ماهنامه علمی بژوهشی



مهندسی مکانیک مدرس

mme modares ac ir

مطالعه خواص مکانیکی پروتئین اکتین تحت بارگذاری کششی با استفاده از شبیهسازی ديناميك مولكولي

دهزاد مهرافرون¹، امدر شاملو^{2*}، کىخسىرو فىرون بخش³

حكندة

1- دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران 2- دانشیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران 3- استاد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران ^{*} تهران، صندوق پستى hamloo@sharif.ir • 11365-8639

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل دريافت: 18 ارديبهشت 1395 پذيرش: 04 مرداد 1395 ارائه در سایت: 21 شهریور 1395 کلید واژگان: اكتين رفتار مكانيكى شبيهسازي ديناميك مولكولي هدايتشده انو مکانیک

اکتین فراوان ترین پروتئین درون یاختهای و یکی از سه جزء اصلی چارچوب یاخته است که در مقابل بارهای کششی از یاخته محافظت میکند. بدین منظور، با توجه به دقت و اعتبار روشهای مبتنی بر رفتار اتمی مانند دینامیک مولکولی، در این مقاله با استفاده از شبیهسازی دینامیک مولکولی به بررسی رفتار مکانیکی پروتئین اکتین پرداخته شده است. اکتین در داخل یاخته به دو صورت تکپار ای تی پی و ای دی پی وجود دارد. در همین راستا در این پژوهش رفتار مکانیکی هر دو فرم تکپار اکتین مطالعه شده است. با استفاده از شبیهسازی دینامیک مولکولی هدایتشده، تکیار اکتین تحت بارگذاری کششی قرار گرفته و تأثیر ضریب ثابت فنر مجازی دینامیک مولکولی هدایتشده بر رفتار مکانیکی اکتین بررسی شده است. نتایج شبیه سازی ها حاکی از است که با افزایش ضریب ثابت فنر مجازی دینامیک مولکولی هدایت شده، سختی معادل تکپار اکتین افزایش یافته در حالت اکتین ای دی پی به 215.16 pN/Å و برای حالت ای تی پی به 228.24 pN/Å همگرا می شود. همچنین نشان داده شد که تکپار اکتین ای تی پی در بارگذاری کششی، رفتار سخت تری نسبت به تکپار ای دی پی نشان میدهد. بهمنظور مطالعه دقیق تر رفتار تکپار ای تی و ای دی پی، تعداد پیوندهای هیدروژنی و انرژی غیر پیوندی میان این مولکول نوکلئوتیدی و پروتئین اکتین مطالعه شده است. صحه گذاری نتایج پژوهش بر مبنای مقایسه طول پایسته محاسبه شده و مطالعات گذشتگان، صورت گرفته است. طول پایسته محاسبه شده برای اکتین برابر 15.61 آنگستروم است که خطای قابل قبول 2.38 درصدی با مقادیر گزارش شده در مطالعات گذشتگان دارد.

Mechanical behavior of actin monomers under axial tensile loads: A molecular dynamics study

Behzad Mehrafrooz, Amir Shamloo^{*}, Keikhosrow Firoozbakhsh

Department of Mechanical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran. * P.O.B. 11365-8639 Tehran, Iran, shamloo@sharif.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper Received 07 May 2016 Accepted 25 July 2016 Available Online 11 September 2016

Keywords: Actin Mechanical behavior Steered molecular dynamics Nanomechanics

ABSTRACT

This paper deals with atomistic modeling of nanomechanical behavior of actin monomer. The major cytoskeletal protein of most cells is actin, which is responsible for the mechanical properties of the cells. Actin also plays critical mechanical roles in many cellular processes which give structural support to cells and links the interior of the cell with its surroundings. Based on the accuracy of atomistic-based methods such as molecular dynamics simulations, in this paper, we perform a series of steered molecular dynamics simulations on both ATP and ADP single actin monomers to determine their intrinsic molecular strength. The effect of virtual spring of steered molecular dynamics on the mechanical behavior of actin monomer is investigated. The results reveal increasing the virtual spring constant leads to convergence of the stiffness. The stiffness of ADP actin and ATP actin is calculated as 215.16 and 228.24 pN/Å, respectively. The results also show higher stiffness and Young's modulus for ATP G-actin in comparison to ADP G-actin. In order to compare the behavior of ATP and ADP Gactins, the number of hydrogen bonds and nonbonded energies between the nucleotide and the protein are analyzed. The obtained persistent length is 15.61 µm which is in good agreement with the other reported literature values.

است. وظيفه اصلى چارچوب ياخته تشكيل ييكرهي ياخته و تأمين استحكام مکانیکی آن در برابر بارهای داخلی و خارجی است [1]. جز اصلی چارچوب یاخته، اکتین نام دارد که پروتئین سیتوپلاسمی³ است و به دو شکل تکیا،⁴ و

1-مقدمه چارچوب یاخته¹ یکی از اجزای اصلی سازنده یاخته²است که به مانند داربست یا استخوانبندی آن می باشد و از پروتئین های گوناگونی تشکیل شده

¹ Cytoskeleton ² Cell

Please cite this article using:

جرای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید: SID.ir

B. Mehrafrooz, A. Shamloo, K. Firoozbakhsh, Mechanical behavior of actin monomers under axial tensile loads: A molecular dynamics study, Modares Mechanical Engineering, Vol. 16, No. 8, pp. 375-383, 2016 (in Persian)

³ Cytoplasm ⁴ Monomer

رشتهای در یاختهها وجود دارد. اکتین فراوانترین پروتئین درون یاختهای است به طوری که برای یاختههای غیر عضلانی 1 تا 5 درصد از وزن کل یاخته را در برمی گیرد و حتی این مقدار برای یاختههای عضلانی به 10 درصد نیز افزایش می یابد [2]. اکتین همچنین نقش مهمی در فعالیتهای یاخته از جمله مهاجرت یاختهای، پیکربندی یاخته، تقسیم یاختهای، انقباض عضلات و تحمل بارهای کششی در عضلات [3] را بر عهده دارد. عملکرد اکتین به طور قابل توجهی تابع خواص مکانیکی آن است [4]. به عبارت بهتر، اکتین در طی فعالیتهای گوناگون محتمل بارهای مکانیکی مختلفی از جمله کشش، فعالیتهای گوناگون محتمل بارهای مکانیکی مختلفی از جمله کشش، می گردد. از این رو مطالعه رفتار مکانیکی اکتین تحت بارهای مکانیکی از جمله بار گذاری کششی بسیار حائز اهمیت می باشد؛ بنابراین در این مقاله به مطالعه رفتار مکانیکی اکتین یرداخته <u>خواه</u>د شد.

تكپار اكتين يا اكتين كروی¹ از توالی 375 آمينواسيد تشكيل میشود، كه به صورت دو ناحيه لولايی شكل گرفتهاند. اين پروتئين ابعادی در حدود 55×55×55 آنگستروم دارد و وزن مولكولی آن معادل 42 كيلودالتون است. اگرچه اكتين در بررسیهای ميكروسكوپی به صورت كروی ديده میشود، ولی اكرچه اكتين در بررسیهای ميكروسكوپ اشعه ايكس مشخص نموده است كه اكتين توسط يک شكاف² از وسط به دو لبه تقريباً برابر تقسيم شده است. اين دو لبه در پروتئين، يک مولكول نوكلئوتيد³ ای دی پی⁴ یا ای تی پی⁵ و يک و يک دو لبه در پروتئين، يک مولكول نوكلئوتيد³ ای دی پی⁴ و يک يون ²⁺Ca يا ²⁺M را احاطه می كند [5]. مولكول نوكلئوتيد در پايين شكاف قرار می گيرد. اين مولكول باعث تماس دو لبه به يكديگر می شود و در نتيجه پايداری پروتئين را به همراه دارد. در داخل ياخته غلظت تكپار اكتين ای تی پی بيشتر از تكپار ای دی پی می بشد. مشاهدات حاکی از آن است كه در صورت عدم وجود مولكول نوكلئوتيد، پروتئين اكتين تجزيه می گردد [6].

