Effects of interaction between nanopore and polymer on translocation time

Rouhollah Abdolvahab^{*}, Mohammadreza Niknam Hamidabad

Department of Physics, Faculty of Science, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran Received: 09.10.2018 Final revised: 29.09.2019 Accepted: 28.12.2019

DOI: 10.22055/JRMBS.2020.15558

Abstract

Here using LAMMPS molecular dynamics (MD) software, we simulate polymer translocation in 2 dimensions. We do the simulations for weak and moderate forces and different pore diameters. Our results show that in both non-equilibrium and equilibrium initial conditions, translocation time will always increase by increasing binding energy and or increasing pore diameter. Moreover, scaling exponent of time versus force is -0.9531 in accordance to our predecessors. The comparison between equilibrium and non-equilibrium initial condition shows that the translocation time is very sensitive to the initial condition. Translocation time of the relaxed polymers for interaction energy of $8k_BT$ is smaller from the non-equilibrium case even in the small energy of $1k_BT$. Moreover, our simulation results show that the translocation velocity decrease by increasing the nanopore diameter from 3σ to 5σ , where σ is the size of a monomer.

Keywords: Polymer Translocation, Nanopore, Molecular Dynamic, Binding energy

150



اثر برهم کنش پلیمر و نانو حفره بر زمان عبور پلیمر از نانو حفره

روح الله عبدالوهاب*، محمدرضا نيكنام حميدآباد

دانشکده فیزیک، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

دريافت: 1397/07/17 ويرايش نهائي: 1398/07/07 پذيرش: 1398/09/29

DOI: 10.22055/JRMBS.2020.15558

چکیدہ

در این مقاله، عبور با استفاده از نیروی وارد به پلیمر را با استفاده از نرم افزار دینامیک مولکولی LAMMPS بهصورت 2بعدی را، شبیهسازی و بهبررسی تأثیر برهمکنش پلیمر و دیوارهٔ نانوحفره بر زمان عبور میپردازیم. این بررسی را برای نیروهای ضعیف و متوسط و برای قطرهای مختلف نانوحفره انجام میدهیم. این شبیهسازی با دو حالت متفاوت تعادلی و غیر تعادلی آغاز میشود. نتایج شبیهسازیها نشان میدهد که در هر دو حالت تعادلی و غیر تعادلی، زمان عبور پلیمر همواره با افزایش انرژی چسبندگی و قطر نانوحفره افزایش مییابد. به علاوه نمای زمان عبور بر حسب نیرو –0,953 به دست آمد که تطابق خوبی با نمونه های پیشین دارد.

کلیدواژگان: پلیمر، نانوحفره، شبیهسازی دینامیک مولکولی، عبور پلیمر

مقدمه

عبور بیوپلیمرها از درون نانوحفره، یکی از فرآیندهای بسیار پرتکرار در بیولوژی و بیوتکنولوژی است. عبور پروتئین از غشای سلولی، عبور RNA از نانومنافذ هسته و تزریق RNA به سلول میزبان توسط یک ویروس، برخی از این مواردند [1و2]. به علاوه، این فرآیند، شامل کاربردهای فناورانهای مانند دارورسانی کنترل شده [3] و توالی یابی DNA [4و5] و جداسازی پلیمرها [6] نیز میباشد. بر این اساس عبور پلیمر از نانوحفره یکی از فعال ترین رشتههای کاری در بیوفیزیک و مادهٔ چگال نرم است [9-7].

یکی از شیوههای مهم حرکت پلیمرها است. در این روش، که در سلولها استفاده می شود [10]، به محض

در فرایند عبور با کمک میدان خارجی، پارامترهای گوناگونی مانند، نیروی خارجی، طول حفره، قطر حفره، طول پلیمر، میزان شلوغی محیط، و غیره بررسی میشوند. یکی از پارامترهای مهم در اینجا، انرژی چسبندگی بین دیواره حفره و پلیمر است، که در این کار مورد بررسی قرار گرفتهاست.

