

文章编号:1004-7220(2014)05-0459-06

## 双链 DNA 生物膜弹性模量的蒙特卡罗模拟

汤恒松<sup>1</sup>, 孟玮烈<sup>1</sup>, 谭邹卿<sup>1</sup>, 张能辉<sup>1,2</sup>

(1. 上海市应用数学和力学研究所 上海市力学在能源工程中的应用重点实验室, 上海 200072;

2. 上海大学 理学院, 力学系, 上海 200444)

**摘要:** **目的** 研究吸附于微悬臂梁基底上双链 DNA 生物膜的弹性模量。**方法** 采用基于中观连续介质液晶理论的 Parsegian 经验势, 描述粗粒化 DNA 圆柱之间相互作用能; 采用蒙特卡罗法模拟加载前后 DNA 链的微观分布模式; 采用思想实验法和宏观连续介质压缩弹性杆模型, 预测 DNA 生物膜弹性模量。**结果** 双链 DNA 生物膜的弹性模量约为 0.1 ~ 80 MPa。**结论** 对比随机分布模式, 经典的六角形均匀分布假设低估了 DNA 生物膜的弹性模量; 封装密度的增加和缓冲盐溶液浓度的减小均有助于提高 DNA 生物膜弹性模量。这些结果对进一步认识临床工作中相关 DNA 生物膜的力学性质及其调控规律具有重要意义。

**关键词:** 双链 DNA; 生物膜; 弹性模量; 圆柱模型; 蒙特卡罗法

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

## Monte Carlo simulation for elastic modulus of double-stranded DNA biofilm

TANG Heng-song<sup>1</sup>, MENG Wei-lie<sup>1</sup>, TAN Zou-qing<sup>1</sup>, ZHANG Neng-hui<sup>1,2</sup> (1. *Shanghai Key Laboratory of Mechanics in Energy Engineering, Shanghai Institute of Applied Mathematics and Mechanics, Shanghai 200072, China*; 2. *Department of Mechanics, College of Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China*)

**Abstract:** **Objective** To investigate elastic modulus of double-stranded DNA (dsDNA) biofilm adsorbed on microcantilever substrate. **Methods** Parsegian's empirical potentials based on mesoscopic continuum liquid crystal theory was employed to describe the interaction energy among coarse-grained DNA cylinders; Monte Carlo method was used to simulate the distribution pattern of DNA chains before and after loading. The thought experiment method combined with the compression bar model in the sense of macroscopic continuum mechanics was adopted to predict the elastic modulus of DNA biofilm. **Results** The elastic modulus of dsDNA biofilm ranged from 0.1 MPa to 80 MPa. **Conclusions** It was found out that the classic hypothesis with uniform hexagonal pattern may underestimate the elastic modulus of DNA biofilm when compared with that in random pattern. Moreover, either the increase of packing density or the decrease of buffer salt concentration will help to enhance elastic modulus of DNA biofilm. These results have great significances in further understanding the mechanical properties and regulation rules of DNA biofilm related with clinical work.

**Key words:** Double-stranded DNA; Biofilm; Elastic modulus; Cylinder model; Monte Carlo method

由于成本低、速度快、灵敏度高, 基于微悬臂梁的无标记生物检测技术吸引了许多科学家的关注,

并在病毒检测、基因识别、环境监测、军事安全等领域得到了广泛的应用<sup>[1-2]</sup>。目前有关理论研究工作

收稿日期:2013-10-12; 修回日期:2013-11-25

基金项目:国家自然科学基金资助项目(11272193,10872121), 上海市重点学科建设资助项目(S30106)。

通信作者:张能辉, 教授, Tel:(021)66132303; E-mail:nzhzhang@shu.edu.cn。

还较为少见,主要是基于实验观察在特定条件下的定性分析<sup>[3]</sup>;研究表明,无标记生物检测时,微梁基底上 DNA 生物膜的力<sup>[4-6]</sup>、热<sup>[7-8]</sup>、电<sup>[9-10]</sup>等效应对静态检测的挠度信号会产生影响。然而,由于实验结果的分散性致使微梁变形机理仍存在较大争议,减缓了这一新技术的市场化进程。因此,对于与检测信号密切相关的 DNA 生物膜力学性能的定量研究成为关键问题之一。

