

شبیه‌سازی رفتار فاز لیپیدی L_{α} با استفاده از درشت‌دانه‌سازی سامان مند مولکول dioleoylphosphatidylethanolamine

سعید مرتضی زاده^۱، یوسف جمالی^۲ و حسین نادری منش^{۱،۳*}

^۱ ایران، تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوفیزیک

^۲ ایران، تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم ریاضی

^۳ ایران، تهران، مرکز تحقیقات علوم بنیادی، پژوهشکده علوم زیستی

تاریخ دریافت: ۹۷/۹/۱۲ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۲



چکیده

در میان انواع مختلف فازهای لیپیدی، ساختار لایه‌ای از اهمیت ویژه‌ای در درک فرآیندهای مرتبط با غشای سلولی اعم از همجوشی غشای لیپیدی برخوردار است. از این رو تحقیق در مدل‌سازی فاز لیپیدی L_{α} ، بخش قابل‌توجهی از شبیه‌سازی ماکرومولکولهای زیستی را به خود اختصاص داده است. در این تحقیق از درشت‌دانه‌سازی سامان مند به‌منظور مدل‌سازی فاز لایه‌ای مولکول لیپید (DOPE) dioleoylphosphatidylethanolamine-۱،۲ استفاده شده است. مدل درشت‌دانه بدون حلال بوده و مولکول لیپید از ۱۴ دانه تشکیل می‌شود به‌طوری‌که انرژی پتانسیل سیستم شامل جملات پیوندی، غیر پیوندی و الکتروستاتیک هست. مدل‌سازی از روی شبیه‌سازی اتمی مولکولهای لیپید در محتوای آبی ۴۴/۶ درصد وزنی - وزنی با استفاده از روش معکوس بولتزمن تکرارشونده و مونت‌کارلو معکوس انجام گرفت. اگرچه همگرایی مناسب در توابع توزیع پیوندی و زاویه‌ای در پایان فرآیند معکوس بولتزمن تکرارشونده حاصل گردید، اما همگرایی دقیق در توابع توزیع پیچشی و توابع توزیع شعاعی در پایان مونت‌کارلو معکوس به دست آمد. با استفاده از پتانسیل‌های حاصله، فاز لایه‌ای L_{α} در کمتر از ۱۰ نانوثانیه به دست آمد. علاوه بر این، پتانسیلهای درشت‌دانه قادر به مدل کردن همجوشی چندلایه لیپیدی و ساختار حد واسط ذرات لیپیدی هستند.

واژه‌های کلیدی: دینامیک مولکولی، درشت‌دانه‌سازی، معکوس بولتزمن تکرارشونده، مونت‌کارلو معکوس

* نویسنده مسئول، تلفن ۸۲۸۸۴۴۱۰-۲۱، پست الکترونیکی: naderman@modares.ac.ir

مقدمه

ایجاد طیف گسترده‌ای از ساختارهای خودآرا از جمله ساختارهای لایه‌ای، ساختارهای کروی مانند میسل و لیپوزوم، ساختارهای لوله‌ای مانند فاز شش ضلعی و برخی دیگر از ساختارهای پیچیده مانند فاز مکعبی لیپیدی می‌باشند. مدل مایع موزاییک به‌عنوان یک پیش‌فرض اصلی برای درک ساختار و عملکرد غشاء با ارجاع به ساختار دولایه مایع‌بلور استفاده می‌شود.

فسفولیپیدها مواد اصلی غشاهای سلولی هستند که سلولها را از محیط اطراف خود جدا می‌کنند. علاوه بر نقش کلیدی در زیست‌شناسی، فسفولیپیدها خواص زیست‌سازگاری بالایی دارند که به‌عنوان نانوحامل در تحویل دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۰). زیست‌سازگاری بالا و تحویل قابل کنترل داروها، فسفولیپیدها را به‌عنوان یک سامانه تحویل دارو در کاربردهای پزشکی تبدیل کرده است (۲ و ۱۹). این قبیل توانایی فسفولیپیدها برگرفته از خاصیت چندریختی در

سامان مند در مقاله برینی و همکارانش قابل یافت است (۴). در طرف دیگر، هدف اصلی رویکردهای بالا به پایین، تولید داده‌های کلیدی تجربی مانند انرژی آزاد مولکول از حلال قطبی به غیر قطبی است. مدل مارتینی (۲۳) معروف‌ترین آنهاست که از انرژی پتانسیلهای لنارد-جونز و الکترواستاتیک برای برهمکنشهای غیر پیوندی و انرژی پتانسیل فنر برای برهمکنشهای پیوندی و زاویه‌ای استفاده می‌کند. هر دو این رویکردها دارای محدودیتهای خاص خود هستند به طوری که روشهای پایین به بالا می‌تواند جزئیات بیشتری از برهمکنشهای بین ذرات را به عنوان پتانسیل نیروی متوسط به دست آورند، درحالی که رویکردهای بالا به پایین، یک چارچوب میدان‌نیروی مناسب جهت توسعه به سیستمها و مولکولهای دیگر را فراهم می‌کند (۱۴).