^{*}نویسنده مسئول: rabdolvahab@gmail.com



باز نشر این مقاله با ذکر منبع آزاد است. این مقاله تحت مجوز کریتیو کامنز تخصیص 4,0 بینالمللی می،شد

ورود پروتئین بهسمت مورد نظر، پروتئینی بهنام چپرون، به آن چسبیده و از بازگشت پروتئین جلوگیری می کند [10-15]. با این حال در درون آزمایشگاه، در میان روش های مختلف عبور پلیمر از درون نانو حفره، عبور با کمک یک میدان نیروی خارجی، یکی از معمول ترین روش های آزمایشگاهی و رویکردهای محاسباتی است [9و 23-16].

در شبیهسازی، ما عبور پلیمر را در دو شرط اولیه متفاوت تعادلی و غیر تعادلی و دست کم در 8 انرژی برهمکنش متفاوت مورد بررسی قرار دادهایم. به علاوه، 3 اندازهٔ متفاوت برای قطر حفره نیز بررسی شده است. در ادامه، ابتدا به مروری بر تئوری مسأله می پردازیم. سپس گزارش و تحلیلی از نتایج شبیه سازی خواهیم داشت. نهایتاً، کارمان را با یک نتیجه گیری بر مبنای خروجی های شبیه سازی به پایان می رسانیم.

مدل نظرى

152

ما پلیمر را بهعنوان زنجیرهای از جرمها و فنرها در نظر گرفتهایم. بین هر دو مونومر کناری پتانسیل فنه¹ برقرار است (معادلهٔ1). میان تمامی مونومرها پتانسیل لنارد-جونز² نیز در نظر گرفته شدهاست [7].

$$U_{FENE} = -\frac{1}{2}kR_0^2 \ln(1 - \frac{r^2}{R_0^2})$$
 1

$$U_{LJ} = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^{6} \right] + \varepsilon \Leftrightarrow r \le r_{cut} \qquad 2$$

R₀ بیشینهٔ فاصلهٔ مجاز بین مونومرهای کناری و k ثابت فنر است. σ، اندازهٔ مونومر، ع عمق چاه پتانسیل و rcut، شعاع قطع مؤثر پتانسیل لنارد-جونز هستند. پتانسیل لنارد-جونز همچنین میان دیواره حفره مونومرها با یک شعاع قطع متفاوت در نظر گرفته شدهاست.

ما برای شبیهسازی از دینامیک لانژون استفاده کردهایم. در این روش برای هر مونومر، می توان نوشت:

$$m\vec{r_i} = F_i^C + F_i^F + F_i^R \qquad 3$$

که در آن m، جرم مونومر، $F_i^{\ c}$ ، نیروی پایستار، $F_i^{\ r}$ ، نیروی اصطکاک و $F_i^{\ R}$ نیروهای کاتوره ای وارد بر مونومر i ام را نشان میدهند. $F_i^{\ F}$ بهصورت زیر با سرعت هر مونومر مرتبط است [7]:

در مورد نيروهاى پايستار [7]: $\vec{F}_i^C = -\vec{\nabla}(U_{LJ} + U_{FENE}) + \vec{F}_{external}$ 5 نيروى خارجى وارد بر پليمر در درون

externat میروی در بی ورد بر چیمر در رو نانوحفره را نشان میدهد:

$$\vec{F}_{external} = F\hat{x}$$
 6

جهت نیرو در راستای محور نانوحفره و بهسمت حرکت پلیمر، است.

شرایط اولیه و پارامترهای شبیهسازی

نانو حفرهٔ طولی برابر 6σ دارد، که σ طول یک مونومر است و ما حفرههایی با قطرهای 3 4 و σ 5 را بررسی کردهایم. اولین مونومر در انتهای نانوحفره قرار گرفته است. بقیه مونومرهای نسبت بههم در تعادل قرار گرفتهاند ولی در یک زنجیرهٔ مستقیم هستند. در شرط اوليه غير تعادلي مستقيم شبيهسازي را أغاز ميكنيم ولي در شرط اولیه تعادلی، به پلیمر زمان میدهیم تا به تعادل برسد و سپس شبیهسازی را آغاز میکنیم. در این به تعادل رسیدن مونومرهای داخل کانال، ثابت در نظر گرفته می شوند. زمان این بخش نسبت به کل شبیه سازی در حدود 20 تا 40 درصد برای سریعترین تا کندترین پلیمرها زمان میبرد. برای کاهش خطای میانگین زمان عبور، این فرایند دست کم 1000 بار تکرار شده است. برای بررسی رسیدن به تعادل از شعاع چرخش استفاده شدهاست. میزان این شعاع برحسب زمان محاسبه می شود و تا جایی ادامه می یابد که حول مقدار ثابتی نو سان کند.

