

ΑΤΟΜΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΔΥΝΑΜΙΚΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΧΥΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΜΙΚΡΩΝ ΓΡΑΜΜΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ DNA: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΚΑΙ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ**Τ. Αλεξίου,^{1,2} Ε. Κριτή,¹ Δ. Λούκας,¹ Β. Μαυραντζάς^{1,2,3,*}**¹Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ελλάδα²Ινστιτούτο Επιστημών Χημικής Μηχανικής (ΙΕΧΜΗ), Ίδρυμα Τεχνολογίας & Έρευνας (ΙΤΕ)²Department of Mechanical and Process Engineering, ETH Zurich, Switzerland(*vlasis@chemeng.upatras.gr)**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Απαραίτητα σε όλες τις θεμελιώδεις διεργασίες της ζωής, τα βιοπολυμερή DNA απαντώνται σε πληθώρα μοριακών διαμορφώσεων, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα τις τοπολογικά περιορισμένες κυκλικές διαμορφώσεις που εντοπίζονται συχνά στο κυτταρόπλασμα, φτάνοντας σε μοριακά βάρη της τάξης των χιλιάδων ζευγών βάσης, και επιδεικνύοντας ποικιλία σύνθετων δομών όπως οι τοπολογικοί κόμποι και οι υπερ-ελικώσεις. Εκτός αυτού, πολύ μικρότερα κυκλικά μόρια DNA, καθώς επίσης και μικρά μόρια DNA γραμμικής αρχιτεκτονικής με μήκος μέχρι το πολύ διακόσια ζεύγη βάσης, αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον σε εφαρμογές όπως η στοχευμένη μεταφορά φαρμάκων και η καθιέρωση καινοτόμων βιοδεικτών που σχετίζονται με το ελεύθερο, αποκολλημένο από καρκινικούς όγκους DNA (circulating tumour-shed DNA (ctDNA)) το οποίο εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος. Η πρόοδος στις τεχνικές μικρο-ρεολογίας και μικρο-ρευστωνικών συσκευών έχει επιτρέψει την πειραματική παρατήρηση της δυναμικής μεμονωμένων μορίων DNA, ιδιαίτερα αυτών που επιδεικνύουν απλή γραμμική αρχιτεκτονική, σ' ένα μεγάλο εύρος συγκεντρώσεων, από την περιοχή των αραιών έως και την περιοχή των πυκνών διαλυμάτων όπου κάνουν την εμφάνισή τους τοπολογικά διαπλεγμένες διαμορφώσεις.

Στην παρούσα εργασία διερευνήσαμε τη δυνατότητα μοριακών προσομοιώσεων ατομιστικής λεπτομέρειας ως εργαλείο για την εις βάθος κατανόηση των δομικών και δυναμικών ιδιοτήτων διαλελυμένων γραμμικών μορίων DNA, καθώς και για την αποσαφήνιση των μοριακών μηχανισμών οι οποίοι κρύβονται πίσω από αυτές τις ιδιότητες. Διενεργήσαμε λεπτομερείς προσομοιώσεις μοριακής δυναμικής ατομιστικής λεπτομέρειας για αραιά διαλύματα μικρών μορίων DNA γραμμική αρχιτεκτονικής και ακολουθίας βάσεων που αντιστοιχούν σε πειραματικά μελετημένες δομές. Στις προσομοιώσεις χρησιμοποίησαμε μοριακά δυναμικά τελευταίας γενιάς της οικογένειας AMBER κατάλληλα τροποποιημένων ειδικά για τη διπλή έλικα του DNA, όπως το PARMBS1^[1]. Η σύγκριση των προβλεπόμενων τιμών της κατανομής διεδρων γωνιών κατά μήκος του σκελετού των πολυμερικών αλυσίδων DNA επέδειξε εξαιρετική συμφωνία με πειραματικά διαθέσιμα δεδομένα. Αξιοσημείωτη είναι και η ποιοτική επίδραση της αύξησης του μοριακού μήκους στην εμφάνιση μιας βαθμιαίας μετάβασης από μια διαμόρφωση τύπου άκαμπτης ράβδου σε μια ημι-εύκαμπτη διαμόρφωση αλυσίδας η οποία παρατηρείται πολύ πριν την πειραματικά εικαζόμενη τιμή του μήκους ευκαμψίας (περίπου 50nm, που αντιστοιχεί σε περίπου 150 ζεύγη βάσης). Υπολογίσαμε και θα παρουσιάσουμε τη μεταφορική και περιστροφική συνιστώσα του συντελεστή διάχυσης των γραμμικών μορίων DNA που προσομοιώθηκαν και θα τις συγκρίνουμε ενδελεχώς με αντίστοιχα πειραματικά δεδομένα που έχουν ληφθεί με τη βοήθεια της τεχνικής δυναμικής σκέδασης φωτός, όπως και με τις προβλέψεις θεωρητικών μοντέλων που έχουν αναπτυχθεί και δημοσιευτεί στη σύγχρονη βιβλιογραφία για ραβδοειδή μόρια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

[1] Ivani I, Dans P.D., Noy A., et al. (2016). *Nature Methods*, 13(1): 55 -58.