کرده و برابر با انرژی افت و خیزهای گرمایی محیط  $k_B T$  قرار داده شود، یک معادله دیفرانسیل بر حسب طول منحنی رشته به دست می‌آید، پس از حل این معادله دیفرانسیل رابطه دقیق زیر حاصل می‌شود:

$$\langle \cos(\theta(s) - \theta(0)) \rangle = \langle \cos(\Delta\theta_D) \rangle = e^{-s/L_p}, \quad (2)$$

در این رابطه  $L_p$  طول ایستایی رشته است که به صورت  $L_p = EI/k_B T$  تعریف می‌شود، که در آن  $E$  ثابت یانگ رشته است که به جنس رشته بستگی دارد و  $I$  اینرسی دورانی رشته

ضریب سختی کششی  $k_s = 20/7 N/m$  و  $T = 300 K$ ، ضریب سختی خمشی  $\kappa = 1/24 \times 10^{-19} N$  در حالت‌های خنثی و باردار با بار طبیعی  $e/nm$  [۱۳] در محیط بدون نمک و فقط با برهمکنش کولن اجرا می‌کنیم. البته برای اجرای این شبیه‌سازی باید سامانه بی بعد مناسب را انتخاب کنیم. قبل از این که به میانگین‌گیری بپردازیم باید سامانه به تعادل رسیده باشد. زمان رسیدن به تعادل را  $2 \times 10^5$  گام زمانی انتخاب می‌کنیم. هر گام زمانی معادل  $dt = 2 ps$  است.

نتیجه اجرای شبیه‌سازی مقدار متوسط زمانی همبستگی  $\langle \cos(\theta(s) - \theta(0)) \rangle$  بر حسب طول زنجیر DNA، در شکل ۲ آورده شده است. این مقدار متوسط همبستگی در ۲۰۰۰ گام زمانی که هر گام  $t = 2 ns$  است محاسبه شده است. در این نمودار  $\theta(0)$  را برابر صفر فرض کرده‌ایم، چون ما به دنبال همبستگی یک زاویه مماس خاص با دیگر زاویه‌های مماس بر منحنی پلیمر هستیم. همانگونه که دیده می‌شود نمودار همبستگی در حوالی طول  $150 nm$  به مقدار صفر می‌رسد، یعنی هیچ همبستگی از این طول به بعد وجود ندارد.

اگر بر نقاط اولیه نمودار یک تابع نمایی منطبق کنیم (شکل ۳)، شیب نمودار تابع نمایی مقدار  $L_p$  خواهد بود. طول ایستایی DNA برای حالت خنثی برابر  $47/6 nm$  و برای حالت باردار برابر  $58/8 nm$  به دست می‌آید. پس در حالت باردار DNA انعطاف کمتری نسبت به حالت بدون بار دارد. به عبارت دیگر بارگذاری، DNA را محکم و سخت می‌کند و می‌توان گفت که اجرای مدل در حالت باردار نتایج نزدیک‌تری به مقدار واقعی اندازه‌گیری شده در آزمایشگاه به دست می‌دهد.

مشابه کاری که در مورد DNA انجام دادیم، شبیه‌سازی را برای رشته اکتین به طول  $L = 200 \mu m$  و قطر  $d = 7 nm$  با تعداد مونومر  $n = 1000$  در محیط آبی و دمای اتاق با ضریب سختی کششی  $k_s = 2/07 \times 10^{-3} N/m$  و ضریب سختی خمشی  $\kappa = 3/73 \times 10^{-19} N$  در دو حالت خنثی و باردار با بار طبیعی  $e/nm$  [۱۴] انجام دادیم. نتایج در دو شکل ۴ و شکل ۵ آورده شده است.

$$G(\bar{x}_i) = \frac{k_s}{\gamma} \sum_i^N (|\bar{x}_{i+1}(t) - \bar{x}_i(t)| - l_0)^2 + \frac{\kappa}{\gamma l_0} \sum_i^N (\theta_{i+1}(t) - \theta_i(t))^2 \quad (5)$$

$$+ \frac{l_b k_B T}{\gamma} \sum_i^N \sum_j^N \frac{q_i q_j e^{-\frac{|\bar{x}_i(t) - \bar{x}_j(t)|}{\lambda_D}}}{|\bar{x}_i(t) - \bar{x}_j(t)|},$$

