پیش‌بینی حلالیت داروهای ضدسرطان فلورواوراسیل و لتروزول در مقیاس نانو در محیط آبی با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

سروش ضیائی[۱]، جعفر عظمت[۲،*]، حمید عرفان نیا[۱،*]

[۱] دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه تبریز، ایران

[۲] دانشکده علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

چکیده

در این پژوهش، با استفاده از روش دینامیک مولکولی، انرژی آزاد حلالیت با ارائه جزئیات روش محاسبه، برای مولکول‌های دارویی ضد سرطان شامل مولکول‌های آلی فلورواوراسیل و لتروزول محاسبه شد. با توجه به خطای آماری کمتر از ۱ kcal/mol، سازگاری بین انرژی آزاد محاسبه‌شده با داده‌های نیمه‌تجربی قابل قبول است. به منظور مقایسه تغییرات انرژی آزاد حلالیت می‌توان از ترمودینامیکی مشابه استفاده کرد. در این پژوهش، از ترکیب اختلال انرژی آزاد با شرایط ترمودینامیکی مرتبط استفاده شده است. برای استفاده از این روش، یک فرایند تشکیل کمپلکس محلول‌های آبی که بین یک مولکول آلی و آب است، در نظر گرفته شد. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی اختلال انرژی آزاد به منظور دستیابی به بینشی از ساختار و دینامیک مجموعه‌ای از حل‌شونده‌های آلی کوچک در آب انجام و انرژی آزاد نسبی حلالیت برای هر حل‌شونده (دارو) در آب محاسبه شد. نتایج بدست‌آمده نشان داد که حلالیت داروی فلورواوراسیل در محیط‌های آبی به مراتب بیشتر از داروی لتروزول است که این استنباط از طریق آنالیز پیوند هیدروژنی بین دارو و آب بررسی شد.

واژه‌های کلیدی: *انرژی آزاد حلالیت، اختلال انرژی آزاد، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، فلورواوراسیل، لتروزول.*

ایمیل نویسنده مسئول: j.azamat@cfu.ac.ir, herfan@tabrizu.ac.ir

۱-مقدمه

دو هدف اصلي در حوزه شيمي محاسباتي رسيدن به جزئيات شيمي- فيزيكي با استفاده از مدل‌سازي و ارائه پيش‌بيني‌هاي متفاوت به منظور هدايت و كمک به آزمايش‌هاي تجربي است كه به راحتي در دسترس نيستند. هر دو هدف شامل محاسبه اختلاف انرژي آزاد هستند كه اين اختلاف انرژي آزاد در يک فرايند شيميايي، تعادل بين مواد شيميايي و مقدار كار انجام شده را تعيين مي‌كند. توانايي انجام دقيق محاسبه تغييرات انرژي آزاد در سيستم‌هاي بيوشيميايي، امكان طراحي محاسباتي ساختارهاي شيميايي جديد را فراهم مي‌سازد كه توانايي ايجاد تغييرات اساسي در زمينه‌هاي متفاوت را دارد [۱]. افزون براين، بسياري از ويژگي ديگر از جمله، سميت، دسترسي زيستي و نفوذپذيري پوستي به طور چشم‌گيري با اختلاف حلاليت حل شونده‌ها در حلال‌هاي آبي و آلي رابطه دارد [۲]. پارامترهاي موثر بر حلاليت شامل آب‌پوشي دارو، پيوند هيدروژني بين دارو و آب و جهت‌گيري مولكول‌هاي دارو هستند. بنابراين، درک برهم‌كنش‌هاي بين حلال و حل‌شونده در محيط‌هاي آبي (آب‌دوست) و آلي (چربي‌دوست) بسيار مهم است. بيشتر مطالعات نظري در رابطه با اثرات حلال بر آب متمركز شده‌اند؛ زيرا آب مهم‌ترين حلال در سيستم‌هاي زيستي است و منشا بسياري از خواص اين حلال كه آن را در طبيعت منحصربه‌فرد مي‌سازد، مي‌تواند توسط ساختار ميكروسكوپي پيوند هيدروژني در آن رديابي شود كه در اين مورد از شبيه‌سازي‌هاي ديناميک مولكولي كه مي‌توانند اطلاعات مفيدي را در مورد ديناميک و ساختار پيوندهاي هيدروژني در سطح ميكروسكوپي به ما دهند، استفاده مي‌شود [۳ ، ۴].

در سال‌هاي اخير، علاقه به توسعه مدل‌هاي نظري براي مطالعه اثرات حلاليت افزايش يافته است؛ زيرا اكثر فرايندهاي شيميايي و زيستي در محلول اتفاق مي‌افتد. مدل‌هاي مولكولي براي بررسي اثرات حلال را مي‌توان به دو دسته تقسيم كرد: روش حلال-پيوسته[1] كه در آن حلال به‌عنوان محيط ديالكتريک پيوسته عمل مي‌كند و روش حلال-صريح[2] كه با پژوهش حاضر در ارتباط است، به‌طور صريح شامل تعداد زيادي مولكول‌هاي حلال است. با توجه به ضرورت محاسبه اثرات حلاليت، روش

[1] Continuum-solvent approach
[2] Explicit-solvent approach

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۱۱ تاریخ پذیرش:۱۳۹۹/۰۷/۱۲ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۰۹/۱۰

حلال-صريح جزئيات ميكروسكوپي حلاليت را از طريق برهم كنش‌هاي بين حلال و حل‌شونده مهيا مي‌سازد [۵ ، ۶].

