

非均匀外力对粗粒化DNA穿孔行为影响的模拟研究

马姗 马军 杨光参

Simulation of translocating pore of DNA in non-uniform force by coarse-grained model

Ma Shan Ma Jun Yang Guang-Can

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 65, 148701 (2016) DOI: 10.7498/aps.65.148701

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.148701>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2016/V65/I14>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

纳米摩擦中极性有机分子超薄膜的结构、对称性及能量机理

[Relations between the structure, symmetry and the energy mechanism of the polar-organic molecule ultra-films during the tribology](#)

物理学报.2013, 62(15): 158701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.62.158701>

有机分子超薄膜的结构对摩擦的影响

[The influence of the structure of the organic ultra-film on friction](#)

物理学报.2012, 61(2): 028701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.61.028701>

非均匀外力对粗粒化DNA穿孔行为影响的模拟研究*

马姗 马军 杨光参†

(温州大学物理与电子信息学院, 温州 325035)

(2016年3月8日收到; 2016年4月7日收到修改稿)

通过建立DNA高分子的粗粒化模型, 采用分子动力学方法模拟其穿孔行为, 研究了不同的孔内非均匀外力对DNA高分子穿孔的影响. 外力及高分子链内部势能在分子水平下对单体的综合作用很复杂, 某些条件穿孔过程会产生后面粒子超过前面粒子而使高分子链堵塞在孔内的情况. 研究还发现, 穿孔行为是否成功与孔口力的大小有关, 在成功穿孔的情况下, 非均匀外力相比于恒力情况穿孔时间至少减少了1/2. 这些结果对理解DNA复杂的穿孔机理提供了新的视角.

关键词: 非均匀力场, 分子动力学模拟, DNA粗粒化, 孔内堵塞

PACS: 87.14.gk, 87.10.Tf

DOI: 10.7498/aps.65.148701

1 引言

在生命活动的整个过程中, 高分子的穿孔行为普遍存在, 这种行为对维持生命活动具有重要作用, 比如DNA(deoxyribonucleic acid)转录的RNA(ribonucleic acid)穿过细胞核核膜的过程、病毒侵袭细胞、细胞吸收营养物质时蛋白质穿过细胞膜的过程等. DNA的迁移穿孔行为, 在研究DNA测序、基因治疗、病毒感染机理等生物技术上具有重要的科研价值, 所以很多的科研工作者都对这种行为非常重视. 文献[1—3]在20世纪90年代就提出了让DNA穿过纳米孔来测序的设想. Sung等[4]模拟研究了高斯型高分子链穿过纳米孔的机理. Luo等[5,6]模拟了在外场力作用下不同序列DNA穿过纳米孔的行为. 实验方面, Chen等[7]在研究DNA穿过扭曲型的纳米孔时发现, DNA与纳米孔间相互作用更接近锯齿型, 孔长加长, 孔的扭曲都加大了DNA穿孔的摩擦力, 延长了DNA穿孔时间. Storm等[8]在研究双链DNA穿过固态

的氧化硅纳米孔时, 发现穿孔时间与链长成幂次关系, 这一结果与DNA穿过蛋白质孔时, 穿孔时间与链长成正比关系明显不同. Venkatesan等[9]在用DNA穿孔实验做DNA检测及DNA测序的研究中发现, 相比SiO₂和Si₃N₄等传统固态纳米孔, Al₂O₃固态纳米孔在DNA检测方面, 灵敏度更高, 分辨能力更强. Stoddart等[10]在DNA穿孔实验中, 通过在alpha螺旋孔中修饰固定的DNA碱基以延缓DNA穿孔, 延长观察时间. 本文采用分子动力学方法[11,12], 模拟研究在非均匀孔内外力下, 粗粒化DNA高分子的穿孔行为.

2 DNA结构与粗粒化方法

DNA也叫脱氧核糖核酸链, 是由脱氧核糖核酸聚成的高分子. 核酸由磷酸基、糖基和碱基组成, 糖基和磷酸基通过酯链相连而构成DNA的链骨架. 在DNA的组成结构中, 每个糖分子会与四种碱基中的其中一种相连接, 这些碱基会沿着DNA长链形成一定的序列. 双链DNA由两条单链构成,

* 国家自然科学基金(批准号: 11274245, 11574243)和国家自然科学基金青年科学基金(批准号: 11304232)资助的课题.