هر لبه از پروتئین تکپار اکتین، خود به دو زیر ناحیه⁶ تبدیل میشود؛ لذا درمجموع چهار زیر ناحیه را برای پروتئین تکپار اکتین میتوان متصور شد که با چهار زیر ناحیه اول تا چهارم شناخته میشوند. شکاف میانی پروتئین، بین زیرناحیههای دو و چهار قرار گرفته است. ناحیه پایینی این شکاف، بمانند لولایی عمل میکند و باعث ایجاد انعطاف پذیری و حرکت دورانی نسبی دو لبه نسبت به یکدیگر میگردد. هر دو ترمینال C و N این پروتئین در زیر ناحیه یک قرار گرفتهاند. در میان چهار زیرناحیه پروتئین تکپار اکتین، ناحیه دو نسبت به دیگر نواحی، کوچکتر و انعطاف پذیرتر میباشد. همچنین این زیرناحیه شامل حلقهای است که محل اتصال پروتئین دناز^T است. ساختار کلی تکپار اکتین در شکل 1 نشان داده شده است. در این شکل همچنین، دستهبندی زیرناحیههای تکپار اکتین، مولکول نوکلئوتید، شکاف میانی و ترمینال C و N مشخص شده است.

بسته به نوع مولکول نوکلئوتید ایتیپی یا ای دیپی، وجود این مولکول در پروتئین تکپار اکتین باعث ایجاد تغییراتی در ساختار آن میشود. برای مثال، مطالعات پیشین نشان میدهد که شکل حلقه دناز I تابع نوع مولکول نوکلئوتیدی موجود در پروتئین است [7]. همچنین انتظار میرود که این تفاوتها باعث ایجاد تغییراتی در خواص مکانیکی این پروتئین گردد. در نتیجه، مطالعه این امر یکی از اهداف پژوهش پیشرو را تشکیل میدهد.

¹ Globular

⁵ ATP



Fig. 1 Molecular structure of actin monomer [5] شكل 1 ساختار مولكولى تكپار اكتين [5]

اکتین رشتهای⁸، فیبر پروتئینی نازک و انعطاف پذیر با شعاع تقریبی 7 نانومتر است که می تواند طولی بالغ بر چندین میکرومتر داشته باشد. اکتین رشتهای از بسپارش⁹ تکپار اکتین در یک جهت خاص ایجاد می گردد. به عبارت بهتر تکپار اکتین واحد سازنده اکتین رشتهای می باشد. اکتین رشتهای دارای ساختار دینامیکی است که به نوع نوکلئوتید تکپار سازنده آن وابسته می باشد. تکپار اکتین ایتی یی قدرت بیشتری در تشکیل اکتین رشتهای می باشد. تکپار اکتین ایتی یی قدرت بیشتری در تشکیل اکتین رشتهای می باشد. تکپار اکتین ایتی یی قدرت بیشتری در تشکیل اکتین رشتهای ممان طور که در این شکل مشخص است، اکتین رشتهای یک رشته مارپیچ آزمایشگاهی نشان می دهد که هر واحد تکپار اکتین چرخشی معادل 166 است که از چرخش و انتقال تکپارهای اکتین به وجود آمده است. مطالعات درجه و انتقالی برابر 27.5 اُنگستروم نسبت به تکپار قبلی دارد که موجب آیماید ساختار مارپیچی برای اکتین می گردد. لذا با توجه به چرخش مادل 166 می گردد. همچنین با توجه به 27.5 آنگستروم هر تکپار، دوره تناوب هر می گردد. همچنین با توجه به 27.5 آنگستروم هر تکپار، دوره تناوب هر می گردد. همچنین با توجه به 27.5 آنگستروم هر تکپار، دوره تناوب هر



(a) Crystal structure of actin filament (الف) ساختار اتمی اکتین



(b) Orientation of monomers in actin filament (ب) طرحواره چیدمان تکپار های اکتین در رشته اکتین

Fig. 2 Schematic representation of Actin filament and the orientation of its monomers [10]

شکل 2 طرحواره اکتین رشتهای و نحوه چیدمان تکپار های اکتین در آن [10]

² Clef ³ Nucleotide

⁴ ADP

⁶ Subdomain ⁷ DNase I binding loop

⁸ Actin filament

⁹ Polymerization

یکی از اولین شبیهسازیهای دینامیک مولکولی تکپار اکتین توسط سودا و همکاران [9] در سال 1994 صورت گرفت. در این پژوهش، تکپار اکتین بدون در نظر گرفتن پیوند ⁴²Ca، بخش نوکلئوتیدی و بخش دناز در مدت 100 پیکوثانیه شبیهسازی شده است. هدف اصلی این مقاله بررسی پایداری و مقاله، میتوان به بازه بسیار کوتاه شبیهسازی اشاره کرد که با توجه به پیشرفت تکنولوژی محاسباتی و روشهای نوین درشتدانه سازی امروزه شبیهسازیها در گستره زمانی بزرگتر انجام میپذیرند. همچنین بهمنظور سادهسازی شبیهسازی، از ساختار نوکلئوتیدی و بخش دناز تکپار صرف نظر شده است در حالی که در بسیاری از مطالعات ماند مراجع [11, 12] مشاهده شده است که این بخشها اثر قابل توجهی بر رفتار تکپار اکتین دارد.

یکی از تکنیکهای رایج در شبیهسازیهای دینامیک مولکولی، استفاده از دینامیک مولکولی هدایتشده¹ [13] است که امکان اعمال نیرو یا سرعت ثابت به قسمتی از اتمهای انتخابی فراهم می سازد. از روش دینامیک مولکولی هدایتشده همچنین در بررسی رفتار و خواص مکانیکی زیست ساختارهای گوناگون استفاده شده است. به عنوان مثال طهانی و ناصریان نیک [14] با استفاده از دینامیک مولکولی هدایتشده به بررسی رفتار نانو مکانیکی مولکول دو رشتهای دیانای تحت بارگذاری کششی پرداختهاند و نقش سرعت کشش و زاویه کشش در تعیین خواص بیومکانیکی دو رشتهای دیان-ای طول کوتاه بررسی کردهاند. حسنی اردکانی [15] نیز با استفاده از این روش به بررسی مکانیزم مولکولی جدایش پیوند پی سلکتین/PSGL-1 پرداخته است. علاوه بر این، مطالعات بسیاری بر روی پروتئین های مکانیکی صورت گرفته است. از جمله این مطالعات می توان به رشته کلاژن² [16] اشاره داشت. کلاژن فراوان ترین پروتئین موجود در بدن است که جز اصلی تشکیلدهنده تاندونها و لیگامانها است. از دیگر پروتئینهای مکانیکی می توان از پروتئین های سازنده چارچوب یاخته نام برد. تاکنون مطالعاتی با استفاده از شبیهسازی دینامیک مولکولی هدایتشده بر روی اجزای چارچوب نظير اينترمديت فلامنتها³ [17] و ميكروتيوبيول⁴ [18] صورت گرفته است. از این تکنیک در بررسی رفتار مکانیکی اکتین نیز استفاده شده است. ریگز و همکاران [19] با استفاده از این تکنیک رفتار فسفات در تکپار اکتین بررسی کردند. در این مقاله با اعمال نیروی کششی به فسفات به تحلیل نیروی بحرانی که به ازای آن مولکول فسفات از تکپار اکتین جدا می شود پرداخته شده است.