随着单分子操纵技术的发展,通过对 DNA 单分子力学性能的大量研究,揭示了 DNA 和蛋白质之间的相互作用机理<sup>[11]</sup>,但是对于 DNA 生物膜的研究工作仍相对较少。欧阳钟灿<sup>[12]</sup>认为,生物膜不是普通的流体或固体,而是液晶。Liu 等<sup>[9]</sup>将 DNA 生物膜视为聚合物毛刷,利用液晶薄膜中观挠曲电理论研究了在种植和杂交状态下微梁挠度检测信号的差别。而 Zhang 等<sup>[10]</sup>认为, DNA 生物膜宏观压电系数的正负决定了微梁弯曲的方向;借助 Strey 等<sup>[13-14]</sup>提出的 DNA 液晶自由能的 Parsegian 经验势, Zhang 等<sup>[15-17]</sup>研究了双链 DNA 生物膜的力学性能。然而,上述解析模型中所采用的简化链间均布假设与自组装实验情况还存在一定差异。例如, Legay 等<sup>[18]</sup>利用原子力显微镜观测发现, DNA 链的微观分布是非均匀的,故有必要研究非均匀分布模式下基底上 DNA 生物膜的力学性能<sup>[19-20]</sup>。

本文放弃传统 DNA 链间均布假设,致力于利用蒙特卡罗法研究随机链间分布模式下双链 DNA 生物膜的弹性模量。首先,给出了基于中观连续介质液晶观点描述 DNA 生物膜自由能的 Parsegian 经验势<sup>[13-14]</sup>,即粗粒化 DNA 圆柱之间的相互作用能与链间距等因素之间的关系。其次,将生物膜视为压缩弹性杆模型,利用思想实验法和蒙特卡罗法模拟了随机分布方式下双链 DNA 生物膜的弹性模量。最后,给出了随机分布方式下双链 DNA 生物膜的弹性模量的数值结果,并与经典六角形均布模式下的预测进行了比较;同时,讨论了封装密度和缓冲溶液盐浓度对 DNA 生物膜弹性模量的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 DNA 生物膜及其微悬臂梁结构

采用巯基自组装技术固定于基底微梁上的 DNA 生物膜主要含有 DNA 分子、盐离子和缓冲溶

液等成分,其厚度为  $H$ 。现以生物膜与基底交界线作为  $x$  轴,在固定端以沿生物膜厚度向上方向为  $y$  轴正方向建立坐标系(见图 1)。位于  $x$  轴上方部分代表 DNA 生物膜;位于  $x$  轴下方部分代表微梁基底,基底是一个层合梁结构,其长、宽、高分别为  $l$ 、 $b$ 、 $h$ ,一般包含金层(Au)、铬层(Cr)、氮化硅层( $\text{SiN}_x$ )。

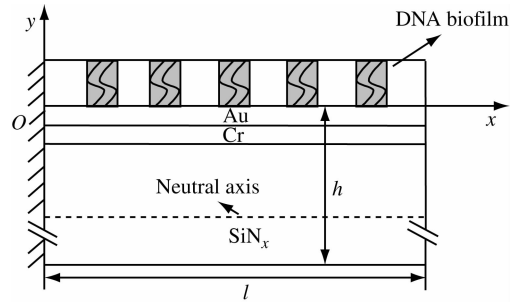


图1 DNA-微悬臂梁结构示意图

Fig. 1 Schematic diagram of DNA-microcantilever beam

### 1.2 DNA 生物膜的中观液晶理论

由于在 DNA 芯片实验中,双链 DNA 的长度一般小于其持续长度  $l_p$  ( $l_p = 50 \text{ nm}$ ),故通常将双链 DNA 粗粒化处理为等效 DNA 圆柱,其直径为  $d_0$ ,高度  $H$  等于生物膜厚度,即  $H = Na$ ,其中  $N$  为碱基对个数, $a$  为单个碱基对的长度。Strey 等<sup>[13-14]</sup>将溶液中 DNA 分子、盐离子和水分子间的复杂作用平均化处理为等效 DNA 圆柱间的相互作用,认为等效 DNA 圆柱间主要存在静电力、水合力和构型熵 3 种基本作用,并且基于中观尺度连续介质观点,提出并实验验证了 DNA 液晶自由能的 Parsegian 经验势。单位长度 DNA 链自由能  $F_1(d)$  与链间距  $d$  的关系为<sup>[4]</sup>