جمله اول معادله بالا، پتانسیل کششی فنرها با ضریب سختی  $k_s$  و فاصله تعادل میان دو پلیمر  $l_0$  است. جمله دوم انرژی پتانسیل خمشی میان سه ذره را تعریف می‌کند (شکل ۱. ب)،  $\kappa$  سختی خمشی پلیمر و  $\theta_i$  زاویه خط مماس بر منحنی پلیمر با یک محور دلخواه است. جمله سوم نیز برهمکنش الکترواستاتیکی میان بار روی مونومرهای پلیمر در محلول الکتروولیت با طول دبای  $\lambda_D$  را نشان می‌دهد [۱۲].  $q_i$  معرف مقدار بار روی مونومر  $i$  م و  $l_b$  طول بیروم است که خود به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$l_b = \frac{e^2}{\epsilon k_B T}, \quad (6)$$

طول بیروم ضریبی برای مقایسه برهمکنش الکتریکی و انرژی گرمایی محیط  $k_B T$  است. در رابطه (۶)،  $e$  بار بنیادی و  $\epsilon$  ضریب دی‌الکتریک محیط است. مقدار طول بیروم برای محیط آبی  $71 nm$  است [۱۳]. با این مدل می‌توان به خوبی تأثیرات دما و بار را بر خصوصیات مکانیکی مورد بررسی و تحلیل قرار داد.

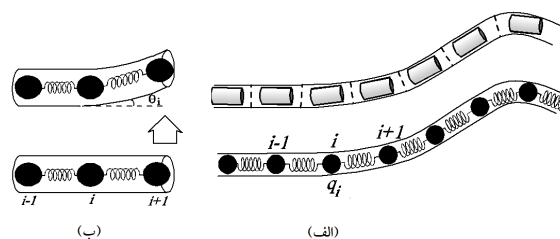
#### ۴. محاسبه طول ایستایی DNA و اکتین

برای به دست آوردن طول ایستایی ابتدا یک سر رشته را در مبدأ ثابت نگاه داشته و به دیگر قسمت‌های رشته اجازه می‌دهیم تا آزادانه تحت نیروهای گرمایی وابسته به دمای محیط افت-وخیز داشته باشد. با تعریف زاویه مماس بر منحنی در طول منحنی و تابع همبستگی میان یک طول خاص از رشته که در اینجا ابتدای رشته است و استفاده از رابطه (۱) می‌توان طول ایستایی رشته را به دست آورد.

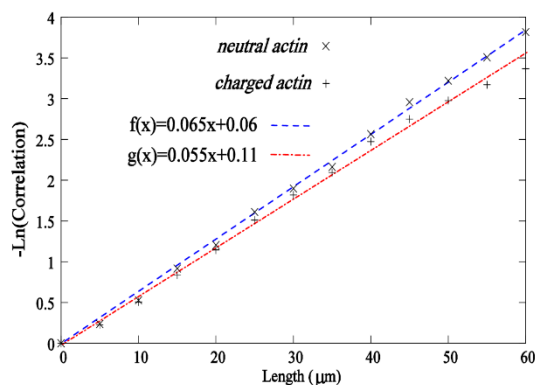
شبیه‌سازی را برای DNA به طول  $L = 1 \mu m$  و قطر  $d = 7 nm$  با تعداد مونومر  $n = 500$  در یک محیط با لزجت آب در دمای

جدول ۱. طول ایستایی DNA باردار در غلظت های نمک متفاوت.