قدسی و همکاران [20] با استفاده از روش دینامیک مولکولی هدایتشده به مدلسازی خواص مکانیکی اکتین پرداختهاند. در مطالعات این مقاله، پروتئین اکتین در دو صورت تکپار و رشتهای در نظر گرفته شده است. همچنین با در نظر گرفتن حالات متفاوت نوکلئوتیدی شامل نوکلئوتید ای دی پی، نوکلئوتید ای تی پی و اکتین بدون نوکلئوتید، اثر حالات متفاوت نوکلئوتیدی بر روی پروتئین اکتین بررسی شده است. در طی شبیهسازی های با انجام بارگذاری های کششی و برشی، ضریب الاستیسیته کششی و برشی حالات متفاوت پروتئین اکتین محاسبه شده است. در طی شبیهسازی های آن است که مولکول نوکلئوتیدی تأثیر بسزایی در خواص مکانیکی اکتین داد. از نقاط قوت این کار می توان به شبیهسازی تمام اتمی اشاره کرد که باعث افزایش دقت نتایچ می گردد. از آن جایی که مطالعات این مقاله شامل

مطالعه رفتار پلاستیک نیز میشود، یکی از نقاط ضعف این کار مدل سازی با استفاده از میدانهای غیرفعال⁵ است که صحت نتایج را در کرنشهای بیشتر از 20 درصد زیر سؤال میبرد. همچنین با توجه به استفاده دینامیک هدایتشده، ضریب فنر مجازی ثابت فرض شده است و در نتیجه انتظار میرود که نتایج این مقاله تابع ثابت فنر دینامیک هدایت باشد. در مقاله مذکور حالت تکپار اکتین بدون نوکلئوتید نیز بررسی شده است که حالتی ناپایدار است و در طبیعت موجود نیست.

در مقاله حاضر، به بررسی رفتار مکانیکی اکتین تحت بارگذاری کششی پرداخته میشود. نوآوری این مقاله، استفاده از روش نوین، محاسبه مدول یانگ و طول پایسته⁶ تکپار اکتین، به صورت مستقل از ضریب فنر مجازی دینامیک مولکولی هدایتشده است. همچنین از ساختار یکسان اتمی برای دو تکپار اکتین ای دی ی و ای تی پی استفاده شده است که دارای توالی کاملاً مشابه میباشند و تنها در مولکول نوکلئوتید اکتین تفاوت دارند. نوآوری دیگر این مقاله، مقایسه رفتار مکانیکی تکپار اکتین ای تی پی و ای دی پی است.

2- ابزارها و روشها

کلیه شبیهسازیها به وسیله برنامه نمد⁷ [11] و میدان نیرویی چارم⁸ [22] صورت پذیرفته است. میدان نیرویی چارم دارای دو دسته عبارات هارمونیک و غیرهارمونیک است. عبارات هارمونیک، بیانگر انرژی پیوندی، خمشی و پیچشی میباشند، در حالی که برهمکنش غیرپیوندی واندروالسی و پروتئین تکپار اکتین از فایل پیدی پی ۱۸۲۹ [23] و ۷۷۲۲ [ولیه استخراج شده است. فایل ۱۸۲۸ دارای نوکلئوتید ای تی پی و فایل ۱۸۲۲ دارای نوکلئوتید ای دی پی است. لازم به ذکر است که در ساختار اولکول دارای مولکول دناز ا نیز میباشد که در این پژوهش این بخش از مولکول تکپار اکتین جدا شده است. ساختار انتخابی دو پروتئین، دقیقاً یکسان و دارای توالی مشابه است و تنها تفاوت این دو پروتئین در مولکول ای دی پی و ای تی پی است.

هر پروتئین در یک مکعب حاوی سیال آب به ابعاد 120×00×70 آنگستروم قرار داده شده است. برای مدلسازی آب نیز از مدل TIP3 استفاده شده است. بهمنظور شبیهسازی شرایط سیال درون یاخته و همچنین خنثیسازی بار الکتریکی سیستم، ترکیب پتاسیم کلراید با غلظت 150mM به سیستم افزوده شده است. در جدول 1 جزئیات تعداد اتم هر دو سیستم ارائه گردیده است.

لازم به ذکر است که هر دو ساختار IATN و 2ZWH دارای یک آمینواسید غیرمتعارف HIC میباشند که همان آمینواسید هیستیدین¹⁰ است ولی یک گروه عاملی متیل جایگزین یک اتم هیدروژن شده است. در مطالعات

جدول 1 جزئيات ابعاد سيستمهاي مورد مطالعه

Table 1 Overview of the studied models by molecular dynamics simulation

اتم سيستم	ابعاد سیستم (nm ³)	تعداد اتم پروتئين	نوع سيستم
78596	70×90×120	5863	1ATN (ATP)
78649	70×90×120	5869	2ZWH (ADP)

⁵ Non-reactive force field

- ⁹ PDB
- ¹⁰ Histidine

¹ Steered Molecular Dynamics (SMD)

² Collagen

³ Intermediate filaments

⁴ Microtubule

⁶ Persistence length 7 NAMD

⁷ NAMD ⁸ CHARMM

پیشین نشان داده شده است که اتصال این گروه عاملی نقش مهمی در ساختار تكپار اكتين دارد [24]. بنابراين مدلسازي اين جز از اهميت بالايي برخوردار است. از آنجایی که میدان نیرویی چارم برای آمینواسیدهای استاندارد نوشته شده است لذا پارامترهای این آمینواسید در میدان نیرویی چارم موجود نیست و بایستی پارامترهای این آمینواسید را به میدان نیرویی افزود. در این پژوهش با استفاده از برنامه سیجنافاف¹ [25] پارامترهای آمینواسید غیرمتعارف HIC تولید شده است و به میدان نیرویی افزوده شده است. برای ایجاد پارامترهای این آمینواسید، فایل مختصات اتمی آن به عنوان ورودی در برنامه سیجنافاف بارگذاری گردید سپس پارامترهای میدان نیرویی چارم برای این آمینواسید توسط برنامه تولید گشت. این برنامه همچنین در خروجی معیاری به عنوان ضریب اطمینان پارامترها ارائه می کند برای آمینواسید HIC در محدوده قابل قبولی قرار داشت. لازم به ذکر است که، یکی دیگر از راههای تولید پارامترهای جدید در میدان نیرویی چارم استفاده از نرمافزار اسپارتان² است که در راهنمای استفاده از نرمافزار نمد به آن پرداخته شده است. پارامترهای تولیدی برای آمینواسید HIC، توسط نرمافزار اسپارتان نیز در بوته آزمایش قرار گرفت و از صحت این پارامترها اطمينان حاصل شد.