در میان ساختارهای مختلف فسفولیپیدا، فاز لایه‌ای L_{α} از اهمیت خاصی در بررسی عملکرد و ساختار غشای سلولی برخوردار است. هر دو رویکرد بالا به پایین و پایین به بالا برای مطالعه شکل‌گیری انواع مختلفی از ساختارهای خودآرای لیپیدی به‌ویژه ساختارهای دولایه استفاده شده است. از میان روشهای بالا به پایین می‌توان به مدل مارتینی توسط مارینک و مارک (۲۲) و مدل ال‌با توسط اُرسی و اِسکس (۲۶) اشاره کرد. در هر دو مدل از مولکولهای آب در شبیه‌سازی درشت‌دانه استفاده می‌شود به طوری که در مدل مارتینی هر ذره حلال معادل ۴ مولکول آب اتمی است درحالی که در مدل ال‌با هر مولکول آب معادل یک مولکول آب اتمی به انضمام یک دوقطبی الکتریکی است. از روشهای مختلف درشت‌دانه‌سازی سامان مند نیز در بررسی شکل‌گیری ساختار لایه‌ای لیپیدا استفاده شده است. شیلی و همکاران (۳۴) از روش معکوس بولتزنم تکرارشونده برای به دست آوردن پتانسیلهای درشت‌دانه به همراه حلال آبی نگاشت شده از هر مولکول آب اتمی استفاده کردند. وُث و همکارانش (۱۶ و ۲۰) مدل درشت‌دانه بدون حلالی را با استفاده از روش تطبیق نیرو

دو عامل مهم در شکل‌گیری ساختارهای خودآرای لیپیدی نقش دارند. اولین عامل در ایجاد شکل کروی یا مخروطی لیپید، رابطه بین اندازه (عرض) سر و دم لیپید است که خود بستگی به ماهیت شیمیایی سر لیپید و طول زنجیره‌ها و همچنین تعداد و محل قرارگیری هیدروکربنهای غیراشباع دارد که موجب القای یک عامل بسته‌بندی خاص برای لیپیدا می‌شود. از این رو، دوگانه‌دوستی فسفولیپیدا موجب تجمع لیپیدی ناشی از برهمکنشهای آب‌گریز در محلول آبی می‌شود. عامل دوم ناشی از پارامترهای ترمودینامیکی مانند دما و میزان محتوای آب نمونه است. در این راستا، مدل‌سازی مولکولی ساختارهای لیپیدی، اطلاعات ارزشمندی در مورد مکانیسم خودآرایی آنها ارائه می‌دهد که یکی از چالشهای اساسی در تحقیقات مواد نرم محسوب می‌شود. از این رو شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به عنوان ابزاری مناسب در تحقیقات ماکرومولکولهای زیستی محسوب می‌گردد (۱).

مقیاسهای زمانی و فضایی پدیده‌های خودآرایی بسیار بزرگ‌تر از آن است که بتوان از طریق دینامیک مولکولی اتمی ردیابی کرد. برای رفع این محدودیت، یک رهیافت، کاهش تعداد درجات آزادی سیستم با حذف جزئیات غیر ضرور به منظور سرعت بخشیدن به محاسبات است. این روش، درشت‌دانه‌سازی نامیده می‌شود که به دو رویکرد متفاوت بالا به پایین و پایین به بالا تقسیم‌بندی می‌گردد (۳۰). رویکردهای پایین به بالا که به درشت‌دانه‌سازی سامان مند مشهور است از نتایج شبیه‌سازی اتمی با به‌کارگیری روشهای مختلفی مانند معکوس بولتزنم تکرارشونده (۲۹)، مونت‌کارلو معکوس (۲۱)، تطبیق نیرو (۱۵) و آنتروپی نسبی (۳۳) برای ساخت مدل درشت‌دانه استفاده می‌کند. با توجه به بازتولید توابع توزیع برگرفته از شبیه‌سازی اتمی، روشهای فوق مبتنی بر ساختار می‌باشند به‌جز روش تطبیق نیرو که به جای توابع توزیع، برآیند نیروهای اتمی را بازتولید می‌کند. مرور خوبی بر روی روشهای مختلف درشت‌دانه‌سازی