² Lennard-Jones

روح الله عبدالوهاب و محمدرضا نیکنام حمیدآباد $ec{F}_i^F = - ec{\xi} ec{V}_i \qquad 4$ که در آن عضریب اصطکاک است.

¹ FENE: Finitely Extensible Nonlinear Elastic



شکل1. شرایط اولیه برای حالت غیر تعادلی برای پلیمری با طول 50 و قطر کانال 5 (واحد طول *o* در نظر گرفته شده است).



شکل2 شرایط اولیه برای حالت تعادلی برای پلیمری با طول 50 و قطر کانال 5 (واحد طول σ در نظر گرفته شده است). و احد ز مان شببه سازی از رابطه:

$$t_{LJ} = \left(\frac{m\sigma^2}{\varepsilon}\right)^{\frac{1}{2}}$$

بهدست آمده است و در حدود 10 فمتوثانیه است. در اینجا ما از دو نیروی خارجی ضعیف و متوسط برای شبیهسازی استفاده کردهایم. نیروی متوسط از رابطهٔ زیر برآورد می گردد:

$$\frac{k_B T}{\sigma N^{\nu}} \le F \le \frac{k_B T}{\sigma}$$
8

که در آن، v نمار فلوری و N تعداد کل مونومرها هستند. در کار ما که طول مونومرها برابر 50 در نظر گرفته شدهاست، ما برای نیروهای ضعیف و متوسط بهترتیب از نیروهای 3/5 و 6/5 پیکونیوتن استفاده کردهایم. شعاع قطع مؤثر برای دیوارهٔ حفره برابر 2*σ* و در باقی موارد $2^{1/6}\sigma$ در نظر گرفته شدهاست. با قرار دادن شعاع قطع $\sigma^{21/6}$ ما از برهمکنش های جاذب صرف نظر کرده و پلیمر را در یک حلال خوب

 $arepsilon = k_B T$ قرار میدهیم [13]. به علاوه پارامتر انرژی $arepsilon = k_B T$ در نظر گرفته شدهاست. ضریب اصطکاک برابر $rac{\mathrm{m}}{\mathrm{tr}_J}$ و پارامترهای نیانسیل فنه، $arepsilon = 1.5\sigma$, $R_0 = 40 rac{arepsilon}{\sigma^2}$, $R_0 = 1.5\sigma$ مونومر مو مورف شدهاند [22].

نتیجه گیری و بحث

بنا بهشرایط اولیهٔ تعادلی و غیر تعادلی، نتایج بهصورت زیر ارائه میشود.

حالت غير تعادلي

بنا بر کارهای انجام شده، افزایش انرژی چسبندگی، همواره زمان عبور را در حالت غیر تعادلی افزایش میدهد [12و11و9و4]. به علاوه، نتایج شبیه سازی، نشان میدهد که افزایش قطر حفره از 3 به 4 و سپس 5σ، همواره به افزایش میانگین زمان عبور در هر دو نیروی ضعیف و متوسط می انجامد (شکل های 3 و 4).



شکل3. میانگین زمان عبور پلیمر در حالت غیر تعادلی برحسب انرژی چسبندگی در 3 قطر حفره 3 4 و 5 و برای نیروی متوسط 6.5*pN* بر روی بیش از 1000 نمونه رسم شده است.



شکل4. میانگین زمان عبور پلیمر در حالت غیر تعادلی برحسب انرژی چسبندگی در 3 قطر حفره 3، 4، و 5 و برای نیروی ضعیف 3.5pN بر روى بيش از 1000 نمونه رسم شده است.