در شبیهسازیها، برهم کنشهای واندروالسی با شعاع قطع 13.5 آنگستروم و تابع سویچ³ 10 آنگستروم محاسبه می گردند. در محاسبه برهمكنشهاى الكترواستاتيكى از روش ⁴PME استفاده شده است. گام زمانى حل عددی برابر 1 فمتوثانیه تعیین شده است و انرژی سیستم به ازای 15000 مرحله با الگوریتم گرادیانهای مزدوج⁵ کمینه شده است. سپس دمای سیستم توسط ترموستات لنجوین⁶ با ضریب ثابت ps⁻¹ هر 1000 پيكوثانيه 15 درجه افزايش مىيابد تا به دماى 300 كلوين برسد و همچنين فشار سیستم توسط پیستون نوز-هوور⁷ به مقدار 1 اتمسفر ثابت میگردد. با توجه به فشار و دمای ثابت در طول شبیهسازی، سیستم یک هنگرد⁸ NPT را تشکیل دهد. پس رسیدن به دمای بیولوژیک 300 کلوین (دمای در نظر گرفته شده در مطالعات آزمایشگاهی)، سیستم برای مدت یک نانوثانیه متعادل میگردد و سپس تحت تأثیر دینامیک مولکولی هدایتشده قرار می گیرد. دینامیک مولکولی هدایتشده روشی کاملاً مناسب برای شرایطی است که مولکول تحت تغییر شکلهای بزرگ در بازه زمانی قابلدسترس شبیهسازی رایانهای قرار می گیرد. به عبارت دیگر، دینامیک مولکولی هدایتشده، شبیهسازی اعمال نیرو خارجی به مولکول توسط میکروسکوپ نيروى اتمى⁹ مىباشد. در ادامه به معرفى مختصر اصول حاكم بر اين روش پرداخته می شود. در این روش، عبارت پتانسیل موجود در رابطه (1) به میدان نيرويي افزوده ميشود:

$$U = k \frac{\left(z_{p}(t) - z(t)\right)^{2}}{2}$$
 (iii)

$$z(t) = Vt + z_0 \tag{(-1)}$$

در رابطه (1)، (*z*_p(*t*)، موقعیت مکان مرکز جرم اتمهایی است که تحت تأثیر

نیرو قرار میگیرند و z_0 طول آزاد فنر مجازی است که به این اتمها متصل شده است. همچنین k ضریب ثابت فنر مجازی، V سرعت ثابت کشش و U انرژی پتانسیل فنر است که به میدان نیرویی کل افزوده میگردد. نیروی اعمالی به اتمهای مولکول نیز توسط رابطه (2) محاسبه میگردد:

 $F_{\rm P} = -k \left| z_{\rm p}(t) - z(t) \right|$ (7-3) در این مقاله مقدار سرعت ثابت کشش برابر 0.1 Å/ps در این مقاله مقدار سرعت ثابت کشش در مرجع [26] گزارش شده است. این سرعت به عنوان مقدار بهینه سرعت کشش در مرجع [26] گزارش شده است. به کمک این اطلاعات، محاسبه نیروی مورد نیاز برای کشش برحسب زمان شبیه سازی و مختصات واکنشی ممکن خواهد بود. همان طور که از رابطه (1- ج) مشخص است، نیروی دینامیک هدایت شده تابعی از ضریب ثابت فنر مجازی استفاده شده است. به عبارت بهتر، زمانی که مولکول

اکتین به فنر دینامیک مولکولی هدایتشده متصل می گردد، با فرض ضریب

ثابت فنر $k_{\rm act}$ برای مولکول اکتین، کل مجموعه مانند دو فنر سری عمل

 $\frac{1}{k_{\rm sys}} = \frac{1}{k_{\rm act}} + \frac{1}{k}$ (2)

مىكنند و مىتوان نوشت:

که در رابطه (2)، $k_{
m sys}$ ضریب ثابت فنر کل مجموعه است. همان طور که از این رابطه مشخص است اگر مقدار k کوچک باشد، رفتار سیستم تحت تأثیر غالب فنر مجازی دینامیک هدایتشده است و اطلاعاتی از ضریب فنر مولکول اکتین نمی وان به دست آورد. در حالت دیگر، اگر مقدار k بزرگ انتخاب گردد، رفتار سیستم تابع ضریب فنر پروتئین است و بهتر می توان رفتار سیستم را مطالعه نمود. از آنجایی که ضریب فنر مولکول اکتین عامل اصلی در تست کشش و محاسبه مدول یانگ می باشد و مقدار آن مجهول می باشد، در این مقاله دینامیک مولکولی هدایتشده به ازای ده مقدار مختلف ثابت فنر شبیه از شیب استفاده از شیب استفاده از شیب $[0.5-9.5] \ \mathrm{kCal/mol/\AA^2}$ ناحيه خطى نمودار نيرو-تغيير طول پروتئين اكتين، ضريب فنر اكتين $k_{
m act}$ به دست می آید. در ادامه با استفاده نمودار k_{act}-k آزمون همگرایی برای ضریب فنر پروتئین اتخاذ می گردد. با این روش مقدار ضریب ثابت فنر بهدست آمده برای اکتین مستقل از ضریب ثابت فنر مجازی دینامیک هدایتشده خواهد بود. همچنین بهمنظور اطمینان از صحت نتایج و حذف تأثیر نیروهای تصادفی دینامیک مولکولی هر شبیهسازی 3 مرتبه تکرار شده است و میانگین نتایج سه شبیه سازی در نظر گرفته می شود. در مجموع با توجه به دو سیستم ایدی پی و ای تی پی، 10 ضریب ثابت فنر مختلف و سه مرتبه تکرار هر، 60 شبيهسازي مجزا صورت پذيرفته است.

همان طور که پیشتر اشاره گردید، تکپار اکتین به صورت رشتهای در داخل سلول وجود دارد. در رشته اکتین، تکپارهای اکتین در جهت طولی به یکدیگر متصل شده و رشتهی اکتین را تشکیل میدهند. اتصال تکپارها به رشته اکتین از ناحیه مثبت، و انفصال تکپارها از جهت منفی صورت میگیرد. در شبیهسازی دینامیک مولکولی هدایتشده اترهای مC موجود در سر مثبت تحت تأثیر نیروی کششی قرار گرفته و اترها سر منفی به صورت ثابت نگه داشته میشوند. اترهای مCاین دو گروه، اترهایی هستند که در دو تکپار اکتین مجاور در رشته اکتین با یکدیگر برهمکنش دارند که از مرجع [27] استخراج شده است. جدول 2 نشاندهنده گروهبندی این اترها میباشد. از آن میباشد، برای تشخیص میان اترهای برهمکنش کننده میان دو تکپار مجاور میباشد، برای تشخیص میان اترهای برهمکنش کننده میان دو تکپار مجاور بایستی ساختار رشته اکتین مورد مطالعه قرار گیرد. در مرجع [27] لیست

¹ CGenFF ² SPARTAN

Switching function

⁴ Particle Mesh Ewald (PME)

⁵ Conjugate gradient

⁶ Langevin

⁷ Nosé–Hoover ⁸ Ensemble

⁹ Atomic-Force Microscopy (AFM)

جدول 2 دستهبندی ات_مهای ثابت و اتمهای تحت بارگذاری کششی **Table 2** Classification of fixed and SMD atoms

نوع آمينواسيد	شماره توالى	نوع گروه اتمی
GLY	168	
ASP	288	
THR	351	اتمهای ثابت
GLN	354	
CYS	374	
VAL	45	
GLY	197	م م د
GLY	204	انههای تخت نیروی کششی
ALA	245	

اتمهای برهمکنش کننده میان دو تکپار ذکر شده است. در مقاله حاضر اتمهای ثابت و اتمهای تحت بارگذاری مطابق مرجع مذکور انتخاب شدهاند. این اتمها در شکل 3 نشان داده شدهاند. شکل 4 سادهسازی بارگذاری کششی وارد بر تکیار اکتین را نشان میدهد.