ابتدایی‌ترین روش برای بهبود پتانسیلهای درشت‌دانه، معکوس بولتزمن تکرارشونده است (۳۱) که در فرآیندی از شبیه‌سازیهای متوالی، اصلاح پتانسیل انجام می‌گیرد. پتانسیلهای درشت‌دانه به صورت جدولی از اعداد می‌باشند که هر یک از مقادیر این جدول در طی تکرار n بر اساس رابطه زیر اصلاح می‌گردد:

$$U_{\alpha}^{n+1} = U_{\alpha}^n + \Delta U_{\alpha}^n = U_{\alpha}^n + ak_B T \ln \frac{\langle S_{\alpha}^n \rangle}{\langle S_{\alpha}^{ref} \rangle} \quad (2)$$

جایی که $0 < a < 1$ ، عامل تنظیم‌کننده همگرایی روش تکرارشونده است. هنگامی که مقدار α از تابع توزیع $\langle S_{\alpha}^n \rangle$ از شبیه‌سازی n به سمت هیستوگرام مرجع $\langle S_{\alpha}^{ref} \rangle$ نزدیک شود، ΔU_{α}^n اصلاح پتانسیل درشت‌دانه به سمت صفر میل می‌کند.

فرضیه اصلی در روش معکوس بولتزمن تکرارشونده این است که تمامی مقادیر جداول پتانسیل درشت‌دانه مستقل از یکدیگرند به طوری که همبستگی متقابل میان برهمکنشها در اصلاح پتانسیل در نظر گرفته نمی‌شود. این محدودیت منجر به مشکل همگرایی در سیستمهای چندجزئی شامل انواع مختلفی از برهمکنشهای غیر پیوندی می‌گردد. برای حل این مشکل، از روش تکرارشونده دیگری موسوم به مونت-کارلو معکوس استفاده می‌شود که از ماتریس همبستگی متقابل بین برهمکنشهای مختلف برای اصلاح پتانسیلهای درشت‌دانه استفاده می‌کند. جزئیات روش مونت‌کارلو معکوس در مقاله لوبارتسلف (۲۱ و ۲۵) آمده است. این روش یک مسئله حل معکوس ماتریس است، به طوری که پتانسیلهای درشت‌دانه بر اساس رابطه زیر اصلاح می‌شود:

$$\Delta U_{\alpha}^n = \sum_{\gamma} A_{\alpha\gamma}^{-1} \times (\langle S_{\alpha}^{ref} \rangle - \langle S_{\alpha}^n \rangle)$$

$$A_{\alpha\gamma} = (\langle S_{\alpha}^n \rangle \langle S_{\gamma}^n \rangle - \langle S_{\alpha}^n S_{\gamma}^n \rangle) / k_B T \quad (3)$$

در مقاله اصلی روش مونت‌کارلو معکوس، ماتریس همبستگی متقابل $A_{\alpha\gamma}$ از روی نمونه‌برداری مونت‌کارلو محاسبه شده است، با این وجود هر الگوریتم نمونه‌برداری دیگری مانند شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، مادامی که توزیع

ارائه کرده‌اند. در تعدادی از مدل‌های بدون حلال، چالش برهمکنشهای آب‌گریز در فرآیند خودآرایی را با معرفی یک برهمکنش اضافی حل کرده‌اند. در همین راستا، ونگ و دسبرنو (۳۸)، سُدت و هید-گورڈن (۳۶) از برهمکنشهای بلند بُرد جاذبه‌ای برای تقلید اثر آب‌گریزی دمه‌ای لیپیدی به‌منظور ایجاد و تثبیت ساختار دولایه بهره بردند.

در تحقیق پیشرو، شرایط لازم برای تولید مدل درشت‌دانه بدون حلال با استفاده از روش درشت‌دانه‌سازی سامان مند با استفاده از روشهای معکوس بولتزمن تکرارشونده و مونت‌کارلو معکوس به‌منظور حصول فاز L_{α} مولکول DOPE مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها

مبانی نظری: هدف از درشت‌دانه‌سازی سامان مند، دستیابی به پتانسیلهای درشت‌دانه براساس طرح نگاشت مدل اتمی است. پتانسیلهای درشت‌دانه معمولاً شامل جملات پیوندی، غیر پیوندی و کولنی می‌باشند. حدس اولیه برای جملات پیوندی و غیر پیوندی را می‌توان از طریق معکوس بولتزمن مستقیم به دست آورد (۲۹).