$$F_1(d) = F_0(d) + F_c(d) \quad (1)$$

式中:基本作用能  $F_0(d) = F_e(d) + F_h(d)$ ,其中静电能  $F_e(d) = f_D \sqrt{\pi/2} e^{-d/\lambda_D} / \sqrt{d/\lambda_D}$ ,主要是由磷酸基团水解产生的静电力使链间相互排斥而引起,水合能  $F_h(d) = f_H \sqrt{\pi/2} e^{-d/\lambda_H} / \sqrt{d/\lambda_H}$ ,主要由 DNA 分子对水中的氢键网络扰动引起,而  $F_c(d) = ck_B Tk_c^{-1/4} \left( \frac{\partial^2 F_0(d)}{\partial d^2} - \frac{1}{d} \frac{\partial F_0(d)}{\partial d} \right)^{1/4}$  代表构型熵,主要是由热波动引起的。 $\lambda_D = 0.308 \text{ nm} / \sqrt{I}$  为 Debye 静电屏蔽距离, $I$  为溶液盐浓度, $\lambda_H = 0.29 \text{ nm}$  为水

合长度,  $k_c = k_B T l_p$  表示 DNA 链的弯曲刚度,  $k_B$  为 Boltzmann 常数,  $T$  为温度, 而  $f_D$ ,  $f_H$  和  $c$  是待拟合的经验常数。

因此, 由式(1)可得生物膜自由能为

$$F_{dsDNA} = \frac{lb}{s^2} \sum_{r_0 < d < r_1} HF_1(d) \quad (2)$$

式中:  $s$  为胞元的边长;  $r_0$  为可以接受的最短链间距, 计算时选取为等效 DNA 圆柱的直径  $d_0$ , 以避免 DNA 圆柱间互相重叠;  $r_1$  为截断半径。

### 1.3 DNA 链微观分布的蒙特卡罗模拟

采用蒙特卡罗法模拟加载前后生物膜内 DNA 链的微观分布情况。具体模拟步骤如下:

(1) 随机选择一个 DNA 链, 产生一组随机移动的方向和距离来模拟 DNA 链的自由移动, 且必须满足移动后 DNA 链的位置仍处于所取的胞元中以及胞元中各链间的距离  $d$  满足  $d > r_0$ ;

(2) 计算这次移动前后 DNA 生物膜自由能的变化  $\Delta F_{dsDNA}$ , 如果  $\Delta F_{dsDNA} \leq 0$ , 则新位置被接受, 并执行步骤(4), 如果  $\Delta F_{dsDNA} > 0$ , 则计算新位置被接受的概率  $P = \exp\left(-\frac{\Delta F_{dsDNA}}{k_B T}\right)$ ;

(3) 产生 0 ~ 1 间的随机数  $r$ , 如果  $r < P$ , 则新位置仍被接受, 反之则回到步骤(1);

(4) 更新系统的新位置和相应的物理量, 重复上述过程 1 500 次, 直至获得收敛的计算值。

### 1.4 DNA 生物膜弹性模量的思想实验法

采用宏观连续介质力学观点, 将 DNA 生物膜简化为连续介质弹性杆件。如图 2 所示, 利用思想实验法, 假设 DNA 生物膜受到一对沿  $x$  轴方向的轴向压力  $F$ , 此时生物膜产生轴向的压缩应变  $\varepsilon$  (取应变的绝对值), 在本文的计算中是通过控制端部 DNA 圆柱沿  $x$  轴方向的位移而获得生物膜的平均应变。



图 2 DNA 生物膜压缩弹性杆模型

Fig. 2 Model of compression elastic bar for DNA biofilm

利用蒙特卡罗法模拟获得加载前后生物膜中 DNA 链的微观分布模式, 再依据式(2), 可计算出加载前后 DNA 生物膜自由能的变化为

$$\Delta F_{dsDNA} =$$

$$\frac{lbH}{s^2} \left[ \sum_{r_0 < d_c < r_1} F_1(d_c) - \sum_{r_0 < d < r_1} F_1(d) \right] \quad (3)$$