† 通信作者. E-mail: yanggc@wzu.edu.cn

它们以互补配对的形式生成双链. DNA 的结构极其复杂, 为能更全面的研究 DNA 分子的总体行为, 模型的简化即粗粒化是重要的方法之一.

DNA 粗粒化方法是: 用一个单体替代一对核苷酸, 并假设各单体的质量及相关力学性质相同^[13]. DNA 在穿孔过程中通常呈舒展状态, 而非凝聚状态, 故 DNA 各部分之间静电相互作用较弱, 对穿孔过程基本可以忽略. 所以在本模拟中没有包括长程静电相互作用.

3 动力学模型

动力学体系模型如图 1 所示. 体系简化为 DNA 高分子链穿过无限大平板上的一个纳米孔, 沿纳米孔有非线性力作用于 DNA 高分子链的单体上.

图 1 中, 无限大平板上有一个直径为 D 、长度为 L 的孔道, 同时考虑平板两侧不同的力场环境分布, 其中 $f_1 = 0.5$, $f_2 = 0.1$ 为模拟系统中沿孔向 (x 方向) 起辅助作用的力, 其相比于 F 小很多. 我们模拟了平板两侧不同的环境对 DNA 高分子链的不同作用. 高分子链内部的总势能为

$$V_{\text{total}} = V_{\text{bond}} + V_{\text{angle}} + V_{\text{ex}} \quad (1)$$

单体间的键势能

$$V_{\text{bond}}(r_i) = k_{b1}(r_i - r_i^0)^2 + k_{b2}(r_i - r_i^0)^4 \quad (2)$$

其中, $k_{b1} = \varepsilon$, $k_{b2} = 100\varepsilon$, r_i^0 表示平衡态第 i 个键的键长.

键角势能

$$V_{\text{angle}}(\theta_i) = k_{\alpha}(\theta_i - \theta_i^0)^2 \quad (3)$$

其中, $k_{\alpha} = 400\varepsilon$, $\theta_i^0 = 110^\circ$ 表示平衡态第 i 个键角的大小.

排斥相互作用

$$V_{\text{ex}} = \sum_{i \neq j} \begin{cases} 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma_0}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_0}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \varepsilon, & r_{ij} < d_{\text{cut}}, \\ 0, & r_{ij} \geq d_{\text{cut}}, \end{cases} \quad (4)$$

其中, $d_{\text{cut}} = 2^{1/6}\sigma_0$ 表示截断半径.

单体与平板间的势能用 Lennard-Jones 势^[14]表示:

$$U_{\text{排斥}} = U_{\text{LJ}} = \varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]. \quad (5)$$

由 Langevin 动力学方法

$$m\ddot{r}_i = -\nabla V_{\text{total}} + F_{\text{ext}} - \xi v_i + F_i^R + \nabla U_{\text{排斥}}. \quad (6)$$

式中, 单体的质量为 m , 单体与溶剂间摩擦系数为 ξ , 第 i 个单体的速度为 v_i , F_i^R 为随机力 (符合波动耗散理论)^[15], 得到

$$\langle F_i(t) \cdot F_j(t') \rangle = 6k_{\text{B}}T\delta_{ij}\delta(t-t'). \quad (7)$$

模拟过程采用无量纲单位, ε 表示能量单位、 σ 为长度单位, m 为质量单位, 对应的时间单位为 $t = (m\sigma^2/\varepsilon)^{1/2}$, 力单位为 ε/σ , $k_{\text{B}}T = 1.2\varepsilon$, $\xi = 0.7$.

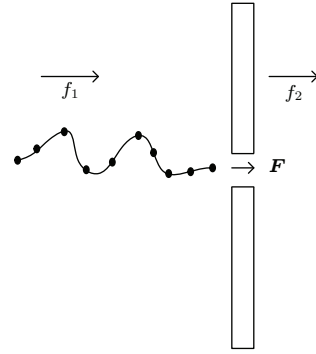


图 1 粗粒化 DNA 高分子链穿孔示意图 $f_1 = 0.5$, $f_2 = 0.1$ 模拟了平板两侧不同的力场环境, F 为孔道内非均匀外力

Fig. 1. A model of the coarse-grained DNA polymer through a nanopore. f_1 and f_2 represent different force field in the plate both sides. F represents the driving force in the nanopore.

4 结果与讨论

本文模拟了 5 种沿孔向非均匀外力 (线性递增、线性递减、V 形、倒 V 形、周期性) 对穿孔过程的影响. 模拟的过程对非均匀外力与均匀外力情况作了对比, 分别跟踪了各种情况下首单体、尾单体的位置与时间关系.