$$U(r, \vartheta, \varphi) = U_{bond}(r) + U_{angle}(\vartheta) + U_{torsion}(\varphi) + U_{non-bond}(r) + U_{coulomb}$$

$$U(r) = -k_B T \ln \frac{\langle S(r) \rangle}{4\pi r^2}$$

$$U(\vartheta) = -k_B T \ln \frac{\langle S(\vartheta) \rangle}{\sin(\vartheta)}$$

$$U(\varphi) = -k_B T \ln \langle S(\varphi) \rangle \quad (1)$$

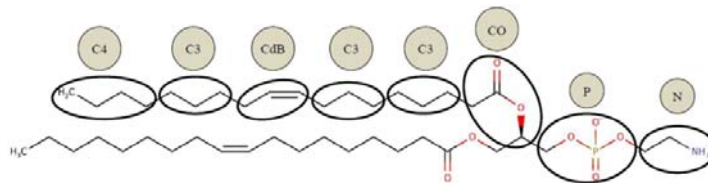
جایی که T و k_B به ترتیب برابر ثابت بولتزمن و دما می‌باشند. میانگین تابع توزیع فاصله $\langle S(r) \rangle$ ، زاویه $\langle S(\vartheta) \rangle$ و زاویه پیچشی $\langle S(\varphi) \rangle$ از روی مسیر شبیه‌سازی اتمی نگاشت شده محاسبه می‌شود. منجر آرگومان توابع لگاریتم، تبدیل ژاکوبی مختصات کروی به‌منظور نرمال‌سازی فضایی توابع توزیع است. باین‌حال، پتانسیل اولیه معمولاً نمی‌تواند توابع توزیع مرجع اتمی، مخصوصاً برهمکنشهای غیرپیوندی را بازتولید کند.

شبیه‌سازی اتمی بعد از ۱۰۰ نانوثانیه تعادل‌رسانی به‌منظور محاسبه توابع توزیع مرجع مورد بهره‌برداری قرار گرفت. نرم افزار VMD.1.9.2 (۱۳) و packmol (۲۴) به‌منظور نمایش و تولید ساختار تصادفی اولیه مورد استفاده قرار گرفتند.

طرح نگاشت: اولین گام در ساخت یک مدل درشت‌دانه، نحوه بیان سیستم بر اساس یک طرح نگاشت است. در این مطالعه، مولکولهای آب از شبیه‌سازی درشت‌دانه حذف شدند در حالی که هر مولکول DOPE که شامل ۱۲۹ اتم است به یک مولکول درشت‌دانه با ۱۴ دانه نگاشت گردید که طرح نگاشت آن در شکل ۱ نشان داده شده است. مدل درشت‌دانه از شش نوع دانه شامل CdB، C3، CO، P، N و C4 تشکیل شده که هر کدام از یک گروه شیمیایی مجزا نگاشت شده است. بار جزئی هر دانه از جمع اتمهای درگیر در آن محاسبه می‌شود. در مدل درشت‌دانه مولکول DOPE شش نوع برهمکنش پیوندی شامل P-CO، N-P، C3-CdB، C3-C3، CO-C3 و C3-C4 تعریف گردید. علاوه بر این، ۷ نوع پتانسیل زاویه‌ای شامل P-CO-C3، NP-CO، C3-CdB-C3، C3-C3-CdB، CO-C3-C3، CO-P-CO و CdB-C3-C4، و ۶ نوع پتانسیل زاویه پیشی شامل NP-CO-C3-C3، CO-P-CO-C3، P-CO-C3-C3، CO-C3-C3، C3-CdB-C3-C4 و C3-C3-CdB-C3، CdB انواع برهمکنشهای پیوندی استخراج شد. علاوه بر برهمکنشهای پیوندی، ۲۱ نوع برهمکنش غیر پیوندی بین ۶ نوع مختلف دانه وجود دارد. برهمکنشهای غیر پیوندی برای جفت‌دانه‌هایی که درگیر برهمکنشهای پیوندی، زاویه‌ای و یا پیشی نباشند محاسبه می‌شود.

کانونی فضای فاز را تولید کند، قابل استفاده است. با این حال، برای جلوگیری از وقوع خطای آماری، شبیه‌سازی طولانی مدت در هر تکرار برای محاسبه ماتریس همبستگی مورد نیاز است. ماتریس همبستگی را می‌توان بین تمام جملات برهمکنشهای پیوندی و غیر پیوندی محاسبه کرد.

