



مقایسه روش‌های اختلال انرژی آزاد و انتگرال گیری ترمودینامیکی برای محاسبه تغییرات انرژی آزاد تعادلی

عطیه (نجلا) حسینی^{۱*} و محمد رضا اجتهادی^۲

۱. پژوهشکده نانو دانشگاه صنعتی شریف، تهران

۲. دانشکده فیزیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

پست الکترونیکی: Najla.hosseini@fkem1.lu.se

(دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۵/۱۸؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۰/۷/۶)

چکیده

محاسبه تفاوت انرژی آزاد بین حالت اولیه و پایانی یک فرایند، از مهم‌ترین محاسبات در سامانه‌های زیستی است. فرایندهای زیستی همراه با تغییر انرژی آزاد هستند. از جمله این فرایندها می‌توان به عبور داروها از غشای سلول‌ها، واکنش‌های آنزیمی، برهمکنش‌های دارو-پروتئین، برهمکنش‌های لیگاند-گیرنده سلول‌ها و انتقال ساختاری از سیس به ترانس اشاره کرد. در پژوهش‌های دارویی، پیش‌بینی تأثیرات کلینیکی دارو بستگی به درک جزئیات برهمکنش‌های دارو با سامانه‌های زیستی دارد. برای این منظور از محاسبه تفاوت انرژی آزاد، می‌توان استفاده کرد. با دانستن تفاوت انرژی آزاد در چنین فرایندهایی، می‌توان درکی از چگونگی برهمکنش‌ها داشت. از آنجایی که درک جزئیات برهمکنش‌ها در ابعاد مولکولی معمولاً با روش‌های آزمایشگاهی امکان‌پذیر نیست، برای این منظور از روش‌های محاسباتی مانند دینامیک مولکولی استفاده می‌شود. در میان روش‌های متفاوتی که از سال ۱۹۳۵ تا به امروز ارائه شده‌اند، می‌توان به نظریه اختلال در سال ۱۹۵۴ و روش انتگرال گیری ترمودینامیکی در سال ۱۹۳۵ اشاره کرد. اولین شبیه‌سازی انجام‌شده با استفاده از روش اختلال، برای محاسبه تفاوت انرژی آزاد در فرایند تبدیل متانول به اتان بوده است، که این تفاوت، ۶/۷ کیلوکالری بر مول محاسبه شده است. عدد آزمایشگاهی گزارش شده ۹/۶ کیلوکالری بر مول است. نزدیکی بسیار زیاد عددهای محاسباتی و آزمایشگاهی نشان‌دهنده موفقیت این روش محاسباتی است. هر چند روش اختلال انرژی آزاد و انتگرال گیری ترمودینامیکی بسیار مشابه هستند، اما تفاوت‌هایی با یکدیگر دارند. در این مقاله به تفاوت‌های این دو روش پرکاربرد از دیدگاه دقت و هزینه محاسباتی می‌پردازیم. همچنین، نشان خواهیم داد که روش اختلال انرژی آزاد روشی سریع‌تر در مقایسه با روش انتگرال گیری ترمودینامیکی است، در حالی که روش انتگرال گیری ترمودینامیکی روشی دقیق‌تر از نظر محاسبات است.

واژه‌های کلیدی: تفاوت انرژی آزاد، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، روش اختلال، روش انتگرال گیری ترمودینامیکی، اثر حلال بر انرژی آزاد،

داروی پکلیتکسل

آزاد لازم است. انرژی آزاد در یک سامانه آماری کانونی (NVT)

۱. مقدمه

به صورت تابع انرژی آزاد هلمهولتز (A) بیان می‌شود،

برای درک دقیق برهمکنش‌های مولکولی، محاسبه دقیق انرژی

یافته‌اند [۴].

در سامانه‌هایی که در آنها واکنش‌هایی شیمیایی اتفاق می‌افتند، مانند واکنش‌هایی آنزیمی می‌توان روش اختلال انرژی آزاد [۷] یا انتگرال‌گیری ترمودینامیکی را به کار برد [۸]. از این روش‌ها برای طراحی داروهای جدید با هدف افزایش بازدهی درمانی می‌توان استفاده کرد [۹]. از سویی دیگر، افزایش به کارگیری نانو مواد در صنعت و در محصولات نگرانی‌هایی در خصوص مسائل زیست محیطی و سلامتی انسان به دنبال دارد [۱۰]. گرچه تاکنون مطالعات زیادی در خصوص تأثیر نانو مواد در محیط برون‌تنی/درون تنی انجام شده و به چاپ رسیده است [۱۱-۱۵]، همچنان چالش‌های زیادی در خصوص فصل مشترک بین نانو مواد و محیط‌های زیستی است. درک و شبیه‌سازی برهمکنش‌ها در ابعاد مولکولی کمک شایانی به طراحی‌های با بازدهی بالا می‌کند. از این رو، پرداختن به جزئیات تفاوت این دو روش از جنبه دقت، می‌تواند در انتخاب روش مناسب در شبیه‌سازی مفید باشد.

با توجه به رابطه (۲)، برای محاسبه انرژی آزاد در روش‌های محاسباتی، به تابع پارش یا انرژی پتانسیل در دو حالت اولیه و نهایی نیاز است. در این روش‌ها با معرفی یک پارامتر جفت شدگی (معمولاً با λ نشان داده می‌شود) که مقادیر از ۰ تا ۱ دارد، هامیلتونی سامانه از حالت اولیه ($\lambda=0$ با پتانسیل U_0) به حالت‌های میانی ($0 < \lambda < 1$ با پتانسیل U_λ) و سپس حالت پایانی ($\lambda=1$ با پتانسیل U_1) برده می‌شود. در هر مقدار λ ، یک شبیه‌سازی با پتانسیل متناسب انجام می‌شود و سپس تفاوت انرژی آزاد بین λ_{i+1} و λ_i محاسبه می‌شود [۱۶]. شایان ذکر است که با افزایش تعداد λ ، می‌توان نمونه برداری دقیق‌تری از فضای فاز داشت.

