

DNA 在熵受限管道中穿越过程的计算机模拟*

谢永军¹⁾ 石勤伟²⁾ 王晓平^{2 B)} 朱平平¹⁾ 杨海洋¹⁾ 张兴元^{1)†}

¹⁾ 中国科学技术大学高分子科学与工程系, 合肥 230026)

²⁾ 中国科学技术大学理化中心, 合肥 230026)

³⁾ 中国科学技术大学物理系, 合肥 230026)

(2003 年 8 月 4 日收到, 2003 年 12 月 12 日收到修改稿)

利用 Metropolis Monte-Carlo 动力学方法结合键长涨落算法, 模拟了单链 DNA 分子在电场作用下穿越熵受限管道的动力学过程. 结果表明, DNA 分子穿越管道时将经历无规迁移、受限迁移及快速迁移等几个显著不同的阶段. 平均迁移率随外场增加而增大并最终达到饱和值 μ_0 , 受限时间的对数与所加场强的倒数之间基本满足线性关系. 模拟结果不仅与文献所给的实验结果基本一致, 而且还可以提供实验不能直接观察到的 DNA 分子较为详细的穿越过程.

关键词: Metropolis 动力学, 键长涨落算法, 熵受限

PACC: 8715H, 3620C, 8220W

1. 引 言

近年来, 单个高分子链穿越纳米小孔或者纳米管道时的动力学行为引起了人们的广泛关注^[1-7]. 理论分析和实验结果表明, 单链高分子尺寸与其所在空间的尺寸相当时, 熵受限 (entropic trapping) 效应将会变得非常显著, 高分子将因此表现出一系列新的物理行为. 由于在处理单链高分子体积排斥效应时遇到了极大困难, 目前的解析理论主要被用来分析无体积排斥效应时单个高分子链 (高斯链) 的动力学行为, 如单个高斯链在无驱动力情况下自发穿越纳米小孔的行为^[2-4]. 在外场 (流场或电场) 存在的情况下, 解析理论已经能够给出高斯链在受限空间中动力学行为的解析表达式^[5, 6]. 在实验方面, 人们利用各种技术制造了具有纳米尺度的管道、小孔或者障碍物, 进而研究单链高分子在受限空间中的运动规律^[1, 7]. 不过, 由于实验条件的限制, 高分子链在受限空间中构象的调整以及链运动的详细特征无法直接观测到, 一些非常重要的物理量也只能通过间接方法得到. 计算机模拟却可用来弥补解析理论与实验中的上述不足.

本文将 Metropolis 动力学方法与键长涨落算法

(BFM) 相结合, 对 DNA 长链在电场作用下进入并且穿越纳米管道的过程进行了细致的 Metropolis 动力学模拟. 为了更加真实地描述 DNA 分子链的运动规律, 在模拟中采用自回避行走 (self-avoiding walk) 的方法来处理体积排斥效应. 结果显示, 模拟得到的高分子迁移率、高分子受限时间与外场关系等计算结果不仅与 Han 等的实验结果^[1] 基本一致, 而且还可以给出 DNA 分子穿越管道时的详细过程, 对研究 DNA 分子穿越管道时的动力学行为、正确理解和解释 Han 等实验结果具有重要的指导意义.

2. 模型和算法

随着计算机技术的发展, 分子动力学模拟得到了广泛的应用^[8, 9]. 本文采用 Metropolis 动力学与 BFM 算法相结合, 侧重研究了单链 DNA 分子在电场作用下穿越纳米管道的运动特征. BFM 算法是由 Camesin 和 Kremer^[10] 首先提出的. 大量研究表明, BFM 算法结合其他动力学方法可有效地研究单链高分子的动力学过程^[11-13]. 由于 BFM 可同时满足对键长及体积排斥的要求, 所以能很好地模拟自回避行走链.

研究对象如图 1 所示. DNA 长链分子预置在较

* 国家自然科学基金 (批准号 20073041) 资助的课题.