مدول یانگ¹ تکپار اکتین نیز با استفاده از ثابت فنر آن به وسیله رابطهی (3) محاسبه می گردد:

$$E = \frac{F L_0}{A \Delta L} = \frac{F}{\Delta L} \times \frac{L_0}{A} = K_{\text{atn}} \times \frac{L_0}{A}$$
(3)

که در رابطه (3)، F نیروی کشش، ΔL تغییر طول تکپار در راستای کشش، L_0 مل طول اولیه تکپار در راستای کشش و A مساحت سطح مقطع معادل تکپار است.



Fig. 3 Classification of fixed and SMD atoms شکل 3 دستهبندی اتمهای ثابت و اتمهای تحت بارگذاری کششی



Fig. 4 Overview of tensile load on actin monomer in this study شکل 4 سادهسازی بارگذاری کششی تکپار اکتین

¹ Young's modulus

همچنین در این مقاله به محاسبه طول پایسته² پرداخته شده است. طول پایسته یک ویژگی مکانیکی است که سختی یک زنجیرهی پلیمری را توصیف می کند. طول پایستار با استفاده از رابطه (4) محاسبه می گردد [28]:

$$\xi_P = \frac{EI}{K_B T} \tag{4}$$

که در رابطه (3)، $K_{\rm B}$ ثابت بولتزمن³، T دمای شبیهسازی، I ممان اینرسی سطح و E مدول یانگ است. برای نمایش ساختار مولکولی و ساخت سیستم از برنامه وی مدی⁴ [29] استفاده شده است. طرحواره کلی سیستم در شکل 5 نشان داده است. این شکل نمایش پروتئین در محیط حلال اب است

تمامی شبیهسازیهای انجام شده در این مقاله بر روی سیستم پردازش سریع⁵ دانشگاه صنعتی شریف با 24 هسته پردازشی و همراه باپردازش GPU اجرا شده است. متعادل سازی هر سیستم 15 ساعت و هر تست کشش 3 ساعت به طول انجامید که در مجموع زمان اجرای تمامی شبیهسازی صورت گرفته در این مقاله برابر در حدود 210 ساعت است. در ادامه به بررسی نتایج حاصل از شبیهسازی ها پرداخته می شود.

3- نتايج و بحث

همان طور که پیش تر اشاره گردید، هر دو سیستم ابتدا به مدت یک نانوثانیه متعادل شدند. در مدت متعادلسازی جذر متوسط مربع⁶ اتمهای پروتئین تکپار اکتین ای دی پی برابر 3.47 آنگستروم و برای سیستم تکپار اکتین ای تی پی برابر 3.46 آنگستروم بود.

شبیهسازی ها برای 10 ضریب ثابت فنر مختلف، در دو سیستم مختلف ای تی پی و ای دی پی در بازی زمانی 350 پیکو ثانیه انجام پذیرفت و هر شبیهسازی سه مرتبه تکرار شد. به این ترتیب 60 شبیهسازی مجزا صورت گرفته است و مقدار نیروی لازم برای کشش پروتئین در هر شبیهسازی استخراج شده است. منحنی این نیرو در شکل 6 درج شده است. سرعت کشش دینامیک مولکولی هدایتشده برابر 1.0 آنگستروم بر پیکوثانیه انتخاب شده و مدت زمان کل شبیهسازی برابر 350 پیکوثانیه است. لذا در مجموع شده و مدت زمان کل شبیه سازی برابر 350 پیکوثانیه است. لذا در مجموع پروتئین به مقدار 35 آنگستروم می اشد، کرنش این مجموعه در 42 درصد است.



Fig. 5 System setup: New cartoon view of the solvated actin monomer شکل 5 سیستم شبیه سازی شامل تکپار اکتین و حلال آب

² Persistence length

³ Boltzmann's constant

⁴ VMD

⁵ High Performance Computer (HPC)

⁶ Root mean square



Fig. 7 Molecular spring constant k_{am} plotted against the external spring constant k.

شکل 7 نمودار تغییرات سختی تکپار اکتین در مقابل ثابت فنر مجازی دینامیک مولکولی هدایتشده

جدول 3 مقایسه مدول یانگ اجزای چارچوب یاخته با تکپار اکتین Table 3 Comparison of Young's modulus of cytoskeleton components with actin monomer

مدول يانگ (MPa)	روش محاسبه	مرجع	نام جز
380-540	شبيەسازى ديناميک مولكولى	[16]	اينترمديت فلامنت
300-900	ميكروسكوپ نيروى اتمى	[30]	اينترمديت فلامنت
380	ديناميک مولکولي	[17]	ميكروتيوبيول
130-170	ميكروسكوپ نيروي اتمي	[31]	ميكروتيوبيول

مستقل به دست آمده است. همچنین در این مقاله برای مطالعه رفتار مکانیکی دو حالت مختلف تکپار از ساختارهایی استفاده شده است که دارای تفاوت ساختاری علاوه بر مولکول نوکلئوتیدی است.

در مقاله مزبور از ساختار پیدی بی ZZWH برای تکپار اکتین ای تی پی استفاده شده است که دارای حلقه دناز I باز است و از ارائه ساختار دقیق این حلقه صرف نظر شده است که در نتیجه باعث ایجاد تفاوت ساختاری با تکپار ای دی پی اکتین می شود. همچنین با توجه به اینکه تنها تفاوت دو ساختار تکپار اکتین ای دی پی و ای تی پی در مولکول نو کلئوتید است و تعداد اتم های مولکول های ای دی پی و ای تی پی به ترتیب برابر 42 و 47 اتم است⁴ لذا با توجه به تعداد کل اتم های تکپار اکتین، مولکول نو کلئوتیدی کم تر از 1 درصد اتم های پروتئین اکتین را تشکیل می دهد، در نتیجه انتظار می رود اختلاف کمی میان رفتار مکانیکی دو تکپار وجود داشته باشد در حالی که در مرجع مزبور اختلاف مدول یانگ دو تکپار 400 MPa گزارش شده است که حدودا 50 درصد با یک یگر اخلاف دارند.

چقرمگی^{*} بهصورت میزان انرژی جذب شده در ازای اعمال نیروی کششی در واحد حجم مواد تعریف می شود و سطح زیر نمودار تنش-کرنش می باشد که با استفاده از رابطه (5) محاسبه می گردد.

$$\vartheta^* = \int_0^{\infty} \sigma d\varepsilon \tag{5}$$

در رابطه (5)، o و ٤ به ترتیب تنش و کرنش تکپار می باشند. در جدول 4 میزان چقرمگی^{*} پروتئین اکتین برای کرنش 5 درصد محاسبه شده است. از آن جایی که سختی تکپار اکتین در محدوده ضریب ثابت فنر 6.5-5.5 kCal/mol/Å² برای این



Fig. 6 Force plotted against molecular elongation for the soft and the stiff spring constants \boldsymbol{k}

شکل 6 منحنی تغییرات نیرو برحسب تغییر طول تکپار اکتین به ازای دو ضریب ثابت فنر مجازی دینامیک مولکولی هدایتشده

در این مقاله از میدان نیرویی چارم استفاده شده است که میدانی غیرفعال است و توانایی مدلسازی تشکیل و شکسته شدن پیوندها را ندارد. لذا استفاده از این میدانهای نیرویی در محدوده تغییر شکلهای پلاستیک میتواند منجر به تولید خطای چشم گیر در نتایج شبیهسازی گردد. بنابراین در این مقاله تنها ناحیه خطی و ابتدایی در نظر گرفته میشود و تغییر طول 5 آنگستروم که معادل کرنش 6 درصد است، به عنوان تغییر طول الاستیک مدنظر قرار می گیرد [20]. مشاهده می گردد که با استفاده از ثابت فنر متفاوت، رفتار مکانیکی پروتئین تغییر می کند و نتایج شبیهسازیها حاکی از آن است که هرچه ثابت فنر بزرگتر باشد، پروتئین رفتار سختتری از خود نشان می دهد.