از آنجايي كه مولكول‌هاي آب نقش مهمي را در مكانيسم‌هاي اساسي فرايندهاي شيميايي و بيوشيمي ايفا مي‌كنند، دست‌يابي به درکي عميق از رفتار ميكروسكوپي آب مايع، امري ضروري به نظر مي‌رسد. با وجود شمار زيادي از كارهاي پژوهشي كه به مطالعه در اين مورد اختصاص داده شده است، هنوز درک كاملي از خواص ميكروسكوپي آب مايع به‌دست نيامده است. يک ابزار قدرتمند براي مطالعه سيستم‌هاي آبي، شبيه‌سازي‌هاي رايانه‌اي در مقياس اتمي است كه مي‌توان به ديناميک مولكولي اشاره كرد. اين اطلاعات دقيق كه از روش‌هاي ديگر قابل دست يابي نيست، براي توسعه مدل‌هاي نظري جديد يا انجام تجزيه و تحليل‌هاي قابل اطمينان از داده‌هاي تجربي مفيد است. حركت‌هاي مولكولي را مي‌توان توسط روش‌هاي اسپكتروسكوپي از جمله رامان، فروسرخ، رزونانس مغناطيسي هسته‌اي و غيره مورد مطالعه قرار داد، در حالي‌كه تفسير داده‌هاي آزمايشي كاري دشوار است كه اغلب برمبناي روش‌هاي تقريبي است. هدف از اين كار در برخي پژوهش‌ها، بررسي ميكروسكوپي طيف فروسرخ و رامان از آب مايع است كه مي‌تواند با نتايج ديناميک مولكولي مورد بحث قرار گيرد [۷].

اساساً انرژي آزاد، مهم‌ترين مفهوم كلي در شيمي‌فيزيک است. يكي از مقادير كليدي براي توصيف فرايندهاي شيميايي از نظر ترموديناميک، انرژي آزاد است. انرژي آزاد حلاليت، يک كميت مهم ترموديناميكي است كه با خاصيت آب‌دوستي و آب‌گريزي تركيبات رابطه نزديكي دارد. به‌عنوان مثال، از مقايسه انرژي آزاد بين حالت‌هاي ترموديناميكي، مي‌توان به جهت واكنش كه ممكن است به‌طور خودبه‌خودي رخ دهد، اشاره كرد. محاسبه انرژي آزاد، گرايشات سيستم‌هاي مولكولي را به واكنش نشان مي‌دهند. درک كامل از فرايندهاي شيميايي كه در محلول اتفاق مي‌افتد، در بسياري از زمينه‌ها از قبيل علوم مهندسي، داروشناسي، و كشاورزي كاربرد مهمي دارد [۸].

يک مساله اساسي در شيمي و بيوشيمي، شناخت نقش حلاليت در تعيين خواص مولكولي است. پيشرفت‌هاي اخير در نظريه مكانيک آماري و روش ديناميک مولكولي مي‌تواند براي حل اين مشكل با كمک ابررايانه‌ها مورد استفاده قرار گيرد. به‌واسطه اين پيشرفت‌ها، انرژي آزاد حلاليت براي انواع متفاوت مواد آلي از جمله زنجيره‌هاي آمينواسيدي، نوكلئيک اسيدها و مولكول هاي آلي ديگر قابل محاسبه است. روش اختلال انرژي آزاد براي مطالعه خصوصيات حلاليت مولكول‌هاي آلي و زيستي و برخي از پروتئين‌ها مورد استفاده قرار مي‌گيرد. مباني مكانيک آماري براي اين روش از سال‌ها پيش وجود داشته است، اما به تازگي در شبيه‌سازي‌هاي رايانه‌اي نيز مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۹].

روش‌هاي محاسبه انرژي آزاد براي نخستين بار در اوايل دهه ۱۹۹۰ براي كشف دارو ارائه شد. از آنجا كه روش‌هاي محاسبه انرژي آزاد بهبوديافته و قدرت محاسباتي روبه افزايش است، مي‌توان به حل مشكلات در بخش‌هاي مهمي از طراحي دارو اميدوار بود. در پنج سال گذشته، پژوهش زيادي در محاسبات انرژي آزاد انجام شده است. اگرچه موانع سختي در پيش‌بيني خواص و طراحي شيميايي وجود دارد، اما پيشرفت هاي اخير در روش‌هاي محاسبه انرژي آزاد موجب به‌وجود آمدن نتايج قابل ارزيابي براي پديده‌هاي به‌نسبت پيچيده‌اي از جمله اتصال ليگاند شده است [۱۰].