† 通讯联系人. E-mail: zxy@ustc.edu.cn

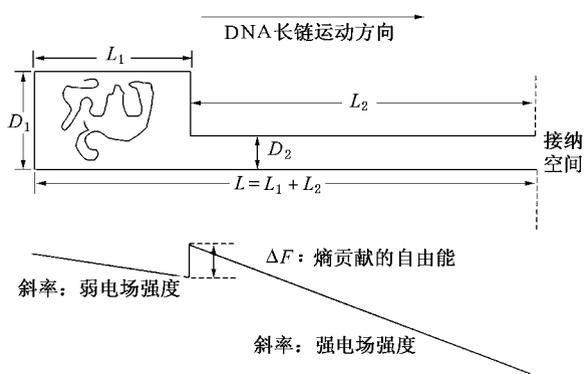


图 1 模型的简单示意图及电场分布

宽的容器中(图 1 左边),容器直径 D_1 与长链的回转半径 R_0 相当,而管道直径 D_2 则远远小于链的回转半径,外电场方向与管道方向平行.容器长度为 L_1 ,管道长度为 L_2 ,对应的电场强度分别为 E_1 和 E_2 .

计算中,DNA 长链中的一个链单元被随机抽取,并尝试向任意一个相邻位置进行一次跳跃.如果链单元新的位置满足体积排斥条件,同时新的键矢量仍属于被许可的范围,那么新的构象被接受的概率为

$$p = \begin{cases} \exp(-\Delta u/k_B T), & \Delta u > 0, \\ 1, & \Delta u \leq 0. \end{cases} \quad (1)$$

(1)式中 Δu 为 DNA 前后两个构象的能量差, k_B 为 Boltzmann 常数, T 为绝对温度.DNA 长链的能量可以用如下表达式表示^[14]:

$$U = U_{\text{bend}} + U_{\text{electric}}, \quad (2)$$

其中

$$U_{\text{bend}} = \sum_{i=1}^{N-2} e(1 - \cos\theta_i) \quad (3)$$

为长链的弯曲能, e 为刚性系数, θ_i 为弯曲角^[9-11].而

$$U_{\text{electric}} = \sum_{i=1}^N q_i V_i \quad (4)$$

为电场能, q_i 为各个链单元所带电荷数, V_i 为各链单元所处电场的电压,

$$V_i = \begin{cases} E_1 \cdot l, & l \leq L_1, \\ E_1 \cdot L_1 + E_2 \cdot (l - L_1), & l > L_1. \end{cases} \quad (5)$$

因为研究的是单个 DNA 链分子,所以试探跳跃的次数等于链单元数目时定义为一个 Monte-Carlo 步(MCS).本文假设 DNA 分子具有 100 个链单元,且选取 $D_1 = 60$, $D_2 = 7$ 和 $e = 0.2$.计算中保持 L_1/L_2

和 E_1/E_2 的比值皆为 0.1.因为模型中的一个链单元所代表的不是一个核苷酸,而是由数个核苷酸所组成的一段链段,其所带电荷应数倍于单位电荷,因此对应的电场强度为 10^6 V/m.为了计算方便,链单元所带电荷以及热能 $k_B T$ 都设为 1.为了与 Han 等实验^[1]中的电场强度范围一致,计算中 E_1 从 0.002 开始逐渐增加,而平均场强则对应从 0.0184 开始.为保证数据的准确性,对每组参数至少重复计算 50 次后取平均值.

3. 结果及讨论

图 2 为分子穿越管道过程中其质心位移随时间的变化关系.由图 2 可见,链的运动可分为几个过程.开始时,DNA 长链在弱电场作用下,在平行管径方向以较慢的速度运动,这时在垂直管径方向上,由于没有驱动力,分子呈无规运动.当长链接近纳米管道入口时,部分链单元将有机会进入管道,长链随即调整自己的构象以便能进入管道.因此,从垂直管道方向上的位移-时间曲线可以看出,链单元在向入口方向移动,长链不断调整构象以越过自由能壁垒(见图 1),这时就进入了熵受限穿越阶段.若部分 DNA 长链越过自由能壁垒进入强电场中,预期的迁移速度应大幅提高,与长链在强场中的速度一致.不过模拟中发现,即使在链单元的质心进入管道后,它的移动速度提高的幅度仍然不大,因此,这时 DNA 长链没有越过自由能壁垒,仍应属于熵受限阶段.只有当全部链单元都进入纳米管道后,DNA 长链的运动速度才变得很快,直至最终钻出纳米管道.因此,将熵受限的时间定义为从第一个链单元开始进入管道直到全部链单元都进入管道所需要的时间.