شبیه‌سازی اتمی: شبیه‌سازی اتمی مولکولهای DOPE در آب با استفاده از نرم افزار Gromacs 5.0.7 (۳) انجام شد. با توجه به مقاله (۲۵)، ۶۰ مولکول DOPE در ۲۰۰۰ مولکول آب متناسب با محتوای آبی ۴۴/۶ درصد وزنی- وزنی به مدت ۵۰۰ نانوثانیه با شروع از ساختار تصادفی مولکولهای لیپید شبیه‌سازی گردید. از آنجا که بار کل هر مولکول لیپید صفر است، نیازی به اضافه کردن یون برای خنثی کردن جعبه نیست. میدان نیروی Slipids (۸ و ۱۷) برای مولکول DOPE و مدل tip3p (۱۸) برای مولکولهای آب استفاده گردید. شبیه‌سازی در جعبه مکعبی با گام زمانی ۲ فمتوثانیه در هنگرد NPT، در دمای ۳۰۳ کلین و فشار ۱ اتمسفر انجام شد. روش V-rescale (۷) با جفت-شدگی زمانی ۰/۵ پیکوثانیه و روش پارینلو-همان (۲۷) با جفت‌شدگی زمانی ۵ پیکوثانیه به ترتیب برای کنترل دما و فشار به‌کار گرفته شد. به‌منظور کنترل ارتعاشات پیوندهای متصل به اتم هیدروژن، از قیدگذاری Lines (۱۱) استفاده گردید. برای محاسبه پتانسیل الکترواستاتیکی، روش ذره-شبه‌ای ایوالد (۹) با شعاع قطع ۱/۲ نانومتر استفاده شد. همچنین، شعاع قطع درونی و بیرونی در محاسبه پتانسیل لئارد-جونز به ترتیب برابر با ۰/۸ و ۱/۲ نانومتر انتخاب گردید (۳۷). قبل از شروع شبیه‌سازی، کمینه‌سازی انرژی با استفاده از روش تندترین‌کاهش نیز انجام پذیرفت. مسیر



شکل ۱- طرح نگاشت مولکول DOPE. نگاشت گروههای مختلف شیمیایی با رنگ متمایز نشان داده شده است. N (گروه آمین)، P (گروه فسفات)، CO (گروه استر)، C3 (گروه پروپان)، CdB (گروه پروپن)، و C4 (گروه بوتان) را نشان می‌دهد.

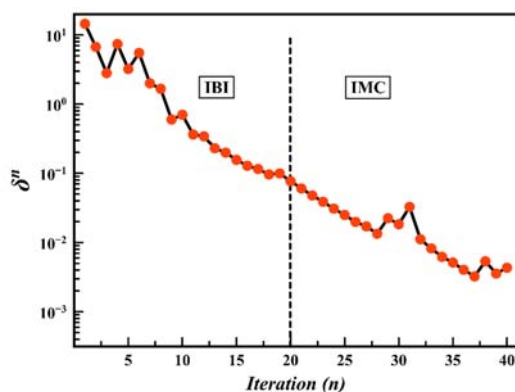
در ادامه، طرح نگاشت برای تبدیل مسیر اتمی به مسیر درشت‌دانه به منظور محاسبه توابع توزیع مرجع مورد استفاده قرار گرفت.

شبیه‌سازی درشت‌دانه: شبیه‌سازی سیستم‌های درشت‌دانه با استفاده از نرم افزار LAMMPS-2017 (۲۸) در هنگرد NVT در دمای ۳۰۳ کلوین انجام شد. LAMMPS مجهز به بسته نرم افزاری GPU (۵ و ۶) هست که اجازه شبیه‌سازی موازی بر روی انواع سخت افزارهای مرکب از CPU و GPU را فراهم می‌آورد که موجب افزایش بازدهی شبیه‌سازی سیستم‌های گوناگون مخصوصاً مواردی که از پتانسیلهای جدول‌بندی شده تشکیل شده‌اند، می‌گردد. از آنجایی که شبیه‌سازی درشت‌دانه بدون حلال انجام گرفته است، تنظیم سیستم با محتوای آبی متفاوت از روی تغییر چگالی حجمی مولکولهای لیپید انجام گرفت. در همین راستا، از دینامیک لانژوین با جفت‌شدگی زمانی ۰/۵ پیکوثانیه و گام زمانی ۱۰ فمتوثانیه برای نمونه‌برداری فضای فاز استفاده شد. قبل از هر شبیه‌سازی از روش گرادینهای مزدوج برای کمینه‌سازی انرژی پتانسیل سیستم استفاده شده است. شعاع قطع در پتانسیلهای غیر پیوندی برابر ۲ نانومتر تنظیم شد به طوری که برای صفر کردن انرژی پتانسیل و نیرو در شعاع قطع از یک تابع درجه ۳ در فاصله ۱/۸ تا ۲ نانومتر استفاده گردید.