شیبخط مماس بر ناحیه کرنش شش درصد منحنی نیرو-تغییر شکل سیستم، برای تمامی شبیهسازی در هر دو سیستم اکتین تکپار ایدیپی و ای تی پی محاسبه شده است و در شکل 7 نشان داده شده است. در این شکل مقدار میانگین و انحراف معیار هر سه شبیه سازی یک ثابت فنر همچنین مقدار همگرایی سختی پروتئینهای ای دی پی و ای تی پی نشان داده شده است. مقدار همگرایی سختی پروتئین اکتین در حالت ای دی پی برابر 215.16 pN/Å و برای حالت ای تیپی برابر 228.24 pN/Å است. شیب مثبت و روند صعودی منحنیها حاکی از افزایش سختی پروتئین در ازای افزایش ضریب ثابت فنر دینامیک مولکولی هدایتشده است. در ادامه مدول یانگ پروتئین تكپار اكتين توسط رابطه (4) محاسبه شده است. مدول يانگ تكپار اكتين اىتىپى برابر 643.21 MPa و براى تكپار اىدىپى برابر 606.35 MPa استخراج شده است. مقادیر مدول یانگ بهدست آمده در محدوده مدول یانگ دیگر پروتئینهای مکانیکی داخل سلول است. در جدول 3 مدول یانگ دو جز اصلی دیگر چارچوب یاخته (اینترمیدیت فلامنت و میکروتیوبیول)، درج شده است. مقدار مدول یانگ بدست آمده برای تکپار اکیتن به طور تقریبی دو برابر مدول یانگ دو جز دیگر چارچوب یاخته است.

در مطالعات پیشین [20] مدول یانک MPa 800 برای تکپار اکتین ای تی پی و 430 MPa برای تکپار ای دی پی محاسبه شده است. تفاوت نتایج مطالعه حاضر و مرجع [20] در ساختار پی دی بی انتخابی و استفاده از یک ثابت فنر دینامیک مولکولی هدایت شده است. در این مقاله تنها از یک ثابت فنر استفاده شده است در حالی در مطالعه حاضر نشان داده شد که مدل سازی رفتار مکانیکی تکپار اکتین با استفاده از دینامیک مولکولی هدایت شده تابع ثابت فنر انتخابی است و نتایج از همگرایی 10 ضریب ثابت فنر

ضرایب ثابت فنر گزارش شده است. همان طور که مشاهده می گردد اکتین ای تیپی از اکتین ای دیپی چقرم تر است و هر چه یک جسم رفتار چقرم تری از خود نشان دهد به این معنی است که در برابر ضربه و جذب انرژی تغییر شکل کششی بهتر عمل می کند. با توجه به تفاوت سختی و چقرمگی^{*} دو نوع تکپار اکتین در ادامه بررسی دقیق تر رفتار مولکول نوکلئوتیدی در طی شبیه سازی ها پرداخته می شود.

بهمنظور مقایسه رفتار مکانیکی تکپار اکتین ایدیپی و ایتیپی و تأثیر مولكول نوكلئوتيد، اكنون به ارائه برهمكنش اين مولكول و پروتئين پرداخته می شود. بدین منظور رفتار این مولکول در طی بار گذاری کششی بررسی می گردد. از بین 60 شبیه سازی صورت گرفته، شبیه سازی های با ثابت فنر 9.5- 6.5 به عنوان نمونه مدنظر قرار می گیرد. درنتیجه مجموعاً برای هر تکپار 12 شبیهسازی مجزا مورد تحلیل قرار گرفته است و برهمکنش این مولکول با پروتئین برای این شبیهسازی بررسی می گردد. معیار مقایسهی رفتار دو تکپار، تعداد پیوندهای هیدروژنی و انرژی برهمکنش غیر پیوندی ست. پیوند هیدروژنی بین اتمهای هیدروژن و اتمهایی که الکترونگاتیوی بالایی دارند برقرار میشود. این پیوندها میتوانند بین مولکولهای مختلف و یا بین اتمهای مختلف یک مولکول (درونمولکولی) ایجاد شوند [32]. انرژی برهمکنش های غیر پیوندی نیز شامل برهمکنش های واندروالسی و الکترواستاتیکی می باشد. پیوند هیدروژنی و برهمکنش های غیر پیوندی برای هر شبیه سازی، توسط نرمافزار وی امدی محاسبه شده است. در شکل های 8 و 9 به ترتيب تابع چگالي احتمال¹ تعداد پيوندهاي هيدروژني ميان مولکول ایدی و پروتئین و همچنین مولکول ای تی پی و پروتئین در 12 شبیه سازی هر تکپار نشان داده شده است. در این شکلها، منحنی برآورد چگالی کرنل 2 به دادهها منطبق شده است. همانطور که مشاهده می گردد تعداد پیوندهای

جدول 4 چقرمگی^{*} تکپار اکتین برای کرنش 5 درصد

Table 4 Toughness Of a	acun monomer for 5%	strain
K	چقرمگی (مگاپاسکال)	
(kCal//mol/Å ²)	ATP	ADP
6.5	10.538	10.057
7.5	11.619	10.179
8.5	12.859	9.957
9.5	14.234	12.708
ميانگين	12.312	10.725



Fig. 8 Number of hydrogen bonds between ATP and actin monomer شکل 8 تعداد پیوندهای هیدروژنی بین مولکول ای تی پی و تکپار اکتین

¹ Probability density function

² Kernel density estimation



Fig. 9 Number of hydrogen bonds between ADP and actin monomer شکل 9 تعداد پیوندهای هیدروژنی بین مولکول ای دی پی و تکپار اکتین

هیدروژنی میان مولکول ای تیپی و پروتئین به طور میانگین بیشتر از مولکول ای دی پی و پروتئین است. به طوری که میانگین تعداد پیوند برای تکپار ای دی پی، 20 پیوند و برای تکپار ای دی پی، 16 پیوند است. تعداد بیشتر پیوندهای هیدروژنی در تکپار ای تی پی سبب افزایش سختی مولکول در تغییر شکل می گردد. در نتیجه یکی از علل تفاوت سختی تکپار ای تی پی و ای دی پی تفاوت در پیوندهای هیدروژنی است.

همچنین در شکل 10 به مقایسه انرژی غیر پیوندی این دو تکپار پرداخته شده است. در میدان نیرویی چارم انرژی غیر پیوندی توسط رابطه (6) محاسبه میگردد.

$$\begin{split} U_{\text{non bonded}} &= U_{\text{LJ}} + U_{\text{elec}} \quad (\text{ij} - 6) \\ U_{\text{LJ}} &= \sum_{\text{nonb-pairs}} \varepsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_{ij}^{\min}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{ij}^{\min}}{r_{ij}} \right)^{6} \right] \quad (\because -6) \\ U_{\text{elec}} &= \sum_{\text{nonb-pairs}} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}} \quad (\sub -6) \end{split}$$

که در رابطه (6) فوق U_{L1} پتانسیل واندروالسی و U_{clec} پتانسیل r_{ij}^{\min} i و i م و i م و i و r_{ij}^{\min} i الکترواستاتیکی است. همچنین \mathfrak{s}_{ij} ثابت لنارد جونز برای دو اتم i و i و i م الکترواستاتیکی است. همچنین \mathfrak{s}_{ij} ثابت لنارد جونز برای دو اتم است. \mathfrak{s}_{ij} فاصله دو اتم \mathfrak{s}_{ij} بار الکتریکی ذره i ام و \mathfrak{F} ثابت گذردهی است. همان طور که مشاهده می- \mathfrak{q}_i بار الکتریکی غیر پیوندی رابطه معکوس با فاصله دو اتم دارد. با توجه به بارگذاری کششی بر روی تکپار اکتین و تغییر شکل اکتین، فاصله اتم ه



Fig. 10 Nonbonded energy between nucleotide molecule and actin monomer

مولکول نوکلئوتید با پروتئین تغییر میکند و در نتیجه انتظار میرود انرژی غیر پیوندی میان این دو جز در طی بارگذاری کششی تغییر کند.