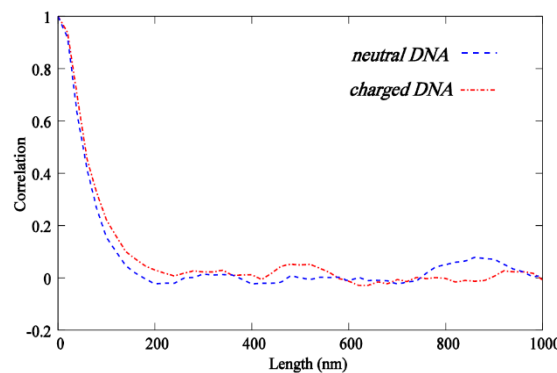
طول ایستایی کل (nm)	طول دبای (nm)	غلظت نمک (M)
۵۷/۷	۹/۶۰	۰/۰۰۱
۵۵/۵	۳/۰۴	۰/۰۱
۴۸/۹	۰/۹۶	۰/۱



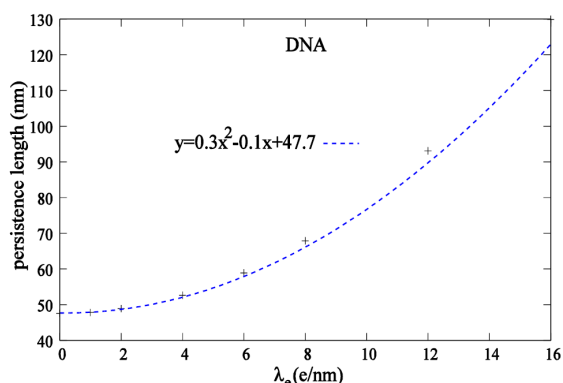
شکل ۱. مدل استفاده شده برای شبیه سازی رشته.



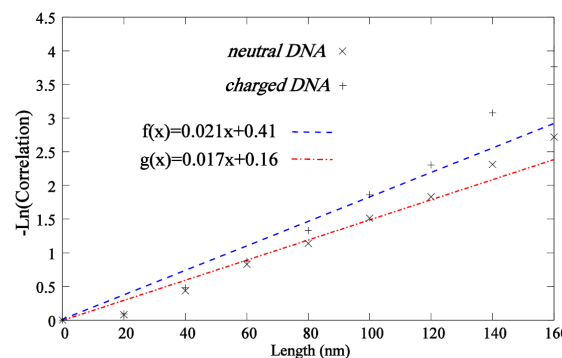
شکل ۵. محاسبه طول ایستایی اکتین. برازش تابع نمایی بر نقاطی از نمودار همبستگی اکتین که مقدار غیر صفر دارند. مقدار شیب خط عکس طول ایستایی را نشان می دهد.



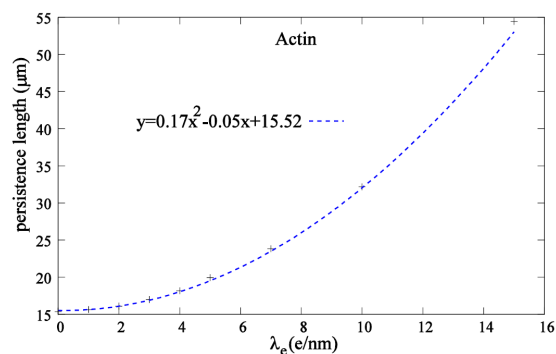
شکل ۲. تابع همبستگی برای DNA در دو حالت خنثی و باردار.



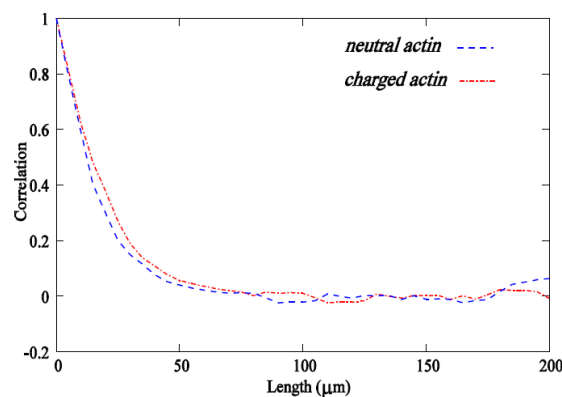
شکل ۶. چگونگی تغییر طول ایستایی DNA بر حسب بار واحد طول. منحنی یک تابع درجه دو است که بر نقاط نمودار برازش یافته است.