式中:  $d_c$  为加载变形后胞元中各个 DNA 链间的距离, 而 DNA 生物膜的应变能变化可以表示为

$$\Delta W_s = \int_0^{\Delta l} F d(\Delta l) = \int_0^{\varepsilon} (bH\sigma) l d\varepsilon = \int_0^{\varepsilon} V_0 \sigma d\varepsilon \quad (4)$$

式中:  $F = bH\sigma$ ,  $bH$  为生物膜的横截面面积,  $\sigma$  为生物膜的轴向平均应力; 应变  $\varepsilon = \Delta l/l$ ;  $V_0 = bHl$  表示生物膜压缩前的初始体积。由能量守恒可得  $\Delta F_{dsDNA} = \Delta W_s$ , 于是得到 DNA 生物膜的应力应变关系为

$$\sigma = \frac{1}{V_0} \frac{d\Delta F_{dsDNA}}{d\varepsilon} \quad (5)$$

在小变形假设下, 弹性模量是由应力应变曲线初始段的斜率所决定, 即对应了应变能  $\Delta W_s$  关于应变  $\varepsilon$  (在  $\varepsilon = 0$  处) 的泰勒展开的二次项系数, 因此有

$$\frac{\Delta F_{dsDNA}}{V_0} \approx E \left( \frac{1}{2} \varepsilon^2 + \frac{1}{3} \zeta \varepsilon^3 \right) \quad (6)$$

式中:  $E$  为生物膜的弹性模量,  $\zeta$  为一个常数。通过对自由能改变量  $\Delta F_{dsDNA}$  以及应变  $\varepsilon$  的数值结果进行曲线拟合可以得到两者间的解析关系, 进而得到生物膜弹性模量为

$$E = \frac{1}{V_0} \left. \frac{d^2 \Delta F_{dsDNA}}{d\varepsilon^2} \right|_{\varepsilon=0} \quad (7)$$

对于经典的六角形均匀分布模式, 同样可以通过式(1) ~ (7) 来得到 DNA 生物膜的应力应变关系以及弹性模量。

## 2 结果

计算中, 生物膜尺寸取  $l \times b = 200 \mu\text{m} \times 20 \mu\text{m}$ ; 有关双链 DNA 溶液的经验参数  $f_D$ ,  $f_H$  和  $c$  选取文献 [6, 13-14] 中的经验参数 (见表 1); 其他物理化学参数如下:  $T = 298 \text{ K}$ ,  $k_B = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$ ,  $l_p = 50 \text{ nm}$ ,  $a = 0.34 \text{ nm}$ ,  $N = 30 \text{ nt}$ ,  $d_0 = 2 \text{ nm}$ 。图 3 给出了加载前后计算胞元中 DNA 链微观随机分布模式的对比, 所取胞元满足周期性边界条件, 胞元个数  $N_{\text{cell}} = 1.6 \times 10^5$ , 胞元大小  $s \times s = (lb/N_{\text{cell}})^{1/2} \times (lb/N_{\text{cell}})^{1/2}$ ; 胞元内 DNA 链的等效平均封装密度  $\eta = n_{\text{max}}/s^2$ , 其中  $n_{\text{max}}$  为胞元中 DNA 链的个数, 而胞元内 DNA 链的等效平均链间距

表1 不同盐浓度下 DNA 溶液的经验参数<sup>[6,13-14]</sup>

Tab.1 Empirical parameters of DNA solutions at different salt concentrations

$I/(\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	$f_D/(\text{kJ} \cdot \text{m}^{-1})$	$f_H/(\text{MJ} \cdot \text{m}^{-1})$	$c$
0.1	0.41	0.11	0.8
0.5	3	0.14	1.3
1	0	0.17	1.2