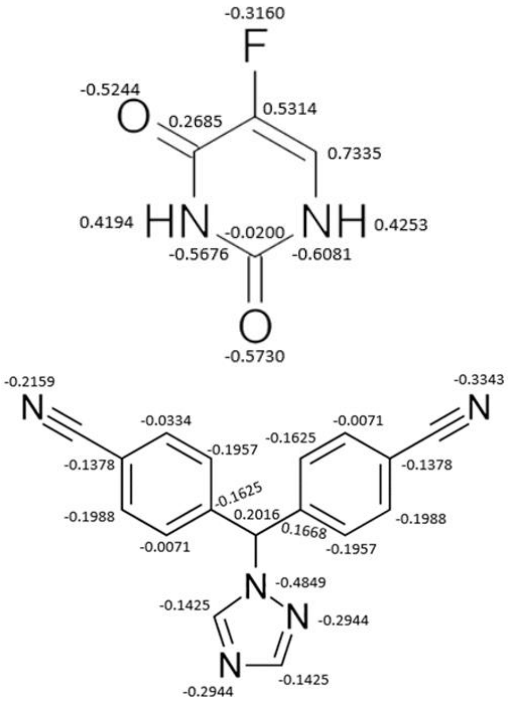
اخيراً يورگنسن و همكارانش [۱۱] انرژي آزاد حلاليت را براي تعدادي از مولكول‌هاي كوچک از جمله آمونياک و متيل‌آمين با استفاده از مدل‌هاي پيوسته و حلال صريح محاسبه كردند. نتايج آنها نشان داد كه آمونياک با انرژي آزاد حلاليت kcal/mol ۱٫۲ بهتر از متيل‌آمين با انرژي آزاد حلاليت kcal/mol ۱٫۴ حل مي‌شود. اين نتايج با داده‌هاي تجربي كه نشان مي‌داد متيل آمين با انرژي آزاد حلاليت kcal/mol ۰٫۳ به خوبي حل مي‌شود، مغايرت داشت كه باعث شد انگيزه مطالعه پژوهشي حاضر به وجود آيد.

۲- بخش تجربی

۲-۱- مواد و روش‌ها

روش شبيه‌سازي ديناميک مولكولي براي محاسبه انرژي آزاد حلاليت دو مولكول حل‌شونده آلي (فلورواوراسيل و لتروزول) با ويژگي‌هاي شيميايي متفاوت در محيط آبي و خلاء مورد استفاده قرار گرفت كه ساختار اوليه حل شونده‌ها از بانک دارو [۱۲] استخراج شد. سپس با استفاده از سرور چارم CHARMM-GUI [۱۳] فايل‌هاي مختصاتي و توپولوژي براي اين داروها به‌دست آمد، كه در ادامه از ميدان نيروي چارم[1] به‌عنوان يک ميدان نيروي مناسب براي چنين سيستم هايي استفاده شد. به منظور بهينه‌سازي ساختار و تعيين بارهاي جزئي مولكول هاي دارو با محاسبات كوانتومي، از تابع پايه 6-311G در نرم‌افزار GAMESS [۱۴] استفاده شد، كه طرحواره دو بعدي اين مولكول‌ها در شكل ۱ نشان داده شده است.

[1] CHARMM force field

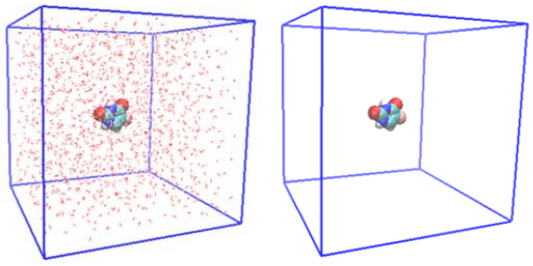


شکل۱. ساختار شیمیایي مولکول‌هاي دارویي، از بالا به پایین به ترتیب مربوط به مولکول داروی فلورواوراسیل $C_4H_3FN_2O_2$ و لتروزول $C_{17}H_{11}N_5$ همراه با بارهاي اتم‌ها در حالت خنثي.

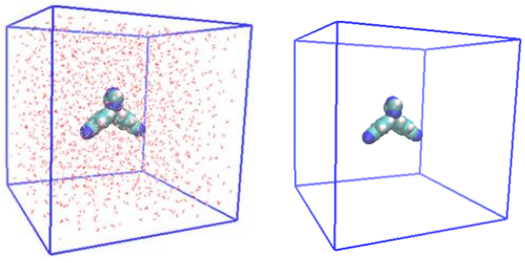
۲-۲- روش شبیه‌سازی

هر شبیه‌سازي در محیط آبي با حدود ۱۰۰۰ مولکول آب در دماي ثابت ۲۹۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر در یک جعبه شبیه سازي (شکل ۲) با شرایط مرزي متناوب و شعاع قطع غیرپیوندي ۱۱ آنگستروم با نرم‌افزار NAMD نسخه ۲,۱۳ انجام شد [۱۵] که این شرایط در حالت خلاء (بدون فشار) با شعاع قطع غیرپیوندي ۹ آنگستروم در نظر گرفته شد [۱۶].