شکل ۳. محاسبه طول ایستایی DNA. برازش تابع نمایی بر نقاطی از نمودار همبستگی DNA که مقدار غیر صفر دارند. مقدار شیب خط عکس طول ایستایی را نشان می دهد.



شکل ۷. چگونگی تغییر طول ایستایی اکتین بر حسب بار واحد طول. منحنی یک تابع درجه دو است که بر نقاط نمودار برازش یافته است.



شکل ۴. تابع همبستگی برای اکتین در دو حالت خنثی و باردار.

برای DNA که طول ایستایی کوچک‌تری دارد غلظت نمک تغییرات محسوسی در طول ایستایی ایجاد می‌کند و سهم  $L_{p,e}$  را کوچک‌تر خواهد کرد. برای غلظت نمک زیاد و طول دبای کوچک، تأثیر بار الکتریکی در طول ایستایی مقدار کوچکی خواهد شد و انتظار داریم اعداد نزدیک به حالت اجرای بدون بار و برهمکنش الکتروستاتیک به دست آید.

با اضافه کردن پتانسیل دبای-هاکل، زمان اجرای شبیه‌سازی به صورت چشم‌گیری افزایش می‌یابد، ما برنامه را برای سه غلظت نمک متفاوت اجرا کردیم. نتایج حاصل در جدول ۱ آورده شده است.

در حالت اول که غلظت نمک  $0.001$  مولار است طول ایستایی نزدیک به حالت تأثیر پتانسیل کولن به دست آمده است و اثر پوششی ضعیف بوده است، ولی در حالت سوم که غلظت نمک را بسیار زیاد کرده‌ایم تقریباً اثر نیروی الکتروستاتیکی توسط یون‌های محیط پوشش داده شده و طول ایستایی نزدیک به حالت بدون بار به دست آمده است.

#### ۷. نتیجه‌گیری

با تحلیل نتایج به دست آمده می‌توانیم بگوییم که مدل زنجیره گوسی (جرم و فنر) ارائه شده با حضور بار الکتریکی می‌تواند فیزیک مسئله را با جزئیات قابل قبولی شبیه‌سازی کند و آمادگی لازم را برای بررسی مسائل پیچیده‌تر دارد.

وجود بار، نتایج به دست آمده در شبیه‌سازی طول ایستایی DNA و اکتین را به مقدار واقعی آن نزدیک‌تر می‌کند و طول ایستایی رشته را افزایش می‌دهد. برای DNA و اکتین این افزایش تقریباً بیست درصد طول ایستایی اولیه است. همچنین رابطه طول ایستایی با بار واحد طول به صورت تابع درجه دو بوده و با نتایج تحلیلی در تطابق است.

در محیط الکتروولیت، میزان تأثیر بار روی طول ایستایی پلیمر کمتر می‌شود و اگر غلظت نمک افزایش یابد طول ایستایی کمتر شده و در حالت‌های نزدیک به اشباع تقریباً کل نیروی الکتروستاتیک میان مونومرها در محیط الکتروولیت میرا می‌شود. با در نظر گرفتن این که استفاده از برهمکنش‌های الکتروستاتیک زمان اجرای شبیه‌سازی را برای تعداد مونومرهای ثابت حدود

همانگونه که نمودار نشان می‌دهد بارگذاری اکتین نیز باعث سخت شدن رشته اکتین می‌شود. مقدار طول ایستایی در حالت خنثی برابر  $15/38 \mu m$  و در حالت باردار برابر  $18/18 \mu m$  است.

حال می‌توانیم مقدار اضافه شده به طول ایستایی در بارگذاری‌های متفاوت را با نتایج تحلیلی اودایک [۵] تطبیق دهیم.

مقدار خطا در نمودارهای آورده شده برابر طول یک مونومر است. به طور مثال برای اکتین  $\Delta L_p = 200 nm$  است.

#### ۵. رابطه طول ایستایی با بار الکتریکی

نتایج اجرای شبیه‌سازی و محاسبه طول ایستایی به ازای مقدار بارهای مختلف در طول رشته پلیمری DNA و اکتین در دو شکل ۶ و شکل ۷ آورده شده است.