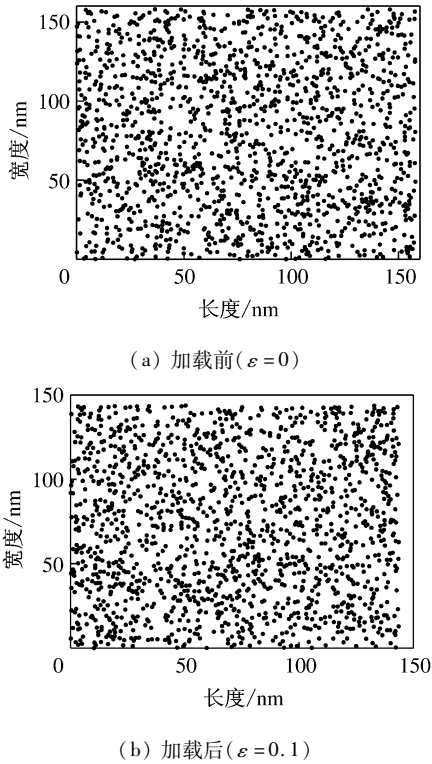


图3 加载前后胞元内双链 DNA 的微观分布

Fig.3 Microscopic distribution of double-stranded DNA

(a) Before loading ( $\epsilon=0$ ), (b) After loading ( $\epsilon=0.1$ )

$$d_{\text{aver}} = 2^{1/2} / (3^{1/4} \eta^{1/2})$$

有关参数为: $r_0 = 2 \text{ nm}$ ,  $r_1 = 1.4d_{\text{aver}}$

图4给出了采用蒙特卡罗法模拟得到的随机分布和六角形均匀分布下双链 DNA 生物膜的应力应变曲线,并与文献[17]中采用解析方法预测的应力应变曲线进行对比,计算时取溶液盐浓度  $I=0.5 \text{ mol/L}$ , DNA 链的等效平均封装密度  $\eta = 6 \times 10^{16} \text{ chains/nm}^2$ 。表2给出了2种分布模式下 DNA 生物膜在压缩变形前后3种基本作用能变化的对比结果( $\epsilon=0.1$ )。图5所示为六角形均匀分布和随机分布模式下双链 DNA 生物膜弹性模量随盐浓度和封装密度变化的情况。

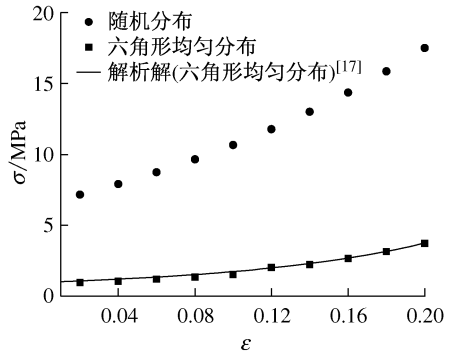


图4 双链 DNA 生物膜的应力应变曲线 ( $I=0.5 \text{ mol/L}$ ,  $\eta = 0.06 \text{ chains/nm}^2$ )

Fig.4 Stress-strain curve of dsDNA biofilm

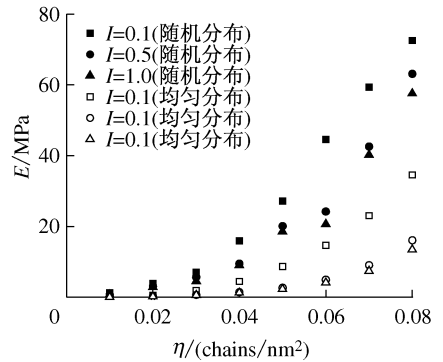


图5 不同盐浓度和封装密度下的双链 DNA 生物膜弹性模量

Fig.5 Elastic modulus of dsDNA biofilm with different salt concentration and packing density

表2 两种分布模式下 DNA 生物膜3种基本作用能变化的比较 ( $I=0.5 \text{ mol/L}$ ,  $\eta = 0.06 \text{ chains/nm}^2$ ,  $\epsilon=0.1$ )

Tab.2 Comparison of variation of 3 basic interaction energy density of DNA biofilm with 2 distribution patterns