模拟参数, 孔长 $L = 10$, 孔径 $D = 2.5$, 高分子单体数 $N = 20$, 模型中孔的起始位置为 $x = -2.0$. 设想非均匀力 F 的分布情况如图 2 所示 (单体在通过孔时, 每种外力 F 对单体做功相同); F 数学表达式如下:

$$F_1 = 10, \quad F_2 = 2(x + 2),$$

$$F_3 = -2(x + 2) + 20,$$

$$F_4 = \begin{cases} -4(x + 2) + 20, & x < 3, \\ 4(x - 3), & x \geq 3, \end{cases}$$

$$F_5 = \begin{cases} 4(x+2), & x < 3, \\ -4(x-3) + 20, & x \geq 3, \end{cases}$$

$$F_6 = \begin{cases} 10(1 - (-1)^{[x]}), & x < 0, \\ 10(1 - (-1)^{[x]+1}), & x \geq 0, \end{cases}$$

式中, x 表示孔的 x 向坐标, x 向是仿真模拟中的穿孔方向, $[x]$ 是取整函数, 表示不超过实数 x 的最大整数.

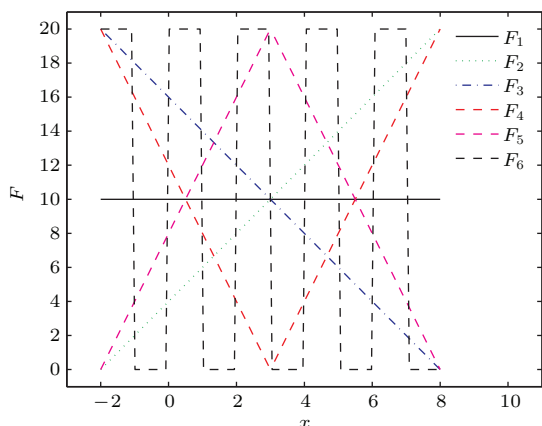


图2 (网刊彩色) 非均匀力 F 类型 (设想 F 沿孔向分布情况)

Fig. 2. (color online) Five types of non-uniform force field F (the ideal condition).

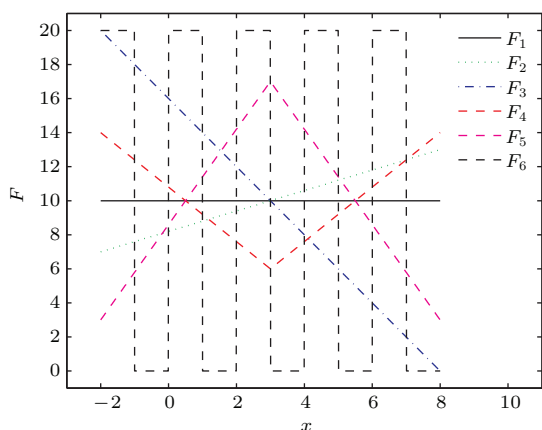


图3 (网刊彩色) 非均匀力 F 类型 (穿孔成功时实际 F 沿孔分布情况)

Fig. 3. (color online) Five types of non-uniform force field F (the real situation).

实际成功穿孔的非均匀力 F 分布如图3所示. F 数学表达式如下:

$$F_1 = 10, \quad F_2 = \frac{3}{5}(x+2) + 7,$$

$$F_3 = -2(x+2) + 20,$$

$$F_4 = \begin{cases} -\frac{8}{5}(x+2) + 14, & x < 3, \\ \frac{8}{5}(x-3) + 6, & x \geq 3, \end{cases}$$

$$F_5 = \begin{cases} \frac{14}{5}(x+2) + 3, & x < 3, \\ -\frac{14}{5}(x-3) + 17, & x \geq 3, \end{cases}$$

$$F_6 = \begin{cases} 10(1 - (-1)^{[x]}), & x < 0, \\ 10(1 - (-1)^{[x]+1}), & x \geq 0, \end{cases}$$

式中, x 表示孔的 x 向坐标, $[x]$ 是取整函数, 表示不超过实数 x 的最大整数.

比较可知, 实际成功穿孔时, 对纳米孔孔口力的大小必须大于0, 且对不同类型非均匀力, 孔口力的大小最小值不尽相同.