为了得到分子的熵受限时间,在模拟中记录了如图 2 所示的几个特殊时间,即 DNA 的一个链单元刚进入纳米管道的时刻 t_1 ,长链质心进入时间 t_2 ,链单元全部进入时间 t_3 ,长链质心穿出纳米管道时间 t_4 以及全部链单元穿出管道时间 t_5 .根据上面分析, $t_3 - t_1$ 即为分子迁移中的熵受限时间.

当 DNA 的部分链单元钻出管道时,由于大部分链单元仍处在管道内,因此,平行管道方向仍然保持较大的速度,直到质心钻出管道,速度开始下降(见图 2 的 $t_4 - t_5$ 段).

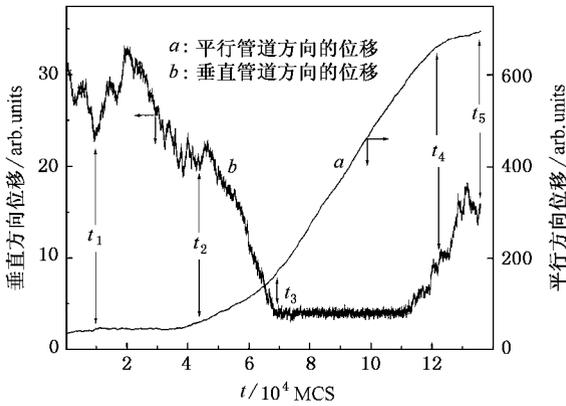


图2 质心位移随时间的变化关系 设定的条件为 $E_1 = 0.01$, $E_2 = 0.1$, $L_1 = 60$, $L_2 = 600$

选定质心穿越管道时间 t_4 作为运动结束的时间, 这样每次计算中质心在平行管道方向的位移 s 都是一样的, 分子的迁移率可利用下式计算:

$$\mu = \frac{s}{t_4 \cdot E_{av}} \quad (6)$$

式中 $E_{av} = \frac{E_1 \cdot L_1 + E_2 \cdot L_2}{L_1 + L_2}$ 为平均电场强度.

图3为计算得到的DNA长链分子的迁移率随外加电场的变化关系. 从图3可以看出, 有一临界电场强度 E_c 存在. 当场强小于 E_c 时, DNA长链需要相当长的时间才能进入管道. 当外加电场大于 E_c 时, 迁移率先是随外加电场的增强而逐渐增大, 当场强增大到一定数值时(0.06), 迁移率不再随场强增强而增大, 而是达到一饱和值 μ_0 , 这与Han的实验结果^[1]一致. 对此可做这样的解释: 当DNA长链尚未进入管道时, 容器空间大, 长链可以在其中自由舒

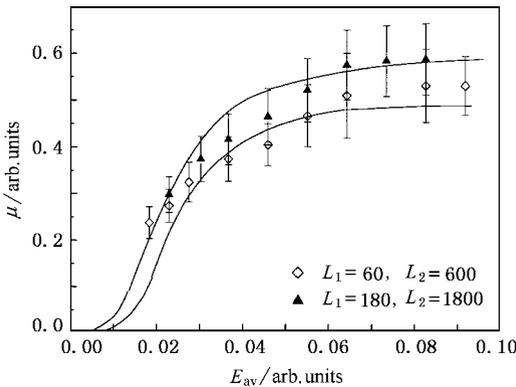


图3 迁移率随外加电场的变化关系($E_{av} = (E_1 L_1 + E_2 L_2) / (L_1 + L_2)$)