	静电能变化/pJ	水合能变化/pJ	构型熵变化/pJ
均匀分布	0.409	0.345	2.66
随机分布	0.411	3.87	2.83

### 3 讨论

由图4可见,本文采用蒙特卡罗数值方法预测得到的六角形均匀分布下双链 DNA 生物膜的应力应变曲线与文献[17]中采用解析方法预测曲线基本重合,从而说明了本文数值算法的可靠性。另外, DNA 生物膜的应力应变曲线大致呈现指数形式增

长,但在应变较小时,应力应变曲线几乎呈线性关系。由于应力应变曲线初始段斜率代表了生物膜的弹性模量,故对比 2 种分布模式下曲线初始段的斜率发现,随机分布模式下 DNA 生物膜的弹性模量的预测值是六角形均匀分布下生物膜弹性模量预测值的 4 倍左右,说明 DNA 链分布的混乱度增加了生物膜的弹性模量。有学者<sup>[4,6,21]</sup>在有关 DNA-微梁弯曲挠度的研究中也发现了类似的现象,随着 DNA 链分布紊乱程度的增加,生物膜的自由能增强,进而致使微梁的弯曲挠度增大<sup>[4,21]</sup>。对比于均匀分布模式,Zhao 等<sup>[21]</sup>认为 DNA 链间的随机分布模式会增大 DNA 生物膜的构型熵,进而导致生物膜的自由能增强。本文计算了 2 种分布模式下 DNA 生物膜静电能、水合能和构型熵的变化(见表 2),相比于六角形均匀分布模式,随机分布模式会同时增加 DNA 生物膜 3 种基本作用能的变化,且水合能的变化占据着主导作用,这与 Hagan 等<sup>[4]</sup>的研究结论一致。

由图 5 可见,在随机分布和均匀分布模式下,双链 DNA 生物膜弹性模量的大小分别维持在 0.5 ~ 80 MPa 和 0.1 ~ 35 MPa。本文在均匀分布模式下关于双链 DNA 弹性模量的蒙特卡罗模拟结果与 Zhang 等<sup>[16]</sup>给出解析预测结果(0.1 ~ 100 MPa)基本吻合。若将本文溶液条件下模拟得到的双链 DNA 生物膜弹性模量与 Legay 等<sup>[18]</sup>利用原子力显微镜在空气中测得的单链 DNA 生物膜(所测 DNA 链的碱基对个数为 25 nt 和 35 nt)弹性模量(330 ~ 800 MPa)对比,可以发现本文研究的 DNA 生物膜较软,这种差异是由不同的环境因素所致,体现了生物分子的自适应性,且符合直观判断,即溶液会软化 DNA 链,致使本文研究的 DNA 生物膜较软。另外,随着封装密度的增加,DNA 生物膜弹性模量总体呈指数增大。同时,在相同的封装密度条件下,对比 3 种不同盐浓度下的生物膜弹性模量,可以发现随着溶液盐浓度的增加,DNA 生物膜弹性模量逐渐减小,这是由于静电屏蔽作用的增强所致。

## 4 结语

生物分子的自适应性使得基底上双链 DNA 生物膜的弹性模量不再是一个固定的常数,其大小与 DNA 链的分布模式、封装密度和缓冲液盐浓度等因素有关,量级在 0.1 ~ 80 MPa。与经典的链间六角

形均匀分布模式相比,随机分布模式下 DNA 生物膜的弹性模量较大;在低封装密度情况下,DNA 生物膜弹性模量对环境因素变化不太敏感,大小基本维持不变,但在高封装密度情况下,随着封装密度的增加,弹性模量呈指数上升;另外,缓冲盐溶液浓度的增大会引起静电屏蔽效应的增强,从而导致 DNA 生物膜弹性模量的减小。这些结果对进一步认识临床工作中相关 DNA 生物膜的力学性质及其调控规律具有重要意义。