محاسبه پتانسیل درشت‌دانه با استفاده از روشهای تکرارشونده: پتانسیلهای پیوندی و غیر پیوندی درشت‌دانه در طی فرآیندهای معکوس بولتزمن تکرارشونده و مونت‌کارلو معکوس به دست می‌آیند. روش معکوس بولتزمن تکرارشونده برای شروع مورد استفاده قرار گرفت، به طوری که پتانسیل اولیه برای راه اندازی شبیه‌سازی درشت‌دانه از معکوس بولتزمن مستقیم توابع توزیع مرجع تخمین زده شد. پس از تکمیل ۲۰ مرحله از فرآیند معکوس بولتزمن تکرارشونده، ۲۰ مرحله فرآیند مونت‌کارلو معکوس برای به دست آوردن بهترین پتانسیل

درشت‌دانه انجام شد. زمان شبیه‌سازی هر تکرار در فرآیند معکوس بولتزمن تکرارشونده ۲۷ نانوثانیه با فاصله زمانی نمونه‌برداری ۲/۵ پیکوثانیه بود که ۲ نانوثانیه ابتدایی هر مسیر به عنوان تعادل‌رسانی سیستم حذف گردید. زمان شبیه‌سازی و تعادل‌رسانی در ۱۰ مرحله اول فرآیند مونت‌کارلو معکوس به ترتیب برابر ۵۴ و ۴ نانوثانیه تعیین شد، درحالی که برای ۱۰ مرحله انتهایی به ۱۰۸ و ۸ نانوثانیه رسید. دو برابر شدن زمان شبیه‌سازی و تعادل‌رسانی، این اطمینان را می‌دهد تا از محاسبه ماتریس همبستگی خطا دار ناشی از نمونه‌برداری ناکافی فضای فاز جلوگیری شود. پتانسیل نهایی اصلاح شده درشت‌دانه در پایان فرآیند مونت‌کارلو معکوس برای مطالعات بیشتر مورد استفاده قرار گرفت. از آنجایی که نرم‌افزارهای موجود برای به دست آوردن پتانسیلهای درشت‌دانه شامل نواقصی هستند، برنامه‌ای به زبان پایتون نوشته شد که دربرگیرنده تمام مراحل درشت‌دانه‌سازی سامان مند از جمله: تبدیل مسیر اتمی به درشت‌دانه بر اساس ماتریس نگاشت، تولید فایل ساختاری درشت‌دانه، محاسبه توابع توزیع و اصلاح پتانسیلهای درشت‌دانه طی فرآیندهای تکرارشونده هست. نرم‌افزارهای مشابه دیگر مثل MagiC (۲۵)، پتانسیل پیچشی را پوشش نمی‌دهد. از طرفی نرم‌افزار VOTCA (۳۲)، از تابع درجه دوم و نمایی برای برون‌یابی پتانسیلهای پیوندی استفاده می‌کند. در هر حال استفاده از این توابع موجب می‌شود پیچش کامل حول پیوند رخ ندهد و زوایای پیچشی به محدوده ۱۸۰- و ۱۸۰+ درجه نزدیک نشوند. در کد نوشته شده، پتانسیلهای پیچشی به صورت دوره‌ای دورن و برون‌یابی می‌شوند به طوری که نقیصه فوق برطرف می‌گردد. از طرفی، پتانسیلهای غیر پیوندی در نرم‌افزار MagiC با استفاده از تابع نمایی به سرعت در شعاع قطع پتانسیل به صفر میل می‌کند. در نرم افزار VOTCA هر پتانسیل غیر پیوندی به طور مستقل به سمت صفر جا به جا می‌شود که اثرات دافعه و جاذبه‌ای در مرز شعاع قطع از بین می‌رود. در کد نوشته شده با تقلید از

است. انحراف (δ^n) در ۲۰ مرحله ابتدایی معکوس بولتزمن تکرارشونده و ۲۰ مرحله نهایی مونت‌کارلو معکوس در شکل ۳ نشان داده شده است. شیب کاهش انحراف در ۲۰ تکرار پایانی بیشتر از ۲۰ تکرار ابتدایی بوده که نشان‌دهنده مزیت استفاده از روش مونت‌کارلو معکوس در برابر معکوس بولتزمن تکرارشونده در سیستم‌های چندجزیی است. با این حال، استفاده از روش معکوس بولتزمن تکرارشونده برای آغاز فرآیند تصحیح پتانسیل درشت‌دانه لازم است. در ۱۰ تکرار انتهایی به دلیل شروع شبیه‌سازی از ساختار تصادفی، افزایش نسبی در انحراف تکرارهای ۴۱ تا ۴۳ مشاهده می‌شود.



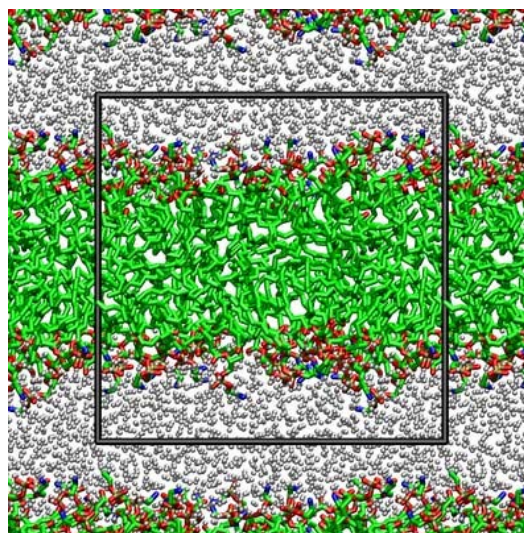
شکل ۳- میزان انحراف از توابع توزیع هدف در طول فرآیند تکرارشونده.