الف



ب



شکل۲. ساختار مولکولي داروها درون جعبه شبیه‌سازي متناوب. الف) داروي فلورواوراسیل شبیه‌سازي‌شده در دو حالت خلاء و محیط آبي، ب) داروي لتروزول شبیه‌سازي‌شده در دو حالت خلاء و محیط آبي.

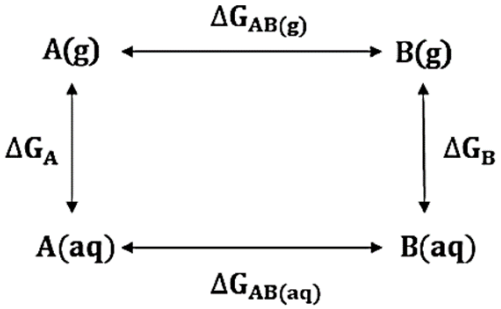
در ابتدا، انرژي کل سیستم به حداقل رسید که به مرحله حداقل سازي انرژي موسوم است؛ سپس دما و فشار در هنگرد مورد نظر (تعداد ذرات، فشار و دماي ثابت) به مدت ۱ نانو ثانیه به تعادل رسیدند و در پایان، شبیه‌سازي دینامیک مولکولي اختلال انرژي آزاد به مدت ۲ نانوثانیه اجرا شد. با توجه به اینکه شبیه سازي در هنگرد هم‌دما - هم‌فشار[1] انجام شد، اختلاف انرژي آزاد بین دو حالت A و B یک سیستم، مي‌تواند با رابطه مکانیک آماري زیر توصیف شود:

(۱)

$$\Delta G = -RT.\ln\left\langle \exp\left(-\frac{H_{AB}}{RT}\right)\right\rangle_A$$

- H_{AB} اختلاف همیلتونین بین حالت‌هاي A و B
- ΔG اختلاف انرژي آزاد بین این حالت‌ها
- R ثابت گاز
- T دماي مطلق
- $\langle\ \rangle_A$ نشانگر میانگین هنگرد در حالت A

براي محاسبات انرژي آزاد حلالیت مي‌توان A را به عنوان مولکول حل‌شونده در فاز گاز و B را به عنوان مولکول حل شونده در فاز محلول تعریف کرد. بنابراین با توجه به چرخه ترمودینامیکي زیر، حلالیت به‌عنوان یک فرایند انتقال در نظر گرفته مي‌شود که مولکول حل‌شونده از گاز ایده‌آل وارد حلال مي‌شود [۱۷].



شکل۳. چرخه ترمودینامیکي مرتبط با حالت‌هاي یک سیستم (A و B) [۱۷].

اگرچه جهش A به B در فاز گاز $\Delta G_{AB(g)}$ یا محلول $\Delta G_{AB(aq)}$ را نمي‌توان به‌صورت تجربي تعیین کرد، ولي با شبیه‌سازي‌هاي رایانه‌اي و با در نظر گرفتن دو حالت خلاء (گاز) و محلول در آب به صورت رفت و برگشتي قابل محاسبه است. از آنجا که

[1] NPT Ensemble

انرژي آزاد یک تابع حالت است، مـي‌تـوان فراینـد را مسـتقل از مسیر انتقال از حالت A به B دانست، بنابراین، مـي‌تـوان نتـایج حاصل از محاسبات رایانه‌اي را به مقادیر تجربي نسبت داد.

(۲)

$$\Delta\Delta G = \Delta G_{AB(aq)} - \Delta G_{AB(g)} = \Delta G_B - \Delta G_A$$

معادل رابطه ۱ که هـر حالـت را بـا پارامترهـاي مناسـب و یـک ثابت کوپلینگ λ بیان مي‌کند، به‌صورت زیر است:

(۳)

$$\Delta G = \int_{\lambda=0}^{\lambda=1} \left\langle \frac{\partial H}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda$$

که در آن λ پایداري شـبیه‌سـازي و دقـت تغییـرات انـرژي آزاد محاسبه‌شده در حالت رفت و برگشت را تعیین مـي‌کنـد کـه در این پژوهش $\Delta\lambda$=۰٫۰۵ در نظر گرفته شده است [۱۸]. با توجـه به حالت جامد براي هر دو دارو، در برقراري ارتباط بـین انـرژي آزاد حلالیت و حلالیت آبـي حـل‌شـونده‌هـا (دارو)، ابتـدا مـاده جامد A در تعادل با بخار آن در نظر گرفته مي‌شود:

$$A\,(g) \leftrightarrow A(s) \qquad (۴)$$

سپس تعادل بین ماده جامد A به صورت خالص و یـک محلـول آبي A بررسي مي‌شود:

$$A(s) \leftrightarrow A(aq) \qquad (۵)$$

از ترکیب معادله ۴ و ۵ نتیجه مي‌شود:

$$A(g) \leftrightarrow A(aq) \qquad (۶)$$

تغییـر انـرژي آزاد ایـن فراینـد در حالـت اسـتاندارد، انـرژي آزاد حلالیت براي حل‌شونده A، $\Delta G_s^{\circ}(aq)$ است که مـي‌تـوان آن را به صورت نیمه‌تجربي با معادله زیر بیان کرد:

(۷)

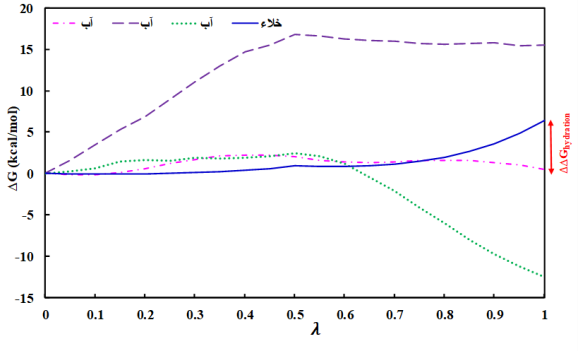
$$\Delta G_S^{\circ}(aq) = RT \ln \frac{P_A^*}{P^{\circ}} - RT \ln M_A^S$$

معادله بالا را افزون بر حالت جامد حـل‌شـونده، مـي‌تـوان بـراي حالت مایع هم به کار برد کـه در آن R ثابـت جهـاني گازهـا، T دما، P_A^* فشار بخار ماده A بـه صـورت خـالص، P° فشـار گـاز ایـده‌آل (۲۴٫۴۵ اتمسـفر) در غلظـت ۱ مـولار و ۲۹۸ کلـوین و M_A^S حلالیت آبي ماده جامد A با واحد مولاریتـه اسـت کـه از تبدیل واحدهاي مربوط به مقدار حلالیت ارائـه‌شـده (برحسـب mg/L) براي داروهاي موردنظر به‌دست آمـد [۱۹] . در قسـمت بعد با توجه به معادلات ۳ و ۷ که به‌ترتیـب روابـط مربـوط بـه قسمت شبیه‌سازي و تجربـي اسـت، اخـتلاف بـین ایـن دو روش بررسـي مي‌شود.

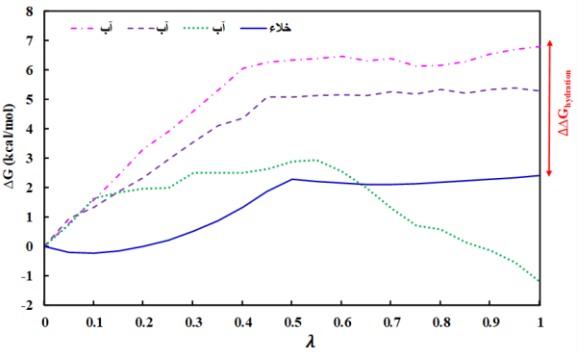
۳- بحث و نتایج

۳-۱- انرژی آزاد حلالیت

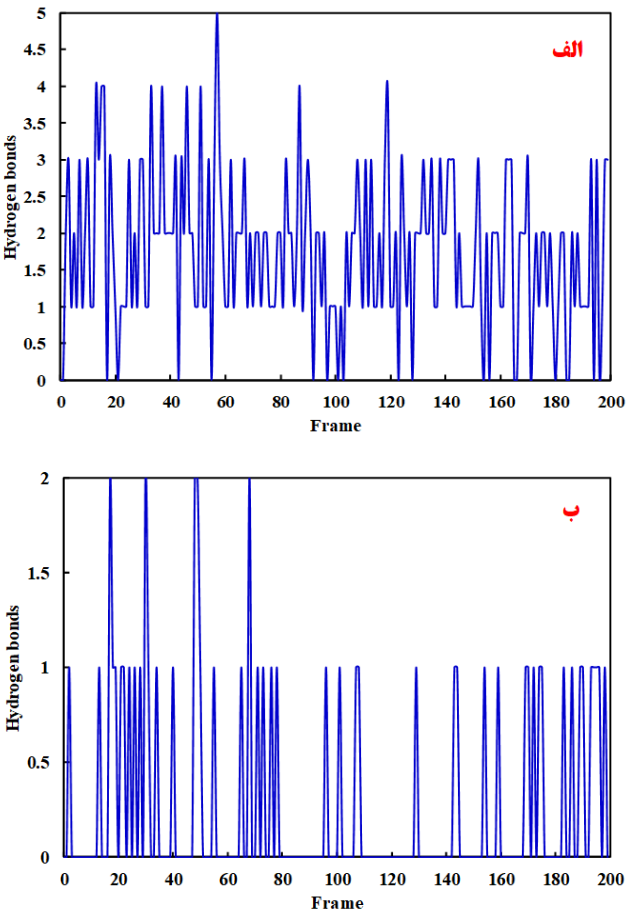
با توجه به جزئیات روش اختلال انرژي آزاد در سـطح اتمـی، بـه منظـور تحلیـل کمـی انـرژی آزاد حلالیـت بـرای دو داروی فلوروواوراسیل و لتروزول، مقادیر به دست آمده از شبیه‌سازی به صورت نمودار در ادامه نمایش داده شده است. همچنـین طبـق وجود پیوندهای هیدروژنی در این فرایند و اهمیت بالای آن در این نوع سیستم‌ها، نتایج مربوط به تعداد پیوندهای هیـدروژنی بین داروی فلوروواوراسیل با آب و داروی لتروزول بـا آب در طـی این شبیه‌سازی آورده شده است.