بر مبنای رابطه (6) انرژی غیر پیوندی مولکول نوکلئوتید و پروتئین اکتین محاسبه شده است. همان طور که در شکل 10 مشخص است، میزان انرژی غیر پیوندی میان مولکول ای تی پی و پروتئین اکتین بیشتر از میزان این انرژی در حالت ای دی پی و پروتئین اکتین است. بهمنظور حذف نوسانات و نویز انرژی محاسبه شده، یک چندجملهای مرتبه 6 در هر حالت به انرژی محاسبه شده منطبق شده است. از نتایج به دست آمده می توان استنباط نمود که به دلیل اینکه تعداد پیوندهای هیدروژنی و انرژی های غیر پیوندی در حالت اکتین ای تی پی بیشتر از حالت اکتین ای دی پی است، لذا وجود سختی بیشتر در این مولکول امری منطقی است.

اکنون با استفاده از محاسبه طول پایسته اکتین و مقایسه آن با دادههای آزمایشگاهی موجود، به بررسی صحتوسقم نتایج این شبیهسازی پرداخته می شود. با توجه به اینکه در مقاله حاضر، تکپارهای اکتین ای دی پی و ای تی یی بررسی شده است، برای محاسبه طول پایسته، نیز دو مقدار می توان گزارش کرد. با استفاده از رابطه (4) طول پایسته اکتین ای دی پی برابر 15.15 میکرومتر و اکتین ایتیپی برابر 16.07 میکرومتر به دست آمده است. به دليل اينكه معمولاً در رشته اكتين هر دو تكپار به صورت همزمان حضور دارند و در سر مثبت اکتین تجمع تکپار اکتین ای تی پی و در سر منفی رشته تجمع تکپار ای دی پی بیشتر است، لذا نمی توان رشته اکتین را متشکل یک نوع تکپار در نظر گرفت لذا در این مقاله برای گزارش طول پایسته اکتین مقدار میانگین دو طول طول پایسته به دست آمده، گزارش می شود که برابر 15.61 میکرومتر می باشد. در جدول 5 به مقایسه مقادیر به دست آمده طول پایسته رشته اکتین با مقادیر آزمایشگاهی، پرداخته شده است. همان طور مشخص است مقدار به دست آمده از مطالعه حاضر همخوانی قابل قبولی با دادههای آزمایشگاهی دارد. با توجه به مقادیر متفاوت گزارش شده برای طول پایسته اکتین، به طور تقریبی طول پایسته 16μm در مرجع [36] به عنوان مقدار مشترک تمامی روشها پیشنهاد شده است. با در نظر گرفتن این مقدار، خطای نتایج پژوهش حاضر برابر %2.38 است که میزان خطای قابل قبولی است و نشان دهنده اعتبار و صحت نتایج شبیه سازی می باشد.

5- نتیجه گیری

اکتین فراوان ترین پروتئین درون یاخته است و جز اصلی تحمل بارهای کششی وارد بر یاخته به حساب میآید. در این مقاله بر روی رفتار مکانیکی اکتین تحت بارگذاری کششی بحث شده است. تکپارهای اکتین ای دی پی و ای تی پی با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی هدایت شده، تحت بارگذاری کششی قرار گرفتهاند. با توجه به اینکه، در دینامیک مولکولی

جدول 5 مقایسه طول پایسته رشته اکتین با مطالعه گذشتگان

Table 5 Persistence length of actin filament in various studies				
طول پایسته (µm)	روش	مرجع		
17.5±1.1	ميكروسكوپ فلوروسنس	[33]		
16.7±0.02	حرکت بروانی میکروسکوپ فلوروسنس	[34]		
18.0	نوسانات دمايى	[7]		
15.69	محاسبه أماري طول ابتدا - انتها رشته اكتين	[35]		
15.61±0.65	ديناميک مولکولي	مطالعه حاضر		

هدایتشده، اعمال کشش توسط اتصال فنر مجازی صورت می گیرد؛ لذا رفتار اکتین تابع ثابت فنر مجازی دینامیک مولکولی هدایت شده می باشد. در این پژوهش رفتار مکانیکی اکتین به ازای 10 ضریب ثابت فنر مختلف شبیهسازی شد. نتایج نشان می دهد که افزایش ثابت فنر مجازی منجر به همگرایی نتایج می گردد. همچنین تکپار ای تیپی دارای مدول یانگ و سختی بیشتری نسبت به تکپار ای دی پی است. به منظور اثبات این ادعا دو معیار تعداد پیوندهای هیدروژنی و مقدار انرژی غیر پیوندی میان مولکول نوکلئوتید و تکپار اکتین ارائه گردید و مشاهده شد که تعداد پیوندهای هیدروژنی به صورت میانگین برای تکپار اکتین ایتیپی بیشتر از تکپار ایدیپی است. مدول یانگ محاسبه برای تکپار اکتین ایدی پی و ایتی پی به ترتیب برابر 606.35 و 643.21 مگاپاسکال محاسبه گردید. همچنین به منظور صحه گذاری و اعتبار سنجى نتايج، طول پايسته رشته اكتين محاسبه گرديد. با مقايسه طول پایسته بدست آمده با نتایج آزمایشگاهی و تحقیقات گذشتگان، همخوانی قابل قبولی میان نتایج مشهود است. در آینده می توان، تحقیقات را بر روی مطالعه تنش برشی تکیار اکتین، نقش پروتئینهای متصل شونده به اکتین در رفتار مکانیکی آن و مطالعه نرخ کرنش در رفتار ویسکوالاستیک اکتین بسط داد. . همچنین مطالعه تاثیر تغییرات دما بر رفتار مکانیکی اکتین می تواند چالش جدیدی در ادامه این مسیر باشد. علاوه بر این، در روند پیش رو می توان به بررسی رفتار مکانیکی رشته اکتین اشاره داشت و با توجه به افزایش ابعاد سیستم در حالت اکتین رشتهای، استفاده از روشهای درشتدانه سازی می تواند مسیر جدیدی در مطالعات صورت گرفته ایجاد سازد.