## 参考文献:

- [1] Arlett J, Myers E, Roukes M. Comparative advantages of mechanical biosensors [J]. *Nature Nanotech*, 2011, 6(4): 203-215.
- [2] 黄渊,薛长国,张青川,等. 利用微悬臂梁传感对瘦肉精进行非标记检测[J]. *医用生物力学*, 2009, 24(2): 89-93. Huang Y, Xue CG, Zhang QC, et al. Label-free detection of clenbuterol based on microcantilever [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(2): 89-93.
- [3] Zhang NH, Tan ZQ, Li JJ, et al. Interactions of single-stranded DNA on microcantilevers [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2011, 16(6): 592-596.
- [4] Hagan MF, Majumdar A, Chakraborty AK. Nanomechanical forces generated by surface grafted DNA [J]. *J Phys Chem*, 2002, 106(39): 10163-10173.
- [5] Zhang NH, Shan JY. Nanomechanical behaviors of microcantilever-based single-stranded DNA chips induced by counterion osmotic effects [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2011, 10(2): 229-234.
- [6] Zhang NH, Shan JY. An energy model for nanomechanical deflection of cantilever-DNA chip [J]. *J Mech Phys Solids*, 2008, 56(6): 2328-2337.
- [7] Zhang NH, Chen JZ, Wan SX. A model for the hybridization exothermic effect in label-free biodetections by a nanomechanical cantilever-DNA chip [J]. *Int J Thermophys*, 2009, 30(2): 648-660.
- [8] Tan ZQ, Zhang NH. An analytical model for thermal effect of microcantilever-DNA biosensors [J]. *Int J Thermophys*, 2013, 34(6): 1049-1065.
- [9] Liu F, Zhang Y, Ouyang ZC. Flexoelectric origin of nanomechanical deflection in DNA-microcantilever system [J]. *Biosens Bioelectron*, 2003, 18(5): 655-660.
- [10] Zhang NH, Shan JY, Xing JJ. Piezoelectric properties of single-strand DNA molecular brush biolayers [J]. *Acta Mech Sol Sin*, 2007, 20(3): 206-210.

- [11] Bustamante C, Bryant Z, Smith SB. Ten years of tension: Single-molecule DNA mechanics [J]. *Nature*, 2003, 421(6921): 423-427.
- [12] 欧阳钟灿. 生物膜形状的液晶模型理论研究[J]. *液晶与显示*, 2003, 18(2): 79-83.
- [13] Strey HH, Parsegian VA, Podgornik R. Equation of state for DNA liquid crystals: Fluctuation enhanced electrostatic double layer repulsion [J]. *Phys Rev Lett*, 1997, 78(5): 895-898.
- [14] Strey HH, Parsegian VA, Podgornik R. Equation of state for polymer liquid crystals: Theory and experiment [J]. *Phys Rev E*, 1999, 59(1): 999-1008.
- [15] Zhang NH, Chen JZ, Li JJ, *et al.* Mechanical properties of DNA biofilms adsorbed on microcantilevers in label-free bio-detections [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(25): 6659-6666.
- [16] Zhang NH, Meng WL, Tan ZQ. A multi-scale model for the analysis of the inhomogeneity of elastic properties of DNA biofilm on microcantilevers [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(7): 1833-1842.
- [17] Zhang NH, Chen JZ. Mechanical properties of double-stranded DNA bilayers immobilized on microcantilever under axial compression [J]. *J Biomech*, 2009, 42(10): 1483-1487.
- [18] Legay G, Finot E, Meunier-Prest R, *et al.* DNA nanofilm thickness measurement on microarray in air and in liquid using an atomic force microscope [J]. *Biosens Bioelectron*, 2005, 21(4): 627-636.
- [19] 姚文娟, 程向东. 基于神经网络法反求耳结构弹性模量[J]. *医用生物力学*, 2013, 28(1): 20-24.
- Yao WJ, Cheng XD. Inverse derivative of elastic modulus for human ear based on neural network [J]. *J Med Biomech*, 2013, 28(1): 20-24.
- [20] 杨进, 薄雪峰, 钱秀清, 等. 基于整体膨隆实验的虹膜弹性模量求解方法[J]. *医用生物力学*, 2010, 25(3): 182-185.
- Yang J, Bo XF, Qian XQ, *et al.* Measuring iris elastic modulus based on holistic iris deformation experiment [J]. *J Med Biomech*, 2010, 25(3): 182-185.
- [21] Zhao Y, Ganapathysubramanian B, Shrotriya P. Cantilever deflection associated with hybridization of monomolecular DNA film [J]. *J Appl Phys*, 2012, 111(7): 074310(1-9).