图4—图8中, 单体位置与时间关系曲线的斜率可近似为单体的速度. 从图2、图3两种情况的非均匀力 F 分布情况可看出, 在设想的非均匀外力 F 分布情况下, 对于递增型 F 分布 (F_2) 与倒V形分布 (F_5), 孔起始位置的力过小, 高分子链没能抗拒孔口的势垒而不能成功穿孔, 对于V形 F 分布 (F_4), 孔内 F 最大值与最小值相差过大, 高分子链首单体进入孔后, 加速度下降, 而后进的粒子, 加速度大于前面的粒子, 导致高分子链在孔内堵塞无法成功穿孔.

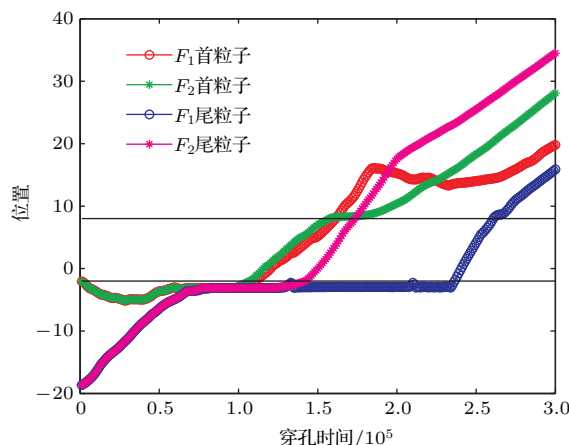


图4 (网刊彩色) 线性递增力 F_2 情况下, 首末单体位置与时间的关系

Fig. 4. (color online) In the condition of linear increasing type of non-uniform force field F_2 , the relationship between the position of the first monomer, the last monomer and time.

对线性递增力 F_2 (图4), 孔口力不能过小, 高分子链穿过孔后, 链的首末发生倒转, 这是因为当

高分子链前端穿过孔后, 没有外力促使其加速运动, 后面单体的拉扯也使得前端单体穿出孔后速度快速减小. 而末端单体在递增的孔内外力下, 出孔速度很大, 最终高分子链在整体穿孔后, 发生了首末倒转情况. 在这种情况下穿孔速度比恒力情况快了一倍左右. 图5给出在线性递减力的作用下, 当一部分粒子穿出孔后, 由于溶液的摩擦作用, 这部分粒子速度快速减弱. 而孔内外力为递减力, 所以后面的单体相对于孔内外力而言受到了一定程度的阻力, 这种外力与阻力最后随着时间趋于平衡, 使得高分子链没能穿过孔. 图6给出在V形外力作

用下, 首单体的运动规律与在恒力状况下相同. 但未单体快速通过孔, 整个穿孔速度比恒力情况下快了两倍左右. V形外力的变化幅度越大, 高分子链的末单体穿孔速度越快, 这样就会产生堵塞现象. 图7中, 在倒V形外力作用下, 可看到首单体的穿孔过程速度有明显由快到慢的变化, 链整体的穿孔速度比恒力情况下快了一倍左右. 图8中可看到, 周期型外力的作用下, 孔内单体速度随周期力场变化的过程, 链整体的穿孔速度比在恒力条件下快了一倍左右.

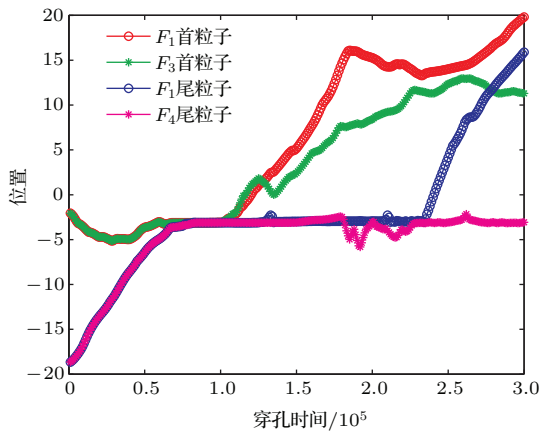


图5 (网刊彩色) 线性递减力 F_3 情况下首末单体位置与时间的关系

Fig. 5. (color online) In the condition of linear decreasing type of non-uniform force field F_3 , the relationship between the position of the first monomer, the last monomer and time.