展, 构象熵很大, 进入管道后, 由于纳米管道的直径远远小于DNA长链的回转半径, 长链运动受到很大限制, 在纳米管道中只能伸展, 或者是形成一串链滴^[15]. 构象熵变得很小, 所以长链进入纳米管道的过程是熵减小的过程, 对自由能的贡献为正. 当进入纳米管道的分子长度占DNA长链的比例为 x 时, 熵对自由能的贡献正比于 $xk_B T$. 另一方面, 电场对自由能的贡献近似正比于 $x^2 \Delta E$. 所以, DNA长链在进入纳米管道过程中的自由能壁垒 $\Delta F \approx (xk_B T - x^2 \Delta E)$, 其中 $\Delta E = E_2 - E_1$. DNA分子越过熵受限阶段的活化能壁垒, 即自由能壁垒的最大值 $\Delta F_{max} \propto 1/\Delta E$. 由此可见, 当外加电场很小时, 自由能壁垒很大, 熵受限时间相当大, DNA长链进入纳米管道就比较困难, 平均迁移率非常小; 当外电场很强时, 自由能壁垒的顶点 ΔF_{max} 非常小, 熵受限时间也接近于零, DNA长链很容易进入纳米管道, 对应的平均迁移率就变得非常大. 当电场适中时, 熵受限时间 τ 近似正比于 Boltzmann 因子 $\exp(\Delta F_{max}/k_B T)^{11}$, 即

$$\tau = \tau_0 \exp(\Delta F_{max}/k_B T) = \tau_0 \exp(\alpha/\Delta E k_B T) \quad (7)$$

式中 α 为常数. 从(7)式可以看出, 熵受限时间的对数值与场强差值的倒数之间应该满足线性关系, 直线的斜率应为 $\alpha/k_B T$. 如图4所示, 模拟计算结果完全证实了这一点.

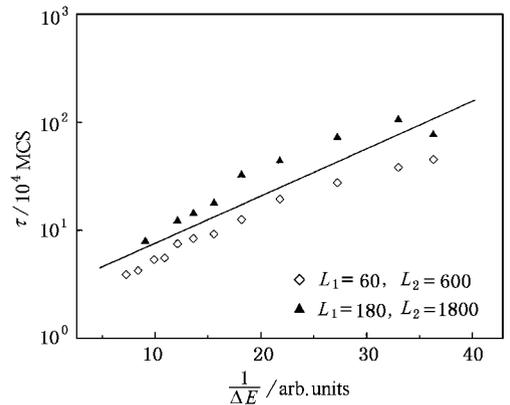


图4 熵受限时间随外加电场的变化关系($\Delta E = E_2 - E_1$)

对图4加以分析, 我们可知道平均迁移率出现饱和值的原因. 假定外电场足够大时对应的迁移率定义为饱和迁移率 μ_0 (此时熵受限时间 τ 为零), 分子穿越管道的时间为

$$t_{travel} = s/\mu_0 E \quad (8)$$

若在其他场强下熵受限时间为 τ , 平均迁移率为 μ ,

则分子的整个穿越时间为

$$t = t_{\text{travel}} + \tau = s/\mu E. \quad (9)$$

联立(7)–(9)式可以得到

$$\mu = \frac{\mu_0}{1 + \tau/t_{\text{travel}}} = \frac{\mu_0}{1 + \frac{\mu_0 \tau_0}{s} E \exp(\alpha/Ek_B T)}. \quad (10)$$

从图 4 计算得到的 $\alpha/k_B T$ 值为 0.0087, 即 $\alpha/k_B T$ 的值实际上是非常小的. 此时, 迁移率会先随着电场的增强而增大, 直到电场达到一定强度后迁移率达到饱和值 μ_0 . 如果 $\alpha/k_B T$ 值较大, 则迁移率将先随着外加场强的增强而增大, 达到最大值后又会随着场强的增大而减小. 从(10)式还可以知道, 在链长和外加电场都相同的情况下, DNA 分子在长管道 (s 值较大) 中的迁移率比在短管道中略大, 这与模拟计算的结果 (图 3) 以及 Han 等的实验结果是基本一致的.