در روش اختلال، پتانسیل در هر حالت میانی (i) به صورت ترکیب خطی $(U_\lambda = (1-\lambda)U_0 + \lambda U_1)$ محاسبه می‌شود. سپس، تفاوت انرژی آزاد بین λ_{i+1} و λ_i ($\Delta G_{i \rightarrow i+1}$) با میانگین‌گیری هنگردی روی λ_i به دست می‌آید. در روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی، در هر حالت میانی پتانسیل از ترکیب خطی پتانسیل اولیه و نهایی حساب می‌شود. برای به

$(A = U - TS)$ ، در اینجا U انرژی درونی، P فشار، S آنتروپی و T دما است. در سامانه آماری هم‌دما-هم‌فشار (NPT) از انرژی آزاد گیبس استفاده می‌شود، ($G = U + PV - TS$)، در اینجا P فشار و V حجم است. در حالتی که کار بر روی سامانه انجام شود و در شرایط مشابه آزمایشگاه از انرژی آزاد گیبس (G) استفاده می‌شود [۱]. تفاوت انرژی آزاد بین حالت اولیه و نهایی را با روش‌های آزمایشگاهی و محاسباتی می‌توان به دست آورد. در روش‌های آزمایشگاهی بر اساس نسبت غلظت فرآورده‌ها به واکنش دهنده‌ها، می‌توان برای برخی از فرایندها محاسبات را انجام داد. برای دستیابی به انرژی آزاد در روش‌های محاسباتی می‌توان از کار انجام شده روی سامانه با به کارگیری روش جازینسکی استفاده کرد [۲ و ۳]،

$$\exp\left(-\frac{1}{k_B T} \Delta G\right) = \langle \exp\left(-\frac{1}{k_B T} W\right) \rangle, \quad (1)$$

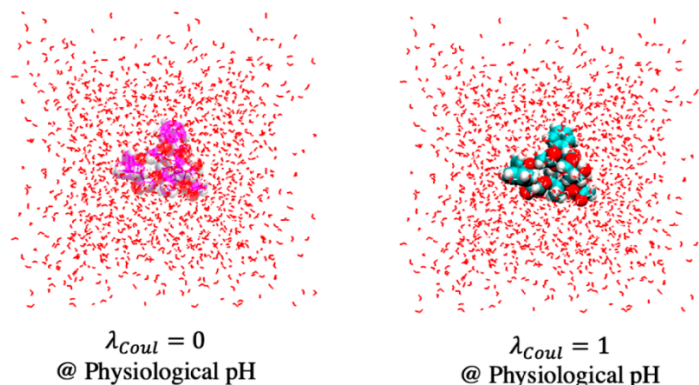
در اینجا k_B ثابت بولتزمن، W کار انجام شده روی سامانه و $\langle \rangle$ میانگین میانگین هنگردی است. همچنین با استفاده از تابع پارش و چگالی احتمال در حالت اولیه و پایانی، تفاوت انرژی آزاد را می‌توان محاسبه کرد [۴]

$$\Delta G = -k_B T \ln Q, \quad (2)$$

$$\Delta G = -k_B T \ln \frac{P_1}{P_0}, \quad (3)$$

در اینجا Q تابع پارش و P چگالی احتمال در حالت اولیه (P_0) و پایانی (P_1) است.

برای شبیه‌سازی یک سامانه N ذره‌ای، مکان‌ها و اندازه حرکت تمام ذرات در فضایی چند بعدی ($6N$) به نام فضای فاز در نظر گرفته می‌شود. در روش‌های محاسباتی، نمونه‌برداری کافی از فضای فاز برای محاسبه دقیق تفاوت انرژی آزاد لازم است؛ چراکه نمونه‌برداری ناکافی سبب خطا در محاسبات انرژی آزاد و پیش‌بینی‌های نادرست می‌شود. از آنجایی که نمونه‌برداری از تمام حالت‌های سامانه بسیار مشکل و از لحاظ محاسباتی حتی با استفاده از ابررایانه‌های امروزی امکان‌ناپذیر است، روش‌های متفاوتی از جمله نمونه‌برداری چتری [۵ و ۶] برای محاسبه تفاوت انرژی آزاد با هدف افزایش دقت و کاهش هزینه‌های محاسباتی با نمونه برداری کافی از فضای فاز توسعه



شکل ۱. اختلاف انرژی آزاد حلال پوشی داروی پکلیتکسل با در نظر گرفتن اثر حلال در محیط آب ($\lambda=1$) و غشا ($\lambda=0$).

ترمودینامیکی متفاوت است، در نتیجه دقت محاسبات یکسان نیست.

در این مقاله، ما به تفاوت‌های این دو روش محاسباتی اشاره کرده‌ایم. در انتها، تفاوت انرژی آزاد حلال پوشی داروی پکلیتکسل در محیط آبی و غشا با در نظر گرفتن تغییر بار مؤثر دارو در اثر برهمکنش‌های کوانتومی با محیطی که در آن قرار گرفته‌اند، را با بهره‌گیری از این دو روش محاسبه کرده‌ایم (شکل ۱).

سپس نتایج به دست آمده از روش اختلال انرژی آزاد و انتگرال‌گیری ترمودینامیکی را، از جنبه دقت و سرعت محاسبه مقایسه کرده‌ایم. برای شبیه‌سازی‌هایی که به دقت محاسباتی بیشتری نیاز دارند، استفاده از روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی بهتر است. در شبیه‌سازی‌هایی که به سرعت بیشتری برای محاسبه نتایج نیازمندیم، روش اختلال انرژی آزاد گزینه بهتری است.

۲. روش‌های محاسبه انرژی آزاد

۲.۱. روش اختلال انرژی آزاد

نظریه اختلال در سال ۱۹۵۴ از سوی زوان زیگ^۱ مطرح شد [۱]. در این روش، برای محاسبه انرژی آزاد و کاهش خطا در محاسبات، نمونه‌برداری مناسب از فضای فاز لازم است. برای این منظور، با استفاده از یک پارامتر جفت‌شدگی (λ) با مقادیری

دست آوردن تفاوت انرژی آزاد در این روش، از مشتق جزئی پتانسیل در همان λ استفاده می‌شود. سپس، با انتگرال‌گیری روی λ در فاصله ۰ و ۱، تفاوت انرژی آزاد بین حالت اولیه و نهایی سامانه به دست می‌آید.

در روش اختلال انرژی آزاد تفاوت حالت اولیه و پایانی با استفاده از پارامتر جفت‌شدگی به فواصل کوچک شکسته می‌شود. با استفاده از شبیه‌سازی‌های موازی، می‌توان مقادیر انرژی آزاد را در این فواصل به دست آورد. سپس، مجموع آنها محاسبه می‌شود. در نتیجه، این روش باعث کاهش زمان شبیه‌سازی می‌شود. در حالی که، در روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی خروجی هر شبیه‌سازی برای ورودی شبیه‌سازی بعدی نیاز است، که سبب نمونه‌برداری بهتر از فضای فاز و نیز افزایش زمان شبیه‌سازی می‌شود.