مقایسهٔ شکل های 3 و 4 نشان می دهد که میانگین زمان عبور پلیمر، در نیروهای ضعیف بهصورت قابل توجهی بزرگتر از میانگین زمان عبور در نیروهای متوسط است. البته این افزایش با توجه به کاهش نیروی مؤثر قابل انتظار است. بهعلاوه اختلاف میان زمان عبور پلیمر در قطر 5 با قطرهای کوچکتر، با افزایش نیرو از ضعیف به متوسط، افزایش می یابد.

زمان عبور پليمر با افزايش نيروي خارجي كاهش می یابد. این تغییر در نیروهای متوسط به ما کمک می کند تا یک نمای مقیاس محاسبه نماییم. ما زمان عبور را برحسب نیرو برای نیروهای ضعیف در محورهای لگاریتمی رسم کردیم. این نتایج که در شکل5 نشان داده شدهاست، نمای مقیاس 0.9757- را به ما نشان مىدهد. در اين شبيهسازىها، انرژى چسبندگى 50 قطر حفرہ برابر 4 و طول پلیمر برابر $\varepsilon=6$ مونومر است. این پارامتر در ادبیات تنها برای حالت اوليه تعادلي محاسبه شدهاست [۱۷،۲۱].



شکل5. میانگین زمان عبور پلیمر در حالت غیر تعادلی برحسب نیرو در نیروهای متوسط و در محورهای لگاریتمی رسم شده است. نمای مقیاس در شکل نشان داده شده است.

حالت تعادلي

در شرایط اولیهٔ تعادلی، نتایج برای نیروهای ضعیف مشابه نتایج حالت غیر تعادلی هستند. بنابر کارهای انجام شده، افزایش انرژی چسبندگی و قطر حفره، زمان عبور پليمر افزايش و عبور پليمر كند مي شود (شكل 6). یک نتیجهٔ جالب در اینجا به شیب نمودارها مرتبط است. شيب نمودار براي قطر 5، بهصورت معنى دارى بزرگتر از قطرهای 3 و 4 است. مهم است خاطر نشان گردد که نتایج ما برای مواردی مانند الکتروفورسیس بهدست آمدهاند که نیروهای عمل کننده در درون حفره وجود دارند. با این حال، در مواردی که پلیمر از یک انتها کشیده شود، افزایش قطر به آسانتر شدن عبور يليمر مي انجامد و زمان عبور را كاهش مي دهد [24] كه این ناقض نتایج ما نیست.



شکل6. میانگین زمان عبور پلیمر در حالت تعادلی برحسب انرژی چسبندگی در 3 قطر حفره متفاوت 3، 4 و 5 و برای نیروی ضعیف 3.5pN نشان داده شده است. میان گیری بر روی دست کم 1000 نمونه انجام شده است.



شکل7. میانگین زمان عبور پلیمر در حالت تعادلی برحسب انرژی چسبندگی در 3 قطر حفره متفاوت 3، 4 و 5 و برای نیروی متوسط 6.5pN نشان داده شده است. میان گیری بر روی دست کم 1000 نمونه انجام شده است.

ما همچنین نیروی خارجی را تغییر دادیم و میانگین زمان عبور را برحسب نیروی اعمال شده در یک نمودار لگاریتمی رسم کردیم که در شکل8 نشان داده شده است. برازش منحنی توانی بر نمودار، نمای مقیاس 1.008 را بهدست میدهد. در این قسمت، انرژی برهمکنشی 6 = ع، قطر حفره برابر 4 و تعداد مونومرها 50 میباشد. Luo و همکاران در سال 2009 نمای 1- را برای نیروهای ضعیف و متوسط گزارش دادهاند [20]. Huopaniemi و همکاران در سال 2007 این نما را برای نیروهای ضعیف، متوسط و ضعیف 9/0- بهدست آورده بودند [15] که در موافقت خوبی با نتایج محاسبات ما میباشند.



نمودار لگاریتمی رسم شده است. نمای مقیاس در شکل مشخص است.