6- مراجع

- G. M. Cooper, R. E. Hausman, *The Cell: A Molecular Approach*, Fifth Edittion, pp. 473-474, Washington D.C., ASM Press, 2007.
- [2] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, D. Morgan, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*, Sixth Edittion, pp. 898-810, New York, Taylor & Francis, 2014.
- [3] T. D. Pollard, J. A. Cooper, Actin and actin-binding proteins. A critical evaluation of mechanisms and functions, *Annual Review of Biochemistry*, Vol. 55, No. 1, pp. 987-1035, 1986.
- [4] Y. Tsuda, H. Yasutake, A. Ishijima, T. Yanagida, Torsional rigidity of single actin filaments and actin–actin bond breaking force under torsion measured directly by in vitro micromanipulation, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 93, No. 23, pp. 12937-12942, 1996.
- [5] R. Dominguez, K. C. Holmes, Actin structure and function, Annual Review of Biophysics, Vol. 40, No. 6, pp. 169, 2011.
- [6] G. M. Cooper, R. E. Hausman, *The Cell: A Molecular Approach*, Fourth Edittion, pp. 474-476, Washington D.C., ASM Press, 2007.
- [7] H. Isambert, P. Venier, A. C. Maggs, A. Fattoum, R. Kassab, D. Pantaloni, M.-F. Carlier, Flexibility of actin filaments derived from thermal fluctuations. Effect of bound nucleotide, phalloidin, and muscle regulatory proteins, *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 270, No. 19, pp. 11437-11444, 1995.
- [8] T. Splettstoesser, K. C. Holmes, F. Noé, J. C. Smith, Structural modeling and molecular dynamics simulation of the actin filament, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Vol. 79, No. 7, pp. 2033-2043, 2011.
- [9] H. Suda, M. Saito, Molecular dynamics simulations for actin monomers in solution, *Journal of theoretical biology*, Vol. 171, No. 3, pp. 347-349, 1994.
- [10]T. Oda, M. Iwasa, T. Aihara, Y. Maéda, A. Narita, The nature of the globular-to fibrous-actin transition, *Nature Publishing Group*, Vol. 457, No. 7228, pp. 441-445, 2009.
- [11]L. R. Otterbein, P. Graceffa, R. Dominguez, The crystal structure of uncomplexed actin in the ADP state, *Science*, Vol. 293, No. 5530, pp. 708-711, 2001.
- [12]P. Graceffa, R. Dominguez, Crystal structure of monomeric actin in the ATP state structural basis of nucleotide-dependent actin

Chemistry, Vol. 274, No. 52, pp. 37443-37449, 1999.

- [25]K. Vanommeslaeghe, E. Hatcher, C. Acharya, S. Kundu, S. Zhong, J. Shim, E. Darian, O. Guvench, P. Lopes, I. Vorobyov, CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 31, No. 4, pp. 671-690, 2010.
- [26]A. C. Lorenzo, E. R. Caffarena, Elastic properties, Young's modulus determination and structural stability of the tropocollagen molecule: a computational study by steered molecular dynamics, *Journal of Biomechanics*, Vol. 38, No. 7, pp. 1527-1533, 2005.
- [27]K. C. Holmes, D. Popp, W. Gebhard, W. Kabsch, Atomic model of the actin filament, *Nature Publishing Group*, Vol. 347, No. 6288, pp. 44-49, 1990.
- [28]M. J. Buehler, Atomistic and continuum modeling of mechanical properties of collagen: elasticity, fracture, and self-assembly, *Journal of Materials Research*, Vol. 21, No. 08, pp. 1947-1961, 2006.
- [29]W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD: visual molecular dynamics, *Journal of Molecular Graphics*, Vol. 14, No. 1, pp. 33-38, 1996.
- [30]C. Guzman, S. Jeney, L. Kreplak, S. Kasas, A. Kulik, U. Aebi, L. Forro, Exploring the mechanical properties of single vimentin intermediate filaments by atomic force microscopy, *Journal of Molecular Biology*, Vol. 360, No. 3, pp. 623-630, 2006.
- [31]A. Kis, S. Kasas, A. Kulik, S. Catsicas, L. Forró, Temperaturedependent elasticity of microtubules, *Langmuir*, Vol. 24, No. 12, pp. 6176-6181, 2008.
- [32]Mortimer, C.E., Chemistry: A Conceptual Approach, pp. 263-265, New York, Van Nostrand Reinhold Company, 1971.
- [33]F. Gittes, B. Mickey, J. Nettleton, J. Howard, Flexural rigidity of microtubules and actin filaments measured from thermal fluctuations in shape, *The Journal of cell biology*, Vol. 120, No. 4, pp. 923-934, 1993.
- [34]A. Ott, M. Magnasco, A. Simon, A. Libchaber, Measurement of the persistence length of polymerized actin using fluorescence microscopy, *Physical Review E*, Vol. 48, No. 3, pp. 1642-1645, 1993.
- [35] T. Yanagida, M. Nakase, K. Nishiyama, F. Oosawa, Direct observation of motion of single F-actin filaments in the presence of myosin, *Nature Publishing Group*, Vol. 307, No. 5946, pp. 58-60, 1984.
- [36]D. E. Dupuis, W. H. Guilford, J. Wu, D. Warshaw, Actin filament mechanics in the laser trap, *Journal of Muscle Research & Cell Motility*, Vol. 18, No. 1, pp. 17-30, 1997.

dynamics, Journal of Biological Chemistry, Vol. 278, No. 36, pp. 34172-34180, 2003.

- [13]B. Isralewitz, M. Gao, K. Schulten, Steered molecular dynamics and mechanical functions of proteins, *Current Opinion in Structural Biology*, Vol. 11, No. 2, pp. 224-230, 2001.
- [14]M. Tahani, A. M. Naserian Nik, Study of nanomechanical behavior of double-stranded DNA molecule under tensile forces, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 12, pp. 104-112, 2014. (in Persian فارسى)
- [15]H. Hassani-Ardekani, Investigation of the mechanism of dissociation of P-selectin/PSGL-1 complex under stretching with molecular dynamics method, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 16, No. 6, pp. 63-70, 2016. (in Persian ناریس)
- [16]M. J. Buehler, S. Y. Wong, Entropic elasticity controls nanomechanics of single tropocollagen molecules, *Biophysical Journal*, Vol. 93, No. 1, pp. 37-43, 2007.
- [17]Z. Qin, L. Kreplak, M. J. Buehler, Nanomechanical properties of vimentin intermediate filament dimers, *Nanotechnology*, Vol. 20, No. 42, pp. 425101, 2009.
- [18]D. Sept, F. C. MacKintosh, Microtubule elasticity: connecting allatom simulations with continuum mechanics, *Physical Review Letters*, Vol. 104, No. 1, pp. 018101, 2010.
- [19]W. Wriggers, K. Schulten, Investigating a back door mechanism of actin phosphate release by steered molecular dynamics, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Vol. 35, No. 2, pp. 262-273, 1999.
- [20] H. Ghodsi, M. Kazemi, Elastic properties of actin assemblies in different states of nucleotide binding, *Cellular and Molecular Bioengineering*, Vol. 5, No. 1, pp. 1-13, 2012.
- [21]J. C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshid, E. Villa, C. Chipot, R. D. Skeel, L. Kale, K. Schulten, Scalable molecular dynamics with NAMD, *Journal of computational chemistry*, Vol. 26, No. 16, pp. 1781-1802, 2005.
- [22]A. D. MacKerell Jr, D. Bashford, M. Bellott, R. L. Dunbrack Jr, J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins, *The Journal of Physical Chemistry B*, Vol. 102, No. 18, pp. 3586-3616, 1998.
- [23]W. Kabsch, H. G. Mannherz, D. Suck, E. F. Pai, K. C. Holmes, Atomic structure of the actin: DNase I complex, *Nature Publishing Group*, Vol. 347, No. 6288, pp. 37-44, 1990.
- [24]X. Yao, S. Grade, W. Wriggers, P. A. Rubenstein, His73, often methylated, is an important structural determinant for actin a mutagenic analysis of His73 of yeast actin, *Journal of Biological*