در پژوهش انجام شده از سوی کستور و همکارانش نشان داده‌اند که نتایج به دست آمده از روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی به نتایج به دست آمده از روش نمونه‌برداری چتری بسیار نزدیک است [۱۷]. در روش اختلال، می‌توان برای افزایش نمونه‌برداری از فضای فاز و نزدیک کردن نتایج به روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی، شبیه‌سازی‌های رو به جلو ($\Delta G_{i \rightarrow i+1}$) و رو به عقب ($\Delta G_{i \rightarrow i-1}$) انجام داد. در نتیجه، با دو برابر کردن تعداد نمونه‌ها می‌توان با دقت بیشتری تغییرات انرژی آزاد را به دست آورد. روش‌های انتگرال‌گیری و به دست آوردن مجموع انرژی‌های آزاد در روش اختلال و انتگرال‌گیری

۱. Zwanzig

آزاد را حساب کرد.

$$G^1 = -K_B T \ln \left\langle \exp \left[-\frac{1}{k_B T} \left(U_N^{(0)} \right) \right] \right\rangle, \quad (7)$$

به منظور افزایش دقت نظریه اختلال، روش نسخه برداری هامیلتونی^۱ برای روش اختلال توسعه یافته است [۱۸]. از آنجایی که انرژی آزاد یک تابع حالت است، با معرفی λ که مقادیری از ۰ تا ۱ دارد، هامیلتونی سامانه از حالت اولیه (۰) به حالت‌های میانی ($0 < \lambda < 1$) و سپس حالت پایانی (۱) برده می‌شود. در نتیجه، می‌توان فاصله انتقال از حالت ابتدایی به حالت پایانی را به فواصل مشخصی (به عنوان مثال گام‌هایی با فاصله ۰.۱) تقسیم‌بندی کرد. برای افزایش دقت نمونه برداری، تعداد λ را در گام‌های بسیار کوچک می‌توان افزایش داد. در هر مقدار λ ، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی انجام می‌شود و اختلاف انرژی آزاد بین λ_{i+1} و λ_i ($\Delta G_{i \rightarrow i+1}$) محاسبه می‌شود. مزیت چنین روشی در امکان افزایش زمان شبیه‌سازی‌های میانی بدون نیاز به تغییر در شبیه‌سازی‌های دیگر یا تکرار آنها است. در صورتی که هر کدام از شبیه‌سازی‌های میانی برای افزایش نمونه برداری از فضای فاز به مدت زمان بیشتری نیاز داشته باشند، می‌توان تنها زمان آن شبیه‌سازی را افزایش داد.

در روش اختلال برای افزایش نمونه برداری از فضای فاز و نزدیک کردن نتایج به روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی، می‌توان شبیه‌سازی‌های رو به جلو ($\Delta G_{i \rightarrow i+1}$) و رو به عقب ($\Delta G_{i \rightarrow i-1}$) انجام داد [۱۹ و ۲۰]. با افزایش تعداد نمونه‌ها محاسبه تفاوت انرژی آزاد دقیق‌تر می‌شود. در انتها، با استفاده از روش مستطیلی، مجموع اختلاف‌های انرژی آزاد به دست می‌آید.

$$\Delta G_{0 \rightarrow 1} = \Delta G_{0 \rightarrow 2} + \Delta G_{2 \rightarrow 4} + \Delta G_{4 \rightarrow 6} + \Delta G_{6 \rightarrow 8} + \Delta G_{8 \rightarrow 1}, \quad (8)$$

۲.۲. روش محاسباتی انتگرال‌گیری ترمودینامیکی

روش دیگر برای محاسبه انرژی آزاد، استفاده از انتگرال‌گیری ترمودینامیکی است [۱]. با توجه به رابطه (۲)، برای محاسبه انرژی آزاد در روش‌های محاسباتی به تابع پارش یا انرژی پتانسیل در دو حالت اولیه و نهایی نیاز است. فرض کنید در دو

از ۰ تا ۱) هامیلتونی سامانه از حالت اولیه ($\lambda = 0$) به حالت‌های میانی ($0 < \lambda < 1$) و سپس حالت پایانی ($\lambda = 1$) برده می‌شود. فاصله انتقال از حالت ابتدایی به حالت پایانی به فواصل مشخصی شکسته می‌شود. در نتیجه، پتانسیل در حالت‌های میانی از ترکیب خطی پتانسیل در حالت ابتدایی و انتهای به دست می‌آید. تفاوت انرژی آزاد بین هر دو پارامتر جفت شدگی متوالی به دست می‌آید (λ_i و λ_{i+1}). سپس، با میانگین‌گیری هنگردی روی λ_i ، انرژی آزاد محاسبه می‌شود. به عبارت دیگر، در هر مقدار λ شبیه‌سازی انجام می‌شود. سپس، تفاوت انرژی آزاد بین λ_{i+1} و λ_i محاسبه می‌شود. از مجموع آنها در فاصله ۰ و ۱، انرژی آزاد در حالت نهایی و اولیه به دست می‌آید. در این روش، شبیه‌سازی‌ها کاملاً مستقل از یکدیگر هستند. در نتیجه، می‌توان با استفاده از شبیه‌سازی‌های موازی (افزایش سرعت شبیه‌سازی) انرژی آزاد را محاسبه کرد.

برای محاسبه انرژی آزاد در این روش از انرژی پتانسیل کل که برابر مجموع انرژی پتانسیل حالت بدون اختلال ($\lambda = 0$) با پتانسیل (U^0) و سهم پتانسیل اختلال ($\lambda = 1$) با پتانسیل (U^1) است، استفاده می‌شود.

$$U_N = U_N^0 + U_N^1, \quad (4)$$

شاخص N در معادله (۴) اشاره به سامانه‌ای با N ذره دارد. در هنگرد کانونی، به علت ثابت بودن دما و صرف نظر کردن از جمله انرژی جنبشی در هامیلتونی (در صورت استفاده از پتانسیل به جای هامیلتونی) می‌توان از انتگرال پیکربندی (Z) به جای تابع پارش استفاده کرد.