و غیر تعادلی و در 2 انرژی چسبندگی متفاوت 1 و 8، برای حفره با قطر 5 با هم مقایسه شدهاند.

زمان انتظار عبور پلیمر از حفره با قطر 5 و برای هر دو شرط اولیه تعادلی و غیر تعادلی، و برای 2 انرژی چسبندگی 1 و 8 در شکل9 مقایسه شدهاند. شکل3 مرحله برای عبور پلیمر را نشان میدهد. به دلیل فضای خالی سمت راست، اولین مونومرها به سرعت عبور میکنند. در ادامه، پلیمرهای میانی تا تقریباً او اسط پلیمر کند و کندتر می شوند. سپس سرعت عبور افزایش مییابد تا پلیمر کامل عبور کند. زمان تجمعی همین موارد در شکل10 رسم شدهاند. چنانکه از زمان های انتظار پیش بینی می شود، اکثر فاصله میان زمان های عبور در او اسط این فرایند اتفاق می افتد. روح الله عبدالوهاب و محمدرضا نيكنام حميدآباد

اثر برهمکنش پلیمر و نانوحفره...

[3] D.C. Chang, Guide to Electroporation and Electrofusion. (1992) New York Academic.

[4] A. Meller, Dynamics of polynucleotide transport through nanometer-scale pores. *Journal of Physics: Condensed Matter* 15 (2003) R581-R607. https://doi.org/10.1088/0953-8984/15/17/202

[5] R. Balasubramanian, et al. DNA Translocation through Hybrid Bilayer Nanopores, *The Journal of Physical Chemistry C* **123** *18* (2019) 11908-11916. https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b00399

[6] M. Magill, E. Waller, H.W. de Haan. A sequential nanopore-channel device for polymer separation, *The Journal of chemical physics* 149 17 (2018) 174903. https://doi.org/10.1063/1.5037449

[7] M. Muthukumar, *Polymer Translocation*(2011) CRC Press.

[8] M. Muthukumar, Polymer translocation through a hole, *Journal of Chemical Physics*, *111* 22 (1999) 10371-10374. https://doi.org/10.1063/1.480386

[9] V.V. Palyulin, T. Ala-Nissila, R. Metzler, Polymer translocation: the first two decades and the recent diversification, *Soft*

نتيجه گيري

156

ما عبور پلیمر از درون نانوحفره را با کمک شبیه سازی دینامیک مولکولی بررسی نمودیم. یک نیروی خارجی باعث عبور میگردد. بهطور خاص ما به تأثیرات برهمکنش میان پلیمر و دیواره حفره در شبیه سازی دانه-درشت پرداختهایم.

نتایج شبیه سازی های ما نشان می دهد که در هر دو حالت شروع تعادلی و غیر تعادلی، با افزایش انرژی برهم کنش و یا قطر حفره، زمان عبور افزایش می یابد. با این وجود، شرایط اولیه بسیار مهمند. به عنوان مثال، زمان عبور برای پلیمر غیر تعادلی در انرژی چسبندگی 1 از زمان عبور برای پلیمر تعادلی، در انرژی 8 بیشتر است. نتایج همچنین نشان می دهند که با افزایش قطر نانو حفره از 3 تا 5، اختلاف میان زمان های عبور افزایش می یابند. این نتیجه می تواند برای جداسازی پلیمرها با کمک زمان عبورشان می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

ما از نرم افزار دینامیک مولکولی لمپس¹ برای شبیه سازی استفاده کردهایم [25]. همچنین از نرم افزار VMD بهمنظور نمایش گرافیکی [26] و از نرم افزار گنو پلات² برای رسم نمودارها [27] بهره گرفته شده است.

مرجعها

[1] B. Alberts, et al., Molecular Biology of the Cell (2002) Garland Publishing.