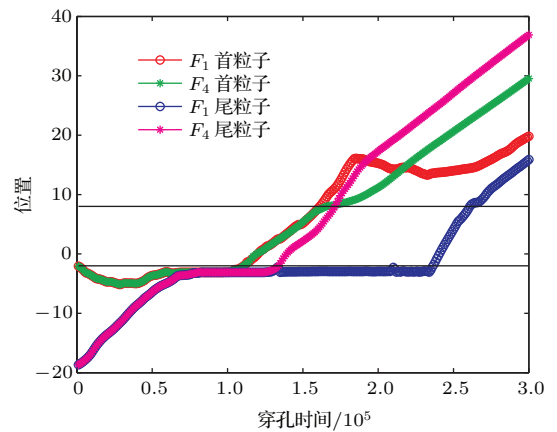


图6 (网刊彩色) V形力 F_4 情况下首末单体位置与时间的关系

Fig. 6. (color online) In the condition of V type of non-uniform force field F_4 , the relationship between the position of the first monomer, the last monomer and time.

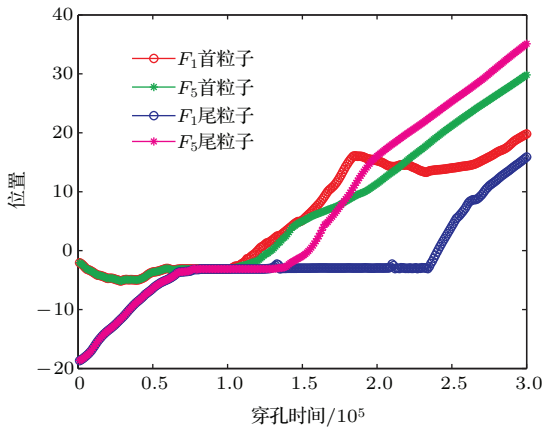


图7 (网刊彩色) 倒V形力 F_5 情况下首末单体位置与时间的关系

Fig. 7. (color online) In the condition of inverted V-shaped of non-uniform force field F_5 , the relationship between the position of the first monomer, the last monomer and time.

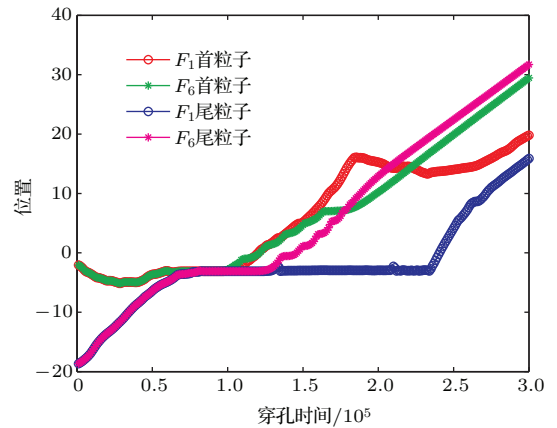


图8 (网刊彩色) 周期性力 F_6 情况下首末单体位置与时间的关系

Fig. 8. (color online) In the condition of periodic type of non-uniform force field F_6 , the relationship between the position of the first monomer, the last monomer and time.

从模拟研究过程可以看出,外力及高分子链内部的势能在分子水平下对单体的综合作用很复杂,在成功穿孔的情况下,孔内外力为恒力的情况穿孔时间最长,而变化的外力都有加速穿孔过程的作用.

5 结 论

本文用分子动力学方法研究了粗粒化DNA在非均匀外力下的穿孔行为.文中研究了5种非均匀孔内拉力(线性递增、线性递减、V形、倒V形、周期性)对粗粒化DNA 高分子穿孔过程的影响.发现孔口力的大小是高分子链能否成功穿孔的关键,孔口附近外力很小时,高分子链均不能成功穿孔.这与Maglia等^[16]通过改变 α -溶血素纳米孔内电荷数来促进单分子DNA 穿孔试验中,成功穿孔过程,孔两端需要最小电压阈值结果相同.对于倒V形力阱,最大力与最小力的差距不能过大,力差过大,会导致高分子链提前在孔内堵塞,而不能成功穿孔.在非均匀孔内作用力下,高分子链穿孔过程会出现如下复杂情况:1)高分子链末端粒子穿孔速度快于首端粒子穿孔速度;2)有高分子链在孔内堆积堵塞的;3)成功穿孔后,高分子链产生倒转.与恒力相比,能成功穿孔的几种非均匀力作用下,穿孔时间至少缩短了1/2.