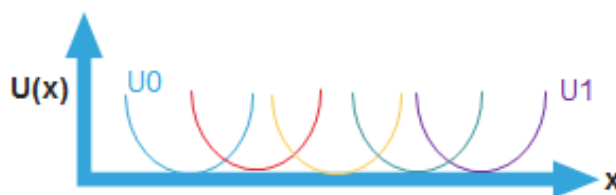
$$Z_N = \int \dots \int \exp \left[-\frac{1}{k_B T} \left(U_N^0 + U_N^1 \right) \right] dr_1 \dots dr_N, \quad (5)$$

با ضرب و تقسیم در انتگرال پیکربندی (Z_0) برای حالت ابتدایی، رابطه زیر به دست می‌آید:

$$Z_N = \frac{\int \dots \int \exp \left[-\frac{1}{k_B T} \left(U_N^0 + U_N^1 \right) \right] dr_1 \dots dr_N \times \int \dots \int \exp \left[-\frac{1}{k_B T} \left(U_N^0 + U_N^1 \right) \right] dr_1 \dots dr_N}{\int \dots \int \exp \left[-\frac{1}{k_B T} \left(U_N^0 \right) \right] dr_1 \dots dr_N}, \quad (6)$$

در نتیجه، با میانگین هنگردی روی حالت اولیه می‌توان انرژی

۱. Hamiltonian replica



شکل ۲. افزایش حالت‌های میانی بین پتانسیل اولیه و انتهایی برای نمونه‌برداری بهتر از فضای فاز. با افزایش بیشتر تعداد حالت‌های میانی به دلیل افزایش همپوشانی در فضای فاز، دقت محاسبات افزایش می‌یابد.

انتگرال‌گیری روی آنها، تفاوت انرژی آزاد حساب می‌شود.

$$\Delta G = \int \left\langle \frac{\partial U_\lambda}{\partial \lambda} \right\rangle d\lambda, \quad (12)$$

در روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی خروجی هر شبیه‌سازی برای ورودی شبیه‌سازی بعدی نیاز است، که سبب نمونه‌برداری بهتر از فضای فاز و نیز افزایش زمان شبیه‌سازی می‌شود. در روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی از شیوه انتگرال‌گیری دوزنقه-ای (مشتق جزئی پتانسیل در هر λ) استفاده می‌شود. این روش محاسباتی از دقت بسیار بالایی برخوردار است و در شبیه‌سازی‌هایی که به دقت بسیار بالای محاسباتی نیاز دارد، سودمند است (شکل ۲).

۳. تفاوت انرژی آزاد حلال پوشی پکلیتکسل در محیط آبی و غشای سلولی

شیمی درمانی با استفاده از داروی پکلیتکسل از روش‌های رایج و کاربرد برای درمان سرطان‌های متاستاز شده است. به کارگیری این دارو در برخی از سرطان‌ها، با گذشت روند درمانی، نتیجه مثبتی را در پی نخواهد داشت. از این رو، پژوهشگران به بررسی دلایل سازوکار مقاومتی سلول‌های سرطانی به عنوان مثال برهمکنش دارو با لیپیدهای غشا پرداخته‌اند. در نتیجه برآن شدیم تا در ابعاد اتمی به بررسی دقیق برهمکنش این دارو با غشا پردازیم. هدف از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بررسی دقیق و محاسبه انرژی آزاد در ابعاد نانو برای ورود داروی ضدسرطان به مدل غشا است. مطالعه دقیق جزئیات برهمکنش‌ها، کمک شایانی به ارائه پیشنهادهایی

حالت A و B بخواهیم اختلاف انرژی آزاد را در فرایند تبدیل متانول به اتان و یا در طراحی داروها برای جایگزینی یک گروه عاملی در دارو استفاده کنیم. چنانچه دو حالت A و B در فضای فاز همپوشانی کافی نداشته باشند، دقت محاسبه از بین می‌رود. به عنوان مثال اگر اختلاف انرژی بین دو حالت خیلی بزرگ‌تر از $k_B T$ باشد، باعث ایجاد خطا در محاسبه می‌شود. در نتیجه، در این روش با استفاده از یک پارامتر جفت‌شدگی (λ) در گام‌هایی بین حالت اولیه ($\lambda = 0$) و حالت نهایی ($\lambda = 1$)، انرژی پتانسیل در هر λ (به عنوان مثال $0, 0.05, \dots, 1$) تا ۲۰ گام محاسبه می‌شود. از ترکیب خطی پتانسیل در حالت ابتدایی و انتهایی، در هر λ انرژی پتانسیل محاسبه می‌شود:

$$U_\lambda(r) = (1-\lambda)U_0 + \lambda U_1, \quad (9)$$

انرژی آزاد به صورت تابعی از λ از تابع پارش به دست می‌آید:

$$G(\lambda) = -k_B T \ln Q(\lambda), \quad (10)$$

برای به دست آوردن انرژی آزاد با استفاده از تابع پتانسیل می‌توان به جای تابع پارش از انتگرال پیکربندی (Z) استفاده کرد. مشتق جزئی انرژی آزاد به عنوان تابعی از λ در گام‌های مختلف محاسبه و میانگین هنگردی روی همان λ گرفته می‌شود.

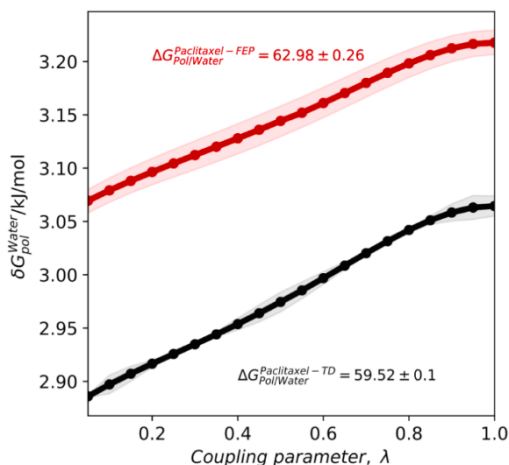
$$\frac{\partial G(\lambda)}{\partial \lambda} = \frac{-k_B T}{Z} \frac{\partial Z(\lambda)}{\partial \lambda} = \frac{\int dr \frac{\partial U_\lambda}{\partial \lambda} \exp\left[-\frac{1}{k_B T} U_\lambda(r)\right]}{\int dr \frac{\partial U_\lambda}{\partial \lambda} \exp\left[-\frac{1}{k_B T} U_\lambda(r)\right]} = \frac{\int dr \exp\left[-\frac{1}{k_B T} U_\lambda(r)\right]}{\int dr \exp\left[-\frac{1}{k_B T} U_\lambda(r)\right]} \left\langle \frac{\partial U_\lambda}{\partial \lambda} \right\rangle_\lambda, \quad (11)$$