4. 结 论

本文利用 Metropolis Monte-Carlo 动力学和 BFM 模拟单链 DNA 分子在外电场作用下进入管道时细微的运动过程. 可以发现, DNA 分子穿越管道时顺序经历无规迁移、受限迁移及快速迁移等几个显著不同的阶段. 当外加电场适当时, 单链 DNA 分子熵受限效应将会变得非常明显, 只有当 DNA 分子所有的链单元进入管道后, DNA 分子才结束熵受限阶段, 从而使 DNA 分子的迁移速率显著增加. 模拟还发现, DNA 分子的平均迁移率随外场增强而增大并最终达到饱和值, 其受限时间的对数值与所加场强的倒数之间呈线性关系. 以上的模拟结果不但和 Han 等报道的实验结果基本一致, 而且还为 DNA 分子穿越纳米管道提供了较为详细的动力学过程.

- [1] Han J, Turner S W, Craighead H G 1999 *Phys. Rev. Lett.* **83** 1688
 [2] Muthukumar M 2003 *J. Chem. Phys.* **118** 5174
 [3] Muthukumar M 2001 *Phys. Rev. Lett.* **86** 3188
 [4] Sung W, Park P J 1996 *Phys. Rev. Lett.* **77** 783
 [5] Henrickson S E, Misakian M, Robertson B et al 2000 *Phys. Rev. Lett.* **85** 3057
 [6] Ambjornsson T, Apell S P, Konkoli Z 2002 *J. Chem. Phys.* **117** 4063
 [7] Turner S W P, Cabodi M, Craighead H G 2002 *Phys. Rev. Lett.* **88** 128103
 [8] Li Y L, Luo C L 2002 *Acta Phys. Sin.* **51** 2589 (in Chinese) [李延龄、罗成林 2002 物理学报 **51** 2589]

- [9] Zhang X R, Shen Z G, Chen J F et al 2003 *Acta Phys. Sin.* **52** 163 (in Chinese) [张现仁、沈志刚、陈建峰等 2003 物理学报 **52** 163]
 [10] Camesin I, Kremer K 1988 *Macromolecules* **21** 2819
 [11] Chen C M, Higgs P G 1998 *J. Chem. Phys.* **108** 4305
 [12] Gerroff I, Milchev A, Binder K et al 1993 *J. Chem. Phys.* **98** 6526
 [13] Deutsch H P, Binder K 1991 *J. Chem. Phys.* **94** 2294
 [14] Chen C M, Peng E H 2003 *Appl. Phys. Lett.* **82** 1308
 [15] DeGennes P G 1979 *Scaling Concepts in Polymer Physics* (New York :Cornell University Press) p47

Simulation of translocation of long DNA chain through an entropic trapping channel^{*}

Xie Yong-Jun¹⁾ Shi Qin-Wei²⁾ Wang Xiao-Ping^{2)B)}
Zhu Ping-Ping¹⁾ Yang Hai-Yang¹⁾ Zhang Xing-Yuan¹⁾

¹⁾Department of Polymer Science and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

²⁾Structure Research Laboratory, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

³⁾Department of Physics, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

(Received 4 August 2003 ; revised manuscript received 12 December 2003)

Abstract

Metropolis molecular dynamics simulation combined with bond-fluctuation method was employed to study the dynamic process of single DNA chain through an entropic trapping channel driven by an electric field. It was found that the single DNA chain experienced the processes such as random transfer, entropic trapping and fast transfer etc. The mobility of DNA increased with the increase of electric field and reached the conformation-independent mobility μ_0 at a high electric field. In particular, a clear linear relationship between $\ln\tau$ and $1/E_{av}$ (the reciprocal of electric field) could be seen. The simulation result was in agreement with the experimental result presented by Han *et al* qualitatively. In addition, the simulation provided a detailed dynamic process of the single DNA chain driven through an entropic trapping channel, which could not be observed in the experiment.

Keywords : Metropolis dynamics, bond-fluctuation method, entropic trapping

PACC : 8715H, 3620C, 8220W

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 20073041).