شکل ۴. نتایج شبیه‌سازي اختلال انرژي آزاد داروي فلوروواوراسیل در آب و خلاء. خطوط نیمه‌کامل بیانگر شبیه‌سازي در آب است که خط سوم از بالا بیـان‌گر شبیه‌سـازي در حالـت رفـت بـا در نظرگـرفتن برهم‌کنش‌هـاي درون‌مولکولي و بین‌مولکولي است و خطوط اول و چهارم به‌ترتیب مربوط به حالت رفت و برگشت فقط همراه با برهم‌کنش‌هاي بین‌مولکولي است و خط کامل نشان‌دهنده شبیه‌سازي در خلاء است که فقـط در حالـت رفـت آن همراه با برهم‌کنش‌هاي درون‌مولکولي و بین‌مولکولي نشان داده شـده است[۲۱].



شکل ۵. نتـایج شـبیه‌سـازي اخـتلال انـرژي آزاد داروي لتـروزول در آب و خلاء. خطوط نیمه‌کامل بیان‌گر شبیه‌سازي در آب است که خط اول از بالا بیـان‌گـر شـبیه‌سـازي در حالـت رفـت بـا در نظرگـرفتن بـرهم‌کـنش‌هـاي درون‌مولکولي و بین‌مولکولي است و خطوط دوم و سوم به‌ترتیب مربوط به حالت رفت و برگشت فقط همراه با برهم‌کنش‌هاي بین‌مولکولي است و خط کامل نشان‌دهنده شبیه‌سازي در خلاء است که فقـط در حالـت رفـت آن همراه با برهم‌کنش‌هاي درون‌مولکولي و بین‌مولکولي نشان داده شـده است[۲۱].



شکل ۶. تعداد پیوندهاي هیدروژني تشکیل‌شده در هر فریم شبیه‌سازي بین دارو و آب. الف) کمپلکس فلوروواوراسیل در آب که در فریم ۵۷ام داراي ۵ پیوند هیدروژني با آب است. ب) کمپلکس لتروزول در آب که بالاترین تعداد پیوند هیدروژني در آن ۲ مي‌باشد.

در این پژوهش، انرژي آزاد حلالیت مولکول‌هاي دارویي لتروزول و فلوروواوراسیل به طریق رهیافت‌هاي حلال صریح[1] (آب) و غیرصریح[2] (خلاء) با استفاده از شبیه‌سازي دینامیک مولکولي اختلال انرژي آزاد محاسبه شد تا بتوان داده هاي شبیه سازي را با داده‌هاي نیمه‌تجربي مقایسه کرد [۲۰]. بدین منظور از معادلات ترمودینامیکي براي برقراري ارتباط بین انرژي آزاد حلالیت یک حل‌شونده با حلالیت آبي از طریق فشار بخار ماده (حل‌شونده) خالص استفاده شد و نشان داده شد که این معادلات مي‌توانند به منظور پیش‌بیني انرژي آزاد حلالیت و حلالیت آبي مواد با دقت بالایي به‌کار روند. از آنجایي که به طور تجربي مشاهده شده است که حلالیت اکثر ترکیبات به دما بستگي دارد، مي‌توان نتیجه گرفت که حلالیت این دو دارو تابع دما است. همچنین باید توجه داشت که تاثیرات تغییر فشار بر حلالیت جامدات و مایعات قابل اغماض است.

تاثیرات دما بر حلالیت جامدات با گرماگیر یا گرمازا بودن واکنش مشخص مي‌شود، پس با توجه به رابطه ترمودینامیکي $\Delta G_{sol} = \Delta H_{sol} - T\Delta S_{sol} < 0$ براي واکنش‌هاي خودبه‌خودي (کمپلکس فلوروواوراسیل با آب در دماي ثابت ۲۹۵ کلوین)، مي‌توان فهمید که همراه با افزایش آنتروپي (بي‌نظمي بین ذرات سامانه)، واکنش گرمازا ($\Delta H_{sol} < 0$) است؛ به عبارت دیگر، در این نوع واکنش (برگشت‌ناپذیر)، برهم‌کنش بین حلال و حل‌شونده بسیار قوي است که منجر به تشکیل محلول (فرآورده) مي‌شود و این فرایند با افزایش دما که منجر به کاهش انرژي آزاد گیبس مي‌شود، باعث مي‌شود حلالیت دارو افزایش پیدا کند. به همین ترتیب، برطبق رابطه $\Delta G_{sol} = \Delta H_{sol} - T\Delta S_{sol} > 0$ که مربوط به واکنش‌هاي غیرخودبه‌خودي (کمپلکس لتروزول با آب در دماي ثابت ۲۹۵ کلوین) است، مي‌توان نتیجه گرفت که همراه با کاهش آنتروپي، واکنش به‌صورت گرماگیر ($\Delta H_{sol} > 0$) عمل مي‌کند؛ اما در دماهاي بالا با افزایش آنتروپي، علامت انرژي آزاد گیبس با وجود گرماگیر بودن واکنش به سمت منفي میل مي‌کند که این نشانگر تشکیل محلول است.