سپس با محاسبه تغییرات جزئی انرژی پتانسیل به تغییرات λ با

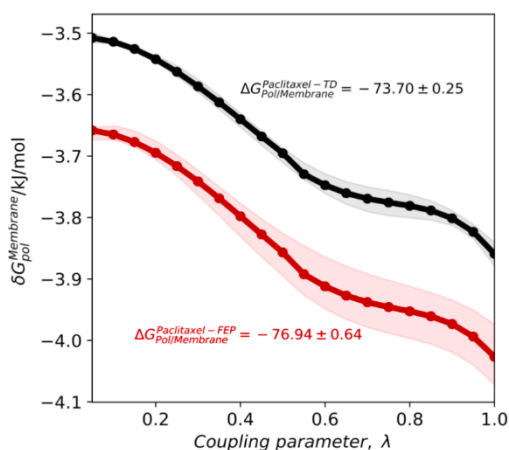
دقیق برای اصلاح نانوداروها به منظور درمان اثربخش می‌کند. روش‌های متفاوتی از سال ۱۹۳۵ میلادی برای محاسبات انرژی آزاد با استفاده از قوانین فیزیک کلاسیک و مکانیک آماری ارائه شده‌اند. به دلیل پیچیدگی‌های محیط‌های زیستی، نیازمند نزدیکی بیشتر مدل‌سازی‌های مولکولی به طبیعت برای افزایش دقت پیش‌بینی‌ها و یا تفسیر نتایج هستیم. هر چند بسیاری از شبیه‌سازی‌های زیستی از لحاظ کیفی مکمل خوبی برای نتایج آزمایشگاهی هستند، اما در مواردی بین نتایج شبیه‌سازی با آزمایشگاهی همچنان فاصله وجود دارد. عوامل متفاوتی از جمله قطبش‌پذیری حل‌شونده (پلاریزاسیون الکترونی) به دلیل پیچیدگی‌های محاسباتی در انجام این محاسبات نادیده گرفته شده‌اند. نادیده گرفتن این عوامل، منجر به نتایج متفاوت برخی محاسبات کمی شبیه‌سازی (انرژی آزاد) با نتایج آزمایشگاهی می‌شود. هدف اصلی در این پژوهش، بررسی تأثیر حلال برای انرژی آزاد حلال‌پوشی داروی پکلیتکسل در انتقال از محیط آبی به محیط غشای سلول سرطانی با استفاده از دو روش مطرح شده در این مقاله است. قرار گرفتن حل‌شونده در حلال باعث توزیع مجدد چگالی‌های الکترونیکی به دلیل قطبش می‌شود. معادله پواسن بولتزمن، اثر حلال یا ثابت گذردهی نسبی محیط بر روی بارهای جزئی را نشان می‌دهد. در تقریب بار نقطه‌ای، این بدان معناست که بارهای جزئی مولکول، هنگام تغییر محیط، به عنوان مثال از یک محیط آبی به غشا، تغییر می‌کند. به عنوان مثال، گشتاور دوقطبی مولکولی آب کمتر از ۲ دیبای در خلأ، اما در آب ۳ دیبای است. اثر حلال بر روی بارهای جزئی و همچنین برهمکنش‌های بین مولکولی به شدت تأثیرگذار است. طی فرایندی که یک دارو از فاز آبی ("آب") به وسط دو لایه چربی ("روغن") منتقل می‌شود، قطبش بر مبنای معادله پواسن-بولتزمن تغییر می‌کند. ابتدا مجموعه بارهای جزئی را هنگامی که (i) مولکول توسط یک محیط با دی الکتریک بالا احاطه شده است ("آب")، و (ii) هنگامی که در محیطی با ضریب گذردهی پایین ("روغن") باشد، محاسبه می‌کنیم. برای این منظور با

استفاده از مدل پیوسته قابل قطبش^۱، محاسبه بارها را انجام می‌دهیم. بنابراین توزیع بارها را در دو حالت محیط آبی و محیط غشا، با دقت بسیار بالایی خواهیم داشت. برای محاسبه تفاوت انرژی آزاد حلال‌پوشی داروی پکلیتکسل در محیط آب و غشای سلول سرطانی، از دو روش اختلال انرژی آزاد و انتگرال‌گیری ترمودینامیکی استفاده کردیم (شکل‌های ۳ و ۴). اختلاف بار مؤثر دارو در حالی که دارو بار مؤثر را در محیط آبی حمل می‌کند و در حالی که دارو، بار مؤثر را محیط غشا (روغنی) حمل می‌کند، محاسبه کرده‌ایم. برای شبیه‌سازی‌ها از ۲۰ حالت حد واسط ($\lambda = 0, 0.05, \dots, 1$) در هر دو روش استفاده کردیم. در نمودارهای شکل ۳ و ۴ انرژی‌های آزاد بر حسب پارامتر جفت‌شدگی نشان داده شده‌اند. برای هر یک از مقادیر λ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی را در ۲۰۰ نانوثانیه انجام داده‌ایم. ابتدا سامانه‌ها به تعادل رسیدند (NVT و سپس NPT) و بعد از آن مراحل تولید را انجام دادیم. در هر یک از مقادیر پارامتر جفت‌شدگی، انرژی پتانسیل بر اساس رابطه (۸) محاسبه شدند. سپس، تغییرات انرژی آزاد بین حالت اولیه و نهایی، از مجموع مشتق‌های جزئی انرژی آزاد (رابطه (۱۰)) و (۱۱)) بر حسب مقادیر مختلف پارامتر جفت‌شدگی به دست آمد (نمودارهای مشکی). به دلیل استفاده از مشتق جزئی، مساحت زیر نمودار را با روش ذوزنقه‌ای محاسبه کرده‌ایم. در روش اختلال، تفاوت انرژی آزاد بین هر دو پارامتر جفت‌شدگی متوالی را به دست آوردیم (λ_i و λ_{i+1}). سپس از مجموع آنها در فاصله ۰ و ۱، تفاوت حالت نهایی و اولیه به دست آمد. شبیه‌سازی‌های میانی کاملاً جدا از یکدیگر هستند. با استفاده از شبیه‌سازی‌های موازی (سرعت بیشتر) نتایج را به دست آوردیم. در این روش، از جمع مستطیلی استفاده شد که دقت کمتری نسبت به روش ذوزنقه‌ای در انتگرال‌گیری ترمودینامیکی دارد. نتایج بیانگر تفاوت انرژی آزاد با استفاده از دو روش است (شکل‌های ۳ و ۴). تفاوت انرژی‌های آزاد نشان دهنده اهمیت در نظر گرفتن اثر حلال در شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی با استفاده از هر دو روش است. در