با برازش یک تابع درجه دو بر نقاط نمودار می‌توان نتیجه گرفت که تغییرات طول ایستایی پلیمر بر اثر اضافه کردن بار، تابعی درجه دو از بار واحد طول پلیمر است.

$$L_{p,e} \propto e^2, \quad (7)$$

که با روابط تحلیلی به دست آمده توسط ادایک تطابق دارد.

#### ۶. تأثیر وجود نمک و میزان غلظت آن بر طول

##### ایستایی پلیمر باردار

وجود نمک با ایجاد اثر پوششی سبب کاهش برد و قدرت نیروی الکتروستاتیک می‌شود. در محیط سلول و دمای  $300 K$ ، غلظت یونی حدود (مولار)  $I = 0.001 M$  است که با استفاده

$$\text{از رابطه } \lambda_D (nm) = \frac{0.304}{\sqrt{I}} [15] \text{ طول دبای متناظر } 9/6 nm$$

به دست می‌آید. اگر غلظت نمک را صد برابر کنیم طول دبای برابر  $0/96 nm$  خواهد شد. با توجه به این که طول مونومرهای فرض شده در اکتین حدود  $200 nm$  است و طول دبای در حالت غلظت نمک کم حدود  $10 nm$  است، می‌توان گفت نیروی الکتروستاتیک در محیط نمکی در سلول برای رشته اکتینی پوشش داده می‌شود و عملاً در حضور نمک حضور بار در طول ایستایی تأثیری ندارد.

۵ تا ۸ برابر افزایش می دهد، می توانیم ابتدا شبیه سازی های مشابه این کار را در حالت بدون برهمکنش الکتروستاتیک انجام دهیم، سپس با استفاده از نتایج این تحقیق و تفاوت به دست آمده در طول ایستایی میان حالت های پلیمر بدون بار با پلیمر باردار در محیط نمکی، خواص مکانیکی را بعد از شبیه سازی محاسبه کنیم.

## مراجع

برای بهتر شدن و واقعی تر شدن شبیه سازی با توجه به این که DNA و اکتین هر دو پیچش ذاتی [۱۶] دارند می توانیم در کارهای بعدی برای واقعی تر شدن مدل یک پتانسیل پیچشی را در طول زنجیره پلیمری تعریف کنیم.

1. P C Nelson, "Biological Physics", W H Freeman and Co. (2020).
2. K K Sadasivuni, et al., *polymer composites* **41**, 20 (2019) 32.
3. J Howard, "Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton", Sinauer Associates, Sunderland, MA, (2001).
4. C P Brangwynne, et al, *J.Cell Biol.* **173**, 5 (2006) 733.
5. T Odijk, *J Polym. Sci. [A1]* **15** (1977) 477.
6. J Skolnick and M Fixman, *Macromolecules* **10** (1977) 944.
7. J L Barrat and J-F Joanny, "Polymeric Systems, Advances in Chemical Physics", Vol. 94, edited by I Prigogine and S A Rice, John Wiley, New York (1996).
8. M Emanuel, et al., *Phys. Rev. E* **76** (2007) 061907.
9. H Limbach, et al., *Comput. Phys. Commun.* **174**, 9 (2006) 704.
10. T Soddemann, et al., *Phys. Rev. E* **68** (2003) 046702.
11. K Ghamari and A Najafi, *Mod. Phys. Lett. B* **25**, 28 (2011) 2203.
12. P M Chaikin and T C Lubensky, "Principles of Condensed Matter Physics", Cambridge University Press, Cambridge (2005).
13. M Gebala, et al, *eLife*. **8** (2019) e44993.
14. F Gittes, et al., *J.Cell Biol.* **120** (1993) 923.
15. J. N Israelachvili, "Intermolecular and Surface Forces", Academic Press. (1985).
16. A A Kornyshev, D J Lee, S Leikin, and A Wynveen, *Rev. Mod. Phys.* **579** (2007) 943.