参考文献

- [1] Kasianowich J J, Brandin E, Branton D, Deamer D W 1996 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93** 13770
- [2] Meller A, Nivon L, Brandin E, Golovchenko J, Branton D 2000 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97** 1079
- [3] Gu L Q, Braha O, Conlan S, Cheley S, Bayley H 1999 *Nature* **398** 686
- [4] Sung W, Park P J 1996 *Phys. Rev. Lett.* **77** 783
- [5] Luo K F, Ollila S T T, Huopaniemi I, Ala-Nissila T, Pomorski P, Karttunen M, Ying S C, Bhattacharya A 2008 *Phys. Rev. E* **78** 050901
- [6] Luo K F, Ala-Nissila T, Ying S C, Bhattacharya A 2008 *Phys. Rev. E* **78** 061911
- [7] Chen Z, Jiang Y B, Dunphy D R, Adams D P, Hodges C, Liu N G, Zhang N, Xomeritakis G, Jin X Z, Aluru N R, Gaik S J, Hillhouse H W, Brinker C J 2010 *Nat. Mater.* **9** 667
- [8] Storm A J, Storm C, Chen J, Zandbergen H, Joanny J F, Dekker C 2005 *Nano Lett.* **5** 1193
- [9] Venkatesan B M, Dorvel B, Yemencioğlu S, Watkins N, Petrov I, Bashir R 2009 *Adv. Mater.* **21** 2771
- [10] Stoddart D, Heron A J, Mikhailova E, Maglia G, Bayley H 2009 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106** 7702
- [11] Chen Z L, Xu W R, Tang L D 2007 *Molecular Simulation Theory and Practice* (Vol. 1) (Beijing: Chemical Industry Press) p67 (in Chinese) [陈正隆, 徐为人, 汤立达 2007 分子模拟的理论与实践 (第1卷) (北京: 化学工业出版社) 第67页]
- [12] 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]
- [13] Knotts IV T A, Rathore N, Schwartz D C, de Pablo J J 2007 *J. Chem. Phys.* **126** 084901
- [14] Forrey C, Muthukumar M 2007 *J. Chem. Phys.* **127** 015102
- [15] Kenward M, Slater G W 2004 *Eur. Phys. J. E* **14** 55
- [16] Maglia G, Restrepo M R, Mikhailova E, Bayley H 2008 *P. Natl. Acad. Sci.* **105** 19720

Simulation of translocating pore of DNA in non-uniform force by coarse-grained model*

Ma Shan Ma Jun Yang Guang-Can[†]

(School of Physics and Electronic Information, Wenzhou University, Wenzhou 325035, China)

(Received 8 March 2016; revised manuscript received 7 April 2016)

Abstract

Translocating pore of biomacromolecules is a common phenomenon in many biological processes, such as DNA transcription, cell infection of virus and transmembrane of proteins. The understanding of translocating pore of DNA is important for studying the DNA sequencing, gene therapy and virus infection. According to the coarse-grained model, we use molecular dynamics simulations to investigate the process of translocating pore of DNA under the actions of different non-uniform forces. In the present study, we consider five kinds of non-uniform forces, i.e., linearly increasing, linearly decreasing, V-type, inverted V-shaped, and periodic type. In the simulations of coarse-grained DNA, we find that the force on the pore opening plays a key role in the process of translocation of polymer. When the force is small, the probability of successful translocation of DNA is low accordingly. In the case of inverted V-shaped potential, the difference between the maximum and minimum force should be in a limited range to a probable translocation of DNA. Out of the range it might lead to clogged pores in the polymer chain. In the action of a non-uniform force, the translocating pore of DNA shows a series of complicated behaviors. For example, the end of a polymer can move faster than its head, resulting in the hole clogging and accumulation of polymers. A reversion can occasionally occur after a successful translocation of polymer. Therefore, non-uniform force leads to various scenarios of translocating pore of polymers.

In summary, due to the complicated interactions between external forces and internal potential of polymer chains, particles can be clogged in the pore since the following particles overtake the leading ones in the chain. It is also found that the success of pore translation of DNA is significantly dependent on the acting force on the pore. Among all the cases of translating the pore successfully, the translation time in the case of non-uniform force is about half that in the case of uniform force. These results might provide an insight into the understanding of the complicated pore translating mechanism of DNA.

Keywords: non-uniform force field, molecular dynamics simulation, DNA coarse-grained, clogged pores

PACS: 87.14.gk, 87.10.Tf

DOI: 10.7498/aps.65.148701

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11274245, 11574243) and the Young Scientists Fund of the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 11304232).

[†] Corresponding author. E-mail: yanggc@wzu.edu.cn