۱. Polarizable continuum model



شکل ۳. انتگرال‌گیری ترمودینامیکی (خط سیاه) و آشتفگی انرژی آزاد (قرمز) داروی آگریز پکلیتکسل در محیط آب. برای نشان دادن اثر حلال روی بار مؤثر مؤثر دارو و تأثیر بر انرژی آزاد حلال پوشی از این دو روش استفاده کرده‌ایم. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد تفاوت انرژی آزاد برای داروی پکلیتکسل با داشتن بار مؤثر محیط آبی و محیط غشا با روش انتگرال‌گیری ۵۹/۵۲ کیلوژول بر مول است، در حالی که عدد محاسبه شده با استفاده از روش اختلال ۶۲/۹۸ کیلوژول بر مول است. اختلاف به دست آمده (۳/۴۶ کیلوژول بر مول) نشان دهنده تفاوت نتایج به دست آمده است. مثبت شدن تفاوت انرژی آزاد، نشان دهنده عدم تمایل داروی پکلیتکسل به محیط آبی است.



شکل ۴. آشتفگی انرژی آزاد (قرمز) و انتگرال‌گیری ترمودینامیکی (خط سیاه) داروی پکلیتکسل در محیط غشا برای محاسبه اثر حلال بر روی بار مؤثر دارو و تأثیر بر انرژی آزاد حلال پوشی. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد تفاوت انرژی آزاد برای داروی پکلیتکسل با داشتن بار مؤثر محیط غشا و محیط آبی با روش انتگرال‌گیری ۷۳/۷ کیلوژول بر مول است، در حالی که عدد به دست آمده با استفاده از روش اختلال ۷۶/۹۴ کیلوژول بر مول است. اختلاف به دست آمده (۳/۲۴ کیلوژول بر مول) نشان دهنده تفاوت نتایج با استفاده از این دو روش است. منفی بودن اختلاف، تمایل داروی آگریز به محیط روغنی غشا را نشان می‌دهد.

۴. شباهت‌ها و تفاوت‌های روش انتگرال‌گیری

ترمودینامیکی و روش اختلال

در سامانه‌هایی که در آنها واکنش‌های شیمیایی اتفاق می‌افتد،

شبیه‌سازی‌هایی که به دقت بسیار بالای محاسباتی نیازمندیم، روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی مؤثرتر است، در حالی که در شبیه‌سازی‌هایی با دقت کمتر و سرعت بالا می‌توان از روش اختلال استفاده کرد.

حساب می‌شود و مشتق جزئی پتانسیل در همان λ محاسبه می‌شود. در این روش، برخلاف روش اختلال، خروجی هر شبیه‌سازی برای ورودی شبیه‌سازی بعدی نیاز است. هر چند این روش سبب افزایش زمان شبیه‌سازی می‌شود، اما به دلیل نمونه‌برداری بهتر از فضای فاز، نتایج دقیق‌تری به دست می‌آید. در این روش‌ها، با شیوه متفاوتی مجموع تغییرات انرژی آزاد در بازه $(0, 1) = \lambda$ محاسبه می‌شود. در روش اختلال، با استفاده از روش مستطیلی، مجموع اختلاف‌های انرژی آزاد به دست می‌آید که دقت کمتری نسبت به روش دوزنقه‌ای در انتگرال-گیری ترمودینامیکی دارد. در نتیجه، در شبیه‌سازی‌هایی که به دقت بسیار بالای محاسباتی نیاز است، روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی مؤثرتر است؛ در حالی که در شبیه‌سازی‌هایی با دقت کمتر و سرعت بالا می‌توان از این روش استفاده کرد.

۵. روش‌های شبیه‌سازی

۵.۱. محاسبات مکانیک کوانتومی

از نرم‌افزار B3LYP DFT Gaussian09 برای به دست آوردن بار مؤثر دارو با در نظر گرفتن اثر حلال استفاده کردیم [۲۳]. ابتدا ساختار دارو را بهینه کردیم (optimized) و سپس از مدل PCM از دو ثابت گذردهی نسبی ۸۰ (آب) و ۲ (غشا) در پی اچ فیزیولوژیک استفاده کردیم [۲۴]. از بارهای جزئی برای به دست آوردن پتانسیل در حالت ابتدایی (بارهای جزئی در محیط غشا، U_0) و انتهای (بارهای جزئی در آب، U_1) استفاده کردیم. برای به دست آوردن پتانسیل در حالت اولیه، از بارهای جزئی به دست آمده در محیط غشا برای برهمکنش‌های الکترواستاتیک استفاده شد. بارهای جزئی به دست آمده در محیط آب برای پتانسیل در حالت پایانی را مورد استفاده قرار دادیم. سهم جمله‌های کشش پیوندی، خمشی، پیچشی، دو وجهی‌ها و وان-در والس در هر دو پتانسیل ابتدایی و انتهای یکسان است و تفاوت به خاطر جمله برهمکنش الکترواستاتیک است. در حالت‌های میانی از ترکیب خطی بین دو پتانسیل در حالت اولیه و پایانی استفاده کردیم. باید اشاره شود که تغییر تمام جملات میدان نیرو از حالت اولیه به پایانی امکان پذیر