شکل ۴ (الف و ب) همگرایی در تابع توزیع و پتانسیل برهمکنش زاویه پیچشی CO-P-CO-C3 را در طول تکرار نشان می‌دهد. این پتانسیل پیچشی، چرخش حول پیوند P-CO در وسط زنجیره لیپیدی را کنترل می‌کند. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تغییرات قابل توجهی در انرژی پتانسیل به‌منظور بازتولید تابع توزیع مرجع رخ داده است. استفاده از روش مونت‌کارلو معکوس منجر به اصلاح دقیق پتانسیل‌های زاویه پیچشی و همگرایی کامل تابع توزیع درشت‌دانه و مرجع می‌شود. در بقیه برهمکنش‌های زوایای پیچشی نیز بخش اصلی تصحیح پتانسیل در طی فرآیند معکوس بولتزمن تکرارشونده رخ داده است. به رغم نیاز به اصلاح پتانسیل در تمامی برهمکنش‌های زاویه پیچشی،

روش تعویض تابع (۳۷) در محاسبه پتانسیل‌های لنارد-جونز در شبیه‌سازی اتمی، از یک تابع درجه ۵ برای صفر شدن پتانسیل و نیرو در شعاع قطع دوم استفاده می‌شود به‌طوری‌که در شعاع قطع اول، هم پتانسیل و هم نیرو پیوسته خواهند بود. شعاع قطع اول و دوم در پتانسیل‌های غیرپیوندی به ترتیب برابر ۱/۸ و ۲/۰ نانومتر است.

نتایج و بحث

نتایج شبیه‌سازی اتمی مولکول DOPE در شکل ۲ نشان داده شده است. از ۴۰۰ نانوثانیه پایانی شبیه‌سازی اتمی، ساختار دولایه لیپیدی با چگالی $(nm)^{-3}$ ۰/۴۵ به دست آمد.



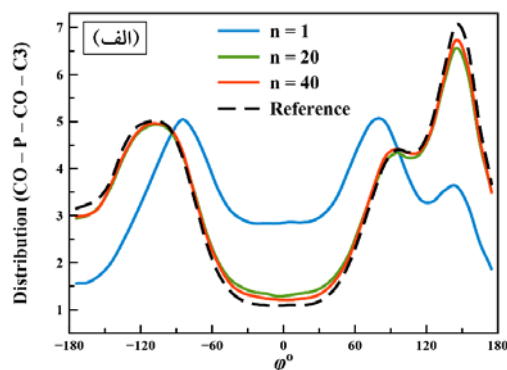
شکل ۲- ساختار به دست‌آمده از شبیه‌سازی اتمی. در تصویر اتم‌های هیدروژن نشان داده نشده است.

توسعه پتانسیل درشت‌دانه از طریق ۴۰ مرحله تکرار بر اساس مسیر اتمی حاصله دنبال گردید که همگرایی بین توابع توزیع هدف و آنهایی که از شبیه‌سازی درشت‌دانه حاصل می‌شود، توسط مجموع میانگین مربع انحراف توابع توزیع در هر مرحله محاسبه می‌شود.

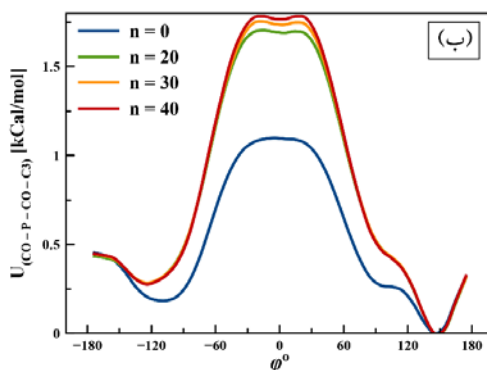
$$\delta^n = \sum_{I=1}^{N_I} \sum_{\alpha=1}^{N_\alpha} \frac{1}{l_\alpha N_\alpha} (\langle S_\alpha^{ref} \rangle - \langle S_\alpha^n \rangle)^2 \quad (4)$$

در رابطه (۴)، N_I برابر تعداد کل برهمکنش‌های پیوندی و غیر پیوندی و N_α تعداد مقادیر هر یک از جداول پتانسیل

زاویه‌ای است تاجایی که استفاده از معکوس بولتزمن مستقیم برای تولید این پتانسیلها کافی به نظر می‌رسد.