با توجه به شکل۴ که مربوط به داروي فلوروواوراسیل است، مي توان فهمید که اختلاف انرژي آزاد در حالت آبي kcal/mol ۰٫۴۷+ و براي حالت خلاء kcal/mol ۶٫۴۱+ است. با توجه به معادله ۲، تغییر انرژي آزاد حلالیت خالص $\Delta\Delta G$ براي مولکول داروي فلوروواوراسیل kcal/mol ۵٫۹۴- است و kcal/mol ۶٫۵۳- انرژي آزاد به‌دست آمده از طریق معادله ۷ است که با شبیه سازي اختلاف کمي معادل kcal/mol ۰٫۵۹ دارد و این حاکي از دقت بالاي شبیه‌سازي است. همچنین با توجه به منفي‌بودن تغییرات انرژي آزاد گیبس در این واکنش، مي‌توان فهمید فرایند انحلال این دارو در آب به‌صورت خودبه‌خودي اتفاق مي‌افتد.

به‌همین ترتیب در شکل۵ همانند شکل قبلي، حلالیت داروي لتروزول بررسي شده است. برطبق شکل رسم شده، اختلاف انرژي آزاد در حالت آبي kcal/mol ۶٫۸+ و براي حالت خلاء kcal/mol ۲٫۴۱+ است. با توجه به معادله ۲، تغییر انرژي آزاد حلالیت خالص $\Delta\Delta G$ براي مولکول داروي لتروزول kcal/mol ۴٫۳۹+ است و kcal/mol ۴٫۱۲۵+ انرژي آزاد به‌دست آمده از طریق معادله ۷ است که با شبیه‌سازي اختلاف کمي معادل kcal/mol ۰٫۲۶+ دارد، به‌عبارت دیگر، برطبق مثبت‌بودن تغییرات انرژي آزاد گیبس (واکنش به‌صورت غیرخودبه‌خودي) براي داروي لتروزول مي‌توان فهمید که عملاً این دارو در محیط هاي آبي حل‌ناپذیر است [۲۰].

۲-۳- تشکیل پیوند هیدروژني

از آنجایي که انرژي بین‌مولکولي آب با یک مدل پتانسیل پیوسته توصیف مي‌شود، نمي‌توان به‌طور دقیق مشخص کرد که آیا دو مولکول از طریق پیوند هیدروژني با یکدیگر مرتبط هستند یا خیر؛ در نتیجه، استفاده از این معیار که نشان دهد پیوند هیدروژني ایجاد شده است، امري دلخواه است. تعاریف

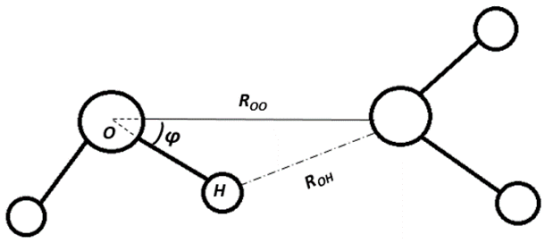
[1] Explicit
[2] Implicit

پیوند هیدروژني در شبیه‌سازي‌هاي دینامیک مولکولي معمولاً براساس انرژي یا هندسه ساختار هستند. مزیت اصلي استفاده از هندسه ساختار به‌جاي تعریف انرژي، توانایي تشخیص اتم هاي هیدروژن و اکسیژن در یک پیوند هیدروژني است. این امر، این امکان را مي‌دهد که اتم‌هاي هیدروژن و اکسیژن را به چند گروه تقسیم کرده و هیدروژن‌هاي پیوندي را از غیرپیوندي تشخیص داد. حرکات مولکولي در آب مایع به شدت تحت‌تاثیر وجود پیوندهاي هیدروژني بین‌مولکولي است. با توجه به شکل ۷ دو مولکول آب زماني با یکدیگر تشکیل پیوند هیدروژني مي دهند که سه شرط زیر به‌طور هم‌زمان برقرار باشند:

۱- فاصله بین اکسیژن‌هاي هر دو مولکول (R_{oo}) کوچک‌تر از فاصله قطع R^c_{oo} آنها باشد.

۲- فاصله بین اکسیژن مولکول پذیرنده و هیدروژن دهنده (R_{OH}) کمتر از فاصله قطع R^c_{OH} آنها باشد.

۳- زاویه پیوندي (φ) تعریف‌شده، باید کوچک‌تر از زاویه قطع (φ^c) باشد.



شکل ۷. شرایط هندسي براي تشکیل پیوند هیدروژني بین دو مولکول آب[۲۱].