مانند تغییر ساختار یک لیگاند پس از برهمکنش با گیرنده سلولی، برای محاسبه تفاوت انرژی آزاد از روش‌های اختلال انرژی آزاد و انتگرال‌گیری ترمودینامیکی استفاده می‌شود [۲۱ و ۲۲]. در این روش‌ها، برای محاسبه انرژی آزاد و کاهش خطا در محاسبات، نمونه‌برداری مناسب از فضای فاز لازم است. با استفاده از یک پارامتر جفت‌شدگی (λ با مقادیری از ۰ تا ۱) هامیلتونی سامانه از حالت اولیه ($\lambda = 0$) به حالت‌های میانی ($0 < \lambda < 1$) و سپس حالت پایانی ($\lambda = 1$) برده می‌شود. فاصله انتقال از حالت ابتدایی به حالت پایانی به فواصل مشخصی (به عنوان مثال گام‌هایی با فاصله ۰/۰۱) شکسته می‌شود. برای این منظور، پتانسیل در حالت‌های میانی از ترکیب خطی پتانسیل در حالت ابتدایی و انتهای ($U_\lambda = (1-\lambda)U_0 + \lambda U_1$) به دست می‌آید. در روش اختلال، تفاوت انرژی آزاد بین هر دو پارامتر جفت‌شدگی متوالی به دست آورده شد (λ_i و λ_{i+1}) و با میانگین‌گیری هنگردی روی λ_i ، انرژی آزاد محاسبه می‌شود. به عبارت دیگر، در هر مقدار λ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی انجام می‌شود. سپس، تفاوت انرژی آزاد بین λ_i و λ_{i+1} ($\Delta G_{i \rightarrow i+1}$) محاسبه می‌شود. از مجموع آنها در فاصله ۰ و ۱، انرژی آزاد در حالت نهایی و اولیه به دست می‌آید. در این روش، شبیه‌سازی‌ها کاملاً مستقل از یکدیگر هستند. در نتیجه، می‌توان با استفاده از شبیه‌سازی‌های موازی (افزایش سرعت شبیه‌سازی و رسیدن به جواب نهایی) انرژی آزاد را محاسبه کرد. مزیت چنین روشی در امکان افزایش زمان شبیه‌سازی‌های میانی، بدون نیاز به تغییر در شبیه‌سازی‌های دیگر یا تکرار آنها است. در صورتی که هر کدام از شبیه‌سازی‌های میانی برای افزایش نمونه‌برداری از فضای فاز به مدت زمان بیشتری نیاز داشته باشند، می‌توان زمان آن شبیه‌سازی را افزایش داد. در روش اختلال، می‌توان برای افزایش نمونه‌برداری از فضای فاز و نزدیک کردن نتایج به روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی، شبیه‌سازی‌های رو به جلو ($\Delta G_{i \rightarrow i+1}$) و رو به عقب ($\Delta G_{i \rightarrow i-1}$) را انجام داد. با افزایش تعداد نمونه‌ها، محاسبه دقیق‌تر می‌شود.

در روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی، در هر λ_i پتانسیل

محاسبات کوانتومی به دست آوردیم) و زمانی که بار مؤثر آن تحت تأثیر محیط غشای سلولی است، انجام دادیم. در سامانه دوم، دارو را در محیط غشا قرار دادیم. سپس، تفاوت انرژی آزاد را در حالتی که بار مؤثر آن تحت تأثیر محیط آبی است (از محاسبات کوانتومی به دست آورده شد) و زمانی که بار مؤثر آن تحت تأثیر محیط غشای سلولی است، محاسبه کردیم.

در روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی، انرژی پتانسیل را در هر λ با استفاده از رابطه (۹) به دست آوردیم. سپس، مشتق جزئی انرژی آزاد را به عنوان تابعی از λ در هر گام با استفاده از پتانسیل محاسبه شده در آن گام، محاسبه کردیم. در هر گام، میانگین‌گیری بر روی همان λ گرفتیم. سپس بر اساس رابطه (۱۲) تفاوت انرژی آزاد بین حالت اولیه و انتهایی به دست آمد.

در روش اختلال، تفاوت انرژی آزاد را بین هر دو پارامتر جفت‌شدگی متوالی به دست آوردیم (λ_1 و λ_2). برای این کار، تابع پتانسیل را در هر گام و گام بعدی آن محاسبه کردیم. سپس با استفاده از رابطه و با میانگین‌گیری هنگردی روی λ اختلاف انرژی آزاد بین λ_1 و λ_2 به دست آوردیم. سپس با استفاده از رابطه (۸)، از مجموع آنها در فاصله λ_1 و λ_2 انرژی آزاد را محاسبه کردیم. در این حالت، شبیه‌سازی‌های میانی را کاملاً جدا از هم انجام دادیم و با استفاده از شبیه‌سازی‌های موازی (سرعت بیشتر) نتایج را به دست آوردیم. این کار باعث کاهش زمان شبیه‌سازی‌ها شد، در حالی که در روش انتگرال-گیری ترمودینامیکی خروجی هر شبیه‌سازی را برای ورودی شبیه‌سازی بعدی استفاده کردیم، که سبب نمونه‌برداری بهتر از فضای فاز و افزایش زمان شبیه‌سازی شد.

۶. جمع‌بندی

برای محاسبه انرژی آزاد زمانی که واکنش شیمیایی در سامانه اتفاق می‌افتد، از روش‌های اختلال انرژی آزاد و انتگرال‌گیری ترمودینامیکی استفاده می‌شود. در این پژوهش، به جزئیات تفاوت محاسبه انرژی آزاد با استفاده از دو روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی و اختلال انرژی آزاد پرداخته‌ایم. شبیه‌سازی

است، ولی در پژوهش ما، علاقمند به مطالعه اثر حلال روی دارو بوده‌ایم و در نتیجه جمله برهمکنش الکترواستاتیک تغییر پیدا کرده است.