[2] A. Guyton, a.J.H., Textbook of Medical Physiology. 7th ed. (2005) Saunders. *Physical Review E* **90** *4* (2014) 042708. <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevE.90.04270</u> <u>8</u>

[15] W. Yu, K. Luo, *Chaperone*-assisted translocation of a polymer through a nanopore, *Journal of the American Chemical Society* **133** 34 (2011) 13565-13570.

https://doi.org/10.1021/ja204892z

[16] J. Sarabadani, et al. Dynamics of endpulled polymer translocation through a nanopore, *Europhysics Letters* **120** *3* (2018) 38004.

https://doi.org/10.1209/0295-5075/120/38004

[17] I. Huopaniemi, K. Luo, T. Ala-Nissila, Langevin dynamics simulations of polymer translocation through nanopores, *Journal of Chemical Physics* **125** *12* (2006). https://doi.org/10.1063/1.2357118

[18] I. Huopaniemi, et al., Polymer translocation through a nanopore under a pulling force, *Physical Review E* **75** 6 (2007).

https://doi.org/10.1103/PhysRevE.75.06191 2

[19] M Magill, C. Falconer, E. Waller, H.W.
de Haan, Translocation Time through a Nanopore with an Internal Cavity Is
Minimal for Polymers of Intermediate
Length, *Physical Review Letter* 117 24
(2016) 247802. *Matter* **10** 45 (2014) 9016-9037. <u>https://doi.org/10.1039/C4SM01819B</u>

[10] D. Tomkiewicz, N. Nouwen, A.J.M. Driessen, Pushing, pulling and trapping–Modes of motor protein supported protein translocation, *Federation of European Biochemical Societies* **581** 15 (2007) 2820–2828.

https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.04.01 5

[11] R. Haji Abdolvahab, M.R. Ejtehadi, R. Metzler, Sequence dependence of the binding energy in chaperone-driven polymer translocation through a nanopore, *Physical Review E* 83 *1* (2011) 011902. https://doi.org/10.1103/PhysRevE.83.01190 2

[12] R. Haji Abdolvahab, Chaperone-driven polymer translocation through nanopore:
Spatial distribution and binding energy, *European Physical Journal E* 40 4 (2017)
41.

https://doi.org/10.1140/epje/i2017-11528-2

[13] P. Suhonen, and R. Linna, *Chaperone-assisted translocation of flexible polymers in three dimensions, Physical Review E 93 1* (2016) 012406.
https://doi.org/10.1103/PhysRevE.93.01240
<u>6</u>

[14] W. Yu, K. Luo, Polymer translocation through a nanopore driven by binding particles: Influence of chain rigidity,

157

روح الله عبدالوهاب و محمدرضا نيكنام حميدآباد

nanopores, *Journal of Chemical Physics* **142** 8 (2015) 084901. https://doi.org/10.1063/1.4913468

[24] T. Menais, Polymer translocation under
a pulling force: Scaling arguments and
threshold forces, *Physical Review E* 97 2
(2018) 022501.
https://doi.org/10.1103/PhysRevE.97.02250
1

[25] S. Plimpton, Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics, *Journal of Computational Physics* **117** *1* (1995) 1-19. https://doi.org/10.1006/jcph.1995.1039

[26] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten,
VMD: visual molecular dynamics, *Journal* of molecular graphics 14 1 (1996) 33-38.
<u>https://doi.org/10.1016/0263-</u>
7855(96)00018-5

[27] T. Williams, C. Kelley, Gnuplot 4.4: *an interactive plotting program* (2010).

اثر برهمکنش پلیمر و نانوحفره...

158

https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.117.24 7802

[20] V. Lehtola, R. Linna, K Kaski, Critical evaluation of the computational methods used in the forced polymer translocation, *Physical Review E* **78** (2008) 061803. <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevE.78.06180</u> <u>3</u>

[21] A. Bhattacharya, et al., Scaling exponents of forced polymer translocation through a nanopore, *European Physical Journal E* **29** *4* (2009) 423-429. https://doi.org/10.1140/epje/i2009-10495-5

[22] K. Luo, T. Ala-Nissila, S. Yingand, R.
Metzler, Driven polymer translocation through nanopores: Slow-vs.-fast dynamics, *Europhysics Letters* 88 (2009) 68006.
<u>https://doi.org/10.1209/0295-</u>5075/88/68006

[23] J. Wang, Y. Wang, K. Luo, Dynamics of polymer translocation through kinked