بدین‌ترتیب آنالیز تشخیص پیوند هیدروژني بر اساس زاویه قطع پذیرنده-دهنده-هیدروژن با ۲۰ درجه و فاصله قطع ۳ آنگستروم براي هیدروژن-پذیرنده انجام شد. همچنین، مولکول هاي آب و دارو، یک‌بار به‌عنوان پذیرنده و یک‌بار هم به‌عنوان گیرنده انتخاب شدند. تعداد پیوندهاي هیدروژني تشکیل‌شده در هر فریم بین دارو و آب در هر دو سیستم (فلوروواراسیل و لتروزول) در شکل۶ ارائه شده است. مولکول‌هاي آب هم داراي گیرنده و هم داراي پذیرنده هستند و با همه سامانه‌هاي متشکل از دارو پیوند هیدروژني برقرار مي‌کنند. هرچه تعداد پیوند هیدروژني بین مولکول‌هاي دارو و آب بیشتر باشد، نشان دهنده تمایل بیشتر مولکول دارو به فاز آبي است؛ به عبارت دیگر، مي‌توان گفت حلالیت افزایش پیدا مي‌کند که به عنوان مصداقي براي آنالیز اختلال انرژي آزاد عمل مي‌کند.

۴- نتیجه گیری

بر اساس نتایج به‌دست آمده در این پژوهش مي‌توان گفت که داروي لتروزول با مقدار حلالیت آبي گزارش‌شده ۱۰۲ mg/L در دماي ۲۹۵ کلوین عملاً در محیط‌هاي آبي نامحلول است و انرژي آزاد حلالیت ۴٫۳۹ kcal/mol+ از معادله ۳ که از طریق شبیه‌سازي به‌دست آمد با مقدار حاصل از معادله ۷، یعني ۴٫۱۲۵ kcal/mol+ سازگار بود. همچنین، این گزارش براي داروي فلوروواراسیل با حلالیت آبي ۱۱۱۰۰ mg/L صدق مي‌کند که حلالیت بسیار بهتري نسبت به داروي لتروزول دارد و انرژي آزاد حلالیت حاصل از شبیه‌سازي، معادل با ۵٫۹۴ kcal/mol- و مقدار به‌دست آمده از معادله ۷، یعني ۶٫۵۳ kcal/mol- بیان‌گر حلالیت خوب آن در محیط‌هاي آبي و زیستی است. به عبارت دیگر، مي‌توان گفت که داده‌هاي به‌دست آمده براي انرژي آزاد حلالیت داروها با داده‌هاي آزمایشگاهي، سازگار هستند و این مقایسه حلالیت بین داروها مي‌تواند کمک شایاني در زمینه هایي از جمله طراحي دارو کند. همچنین، با استفاده از این شبیه‌سازي‌ها و مقایسه تعداد پیوندهاي هیدروژني تشکیل‌شده در این سیستم‌ها مي‌توان فهمید که کدام داروها در محیط‌هاي زیستی داراي زیست‌تخریب‌پذیري بیشتري هستند.

۵- منابع

[1] W.L. Jorgensen, Science, 303, 1813-1818, (2004).
[2] A. Nasal, J. Chromatogr. A., 692, 83-89, (1995).
[3] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, Chem. Rev., 105, 2999-3094, (2005).
[4] E. Guardia, J. Martí, J. Mol. Liq., 117, 63-67, (2005).
[5] A.V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, J. Phys. Chem. B., 113, 4538-4543, (2009).
[6] N. Yoshida, JACS, 128, 12042-12043, (2006).
[7] N. Choudhury, B. Pettitt, J. Phys. Chem. B., 109, 6422-6429, (2005).
[8] F. Floris, J. Chem. Phys., 107, 6353-6365, (1997).
[9] A. Singharoy, C. Chipot, J. Phys. Chem. B., 121, 3502-3514, (2016).
[10] D.G. Truhlar, C. Chipot, A. Pohorille, Theor. Chem. Acc., 121, 105-106, (2008).
[11] M. Orozco, W.L. Jorgensen, F.J. Luque, J. Comput. Chem., 14, 1498-1503, (1993).
[12] V. Law, C. Knox, C. Djoumbou, Nucleic Acids Res., 42, 1091-1097, (2013).
[13] J. Lee, X. Cheng, J. Swails, M. Yeom, J. Chem. Theory Comput., 12, 405-413, (2015).
[14] M.W. Schmidt, K.K. Baldridge, J.A. Boatz, S.T. Elbert, M.S. Gordon, J. Comput. Chem., 14, 1347-1363, (1993).
[15] J.C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Comput. Chem., 26, 1781-1802, (2005).
[16] W.L. Jorgensen, L.L. Thomas, J. Chem. Theory Comput., 4, 869-876, (2008).
[17] B.R. Miller, J. Chem. Theory Comput., 8, 3314-3321, (2012).
[18] J. Azamat, A. Khataee, Comput. Mater. Sci., 128, 8-14, (2017).
[19] J.D. Thompson, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, J. Chem. Phys., 119, 1661-1670, (2003).

[20] T. Miyata, Y. Ikuta, F. Hirata, J. Chem. Phys., 133, 044114, (2010).
[21] J.A. Padró, J. Martı, J. Chem. Phys., 118, 452-453, (2003).