۵.۲. روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

شبیه‌سازی‌ها را با استفاده از نرم‌افزار گرومکس ۲۰۱۹ و با استفاده از ابررایانه‌های ملی کشور سوئد انجام دادیم [۲۵]. شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی به طور مجزا با استفاده از میدان نیرو چارم ۳۶ در گام‌های زمانی ۱ فمتوثانیه انجام شدند. از الگوریتم SETTLE برای ساختن پیوندهای بین مولکول‌های آب [۲۶] و الگوریتم LINCS برای ساختن تمامی پیوندها استفاده کردیم [۲۷]. ساختار دارو را از سایت زینک (zinc.docking.org) به دست آوردیم. ساختار اولیه غشا را با استفاده از سایت چارم جی یو آی ساختیم [۲۸]. از شرایط مرزی متناوب به منظور ایجاد یک آرایه متناوب که تا بی‌نهایت در تمامی جهات در فضا تکرار شده در تمامی شبیه‌سازی‌ها استفاده کردیم. فاصله قطع برهمکنش‌های لنارد-جونز و الکترواستاتیک را ۱ نانومتر انتخاب کردیم. برای محاسبه نیروهای برد بلند الکترواستاتیک از روش جمع اوالد استفاده کردیم [۲۹ و ۳۰]. برای شبیه‌سازی‌ها از ۲۰ حالت حد واسط ($\lambda = 0, 0.05, \dots, 1$) در هر دو روش استفاده شد (نمودارهای شکل ۳ و ۴). برای هر یک از مقادیر λ ، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی را در ۲۰۰ نانوثانیه انجام دادیم. پیش از مرحله اصلی، دو مرحله به تعادل‌رسانی انجام شد که طی آن، سامانه‌ها از حالت اولیه تکامل یافتند. هنگام به تعادل‌رسانی، خواص ترمودینامیکی و ساختاری را کنترل کردیم تا این که در نهایت پایدار شدند. به تعادل رساندن سامانه‌ها را در هنگردهای NVT و NPT انجام دادیم. پس از به تعادل‌رسانی، دمای سامانه‌ها به ۳۱۰ کلوین و فشار به ۱ بار رسیدند. در این پژوهش، از دو سامانه شبیه‌سازی استفاده کرده‌ایم. شبیه‌سازی داروی پکلیتکسل را در حضور آب‌هایی با مدل TIP3P برای محاسبه تفاوت انرژی آزاد حلال پوشی این دارو انجام دادیم. برای این منظور، زمانی که بار مؤثر آن تحت تأثیر محیط آبی است (بارها را از

انتگرال‌گیری ترمودینامیکی دقیق‌تر با شبیه‌سازی‌های طولانی‌تر نسبت به روش اختلال است. تفاوت دقت روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی و روش اختلال به دلیل دقت بیشتر محاسبات روش ذوزنقه‌ای نسبت به روش مستطیلی برای به دست آوردن مجموع انرژی‌های آزاد است.

قدردانی

از دکتر میکل لوند و دکتر بیورن استنکوویست برای پیشنهاد‌های اثربخش در زمینه محاسبات کوانتومی سپاس گزاریم. ع.ح. از پادشاه سوئد و آکادمی علوم سلطنتی سوئد برای حمایت مالی قدردانی می‌کند. از محاسبات ملی کشور سوئد برای منابع ابررایانه تشکر می‌کنیم.

داروی پکلیتکسل را به منظور محاسبه انرژی آزاد حلال‌پوشی با استفاده از این دو روش انجام دادیم. در این دو روش، برای انجام شبیه‌سازی، با استفاده از پارامتر جفت‌شدگی (λ) که مقادیری از ۰ تا ۱ دارد، هامیلتونی سامانه را از حالت اولیه ($\lambda=0$) به حالت‌های میانی ($0 < \lambda < 1$) و سپس حالت پایانی ($\lambda=1$) انتقال دادیم. در روش اختلال، در هر مقدار از λ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی را انجام دادیم و اختلاف انرژی آزاد بین λ_{i+1} و λ_i را $(\Delta G_{i \rightarrow i+1})$ محاسبه کردیم. سپس با استفاده از میانگین هنگردی روی λ انرژی آزاد را حساب کردیم. در روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی، مشتق جزئی انرژی آزاد به عنوان تابعی از λ را، در گام‌های مختلف محاسبه کردیم. در روش انتگرال‌گیری ترمودینامیکی، میانگین هنگردی بر روی همان λ گرفته شد. سپس با استفاده از رابطه (۱۲) انرژی آزاد را محاسبه کردیم. نتایج به دست آمده از روش

مراجع

1. D A McQuarrie and J D Simon, "Physical chemistry: a molecular approach" University science books Sausalito CA (1997).
2. S Park, et al., *The Journal of Chemical Physics* **119** (2003) 3559.
3. C Jarzynski, *Physical Review Letters* **78** (1997) 2690.
4. J Kästner, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **1** (2011) 932.
5. G M Torrie and J P Valleau, *Journal of Computational Physics* **23** (1977) 187.
6. P Virnau and M Müller, *The Journal of Chemical Physics* **120** (2004) 10925.
7. W L Jorgensen and L L Thomas, *Journal of Chemical Theory and Computation* **4** (2008) 869.
8. T Straatsma and H Berendsen, *The Journal of Chemical Physics* **89** (1988) 5876.
9. J Wereszczynski and J A McCammon, "Computational Drug Discovery and Design" Springer (2012).
10. A Groso, et al., *Particle and Fibre Toxicology* **7** (2010) 1.
11. B Fadeel, et al., *Nature Nanotechnology* **13** (2018) 537.
12. K Thomas, et al., *Toxicological Sciences* **92** (2006) 23.
13. K Schirmer, R Behra, and L Sigg, "Ecotoxicological aspects of nanomaterials in the aquatic environment" Pan Stanford Publishing (2013).
14. S Lin, et al., *Advanced Material* **30**, **17** (2018) 1705691.
15. J Lee, S Mahendra, and P J Alvarez, *ACS Nano* **4** (2010) 3580.
16. C Chipot, P A Kollman, and D A Pearlman, *Journal of Computational Chemistry* **17** (1996) 1112.
17. J Kästner, et al., *Journal of Chemical Theory and Computation* **2** (2006) 452.
18. W Jiang and B Roux, *Journal of Chemical Theory and Computation* **6** (2010) 2559.
19. N Lu, J K Singh, and D A Kofke, *The Journal of Chemical Physics* **118** (2003) 2977.
20. N Lu, D A Kofke, and T B Woolf, *Journal of Computational Chemistry* **25** (2004) 28.
21. F Deflorian, et al., *Journal of Chemical Information and Modeling* **60**, **11** (2020) 5563.
22. M Zacharias, et al., *Biochemistry* **32**, **29** (1993) 7428.
23. Frisch, M. et al. "Gaussian 09, Revision d. 01" Gaussian (2009).
24. B Mennucci, et al., *The Journal of Physical Chemistry A* **106** (2002) 6102.

25. D Van Der Spoel, *et al.*, *Journal of Computational Chemistry* **26** (2005) 1701.
26. S Miyamoto and P A Kollman, *Journal of Computational Chemistry* **13** (1992) 952.
27. B Hess, *et al.*, *Journal of Computational Chemistry* **18** (1997) 1463.
28. S Jo, *et al.*, *Biophysical Journal* **97** (2009) 50.
29. T Darden, D York, and L Pedersen, *The Journal of Chemical Physics* **98** (1993) 10089.
30. U Essmann, *et al.*, *The Journal of Chemical Physics* **103** (1995) 8577.