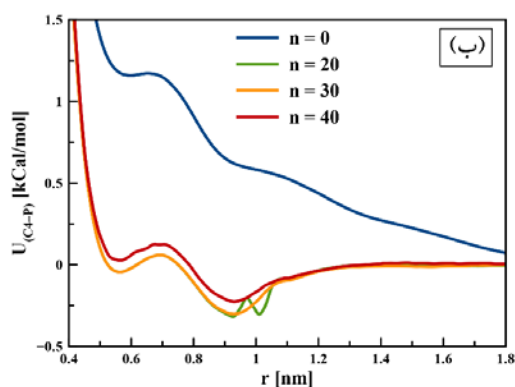
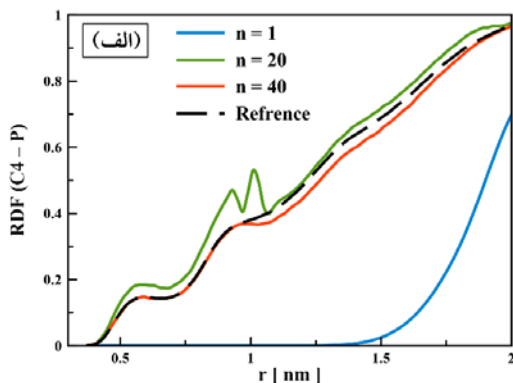
اصلاح پتانسیل‌های پیوندی و زاویه‌ای ناچیز بوده است. این موضوع نشان‌دهنده استحکام برهمکنش‌های پیوندی و



شکل ۴- الف) همگرایی در تابع توزیع و ب) بهبود پتانسیل برهمکنش پیچشی CO-P-CO-C3 در طی فرآیند تکرار شونده.

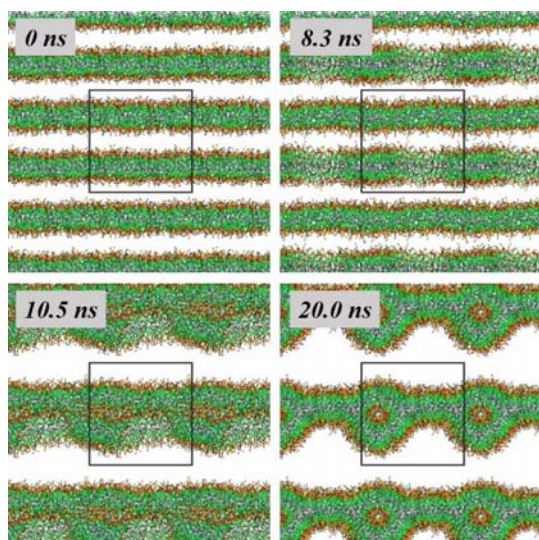
پتانسیل اضافی در ناحیه $0/9$ تا $1/1$ نانومتر شکل گرفته است. این نقص، در برخی دیگر از پتانسیل‌های غیر پیوندی شامل C4-N، C4-P، CdB-N، و CdB-P در پایان روند معکوس بولتزمن تکرار شونده دیده شد. از آنجایی که این پتانسیل‌های غیر پیوندی مربوط به تعامل سر لیپید با مرکز دم مولکول لیپید است، توجه به همبستگی متقابل میان آنها در فرآیند اصلاح پتانسیل اجتناب‌ناپذیر است. در طی ۲۰ مرحله از روند مونت‌کارلو معکوس، چاه‌های پتانسیل اضافی به طور کامل محو شده و پتانسیل صافی تولید شده است. اگرچه استفاده از روش مونت‌کارلو معکوس برای برهمکنش‌های پیوندی منجر به اصلاح ظریف در انرژی پتانسیل می‌شود، اما استفاده از آن در برهمکنش‌های غیر پیوندی ضروری است.

شکل ۵ (الف و ب) نشان‌دهنده همگرایی در تابع توزیع شعاعی و بهبود در انرژی پتانسیل برای برهمکنش غیر پیوندی میان دانه‌های C4 و P را در طی فرآیند تکرار شونده است. در طی مراحل معکوس بولتزمن تکرار شونده، علاوه بر بازتولید قله اصلی تابع توزیع شعاعی، دو قله اضافی در ناحیه $0/9$ تا $1/1$ نانومتر شکل گرفته است. قله‌های اضافی ناشی از این است که فرض اولیه در روش معکوس بولتزمن تکرار شونده، مستقل بودن برهمکنش‌ها از یکدیگر بوده به طوری که پتانسیل‌های درشت‌دانه بدون در نظر گرفتن همبستگی میانشان اصلاح می‌شوند. در واقع، به‌روز رسانی هر یک از مقادیر در جداول انرژی پتانسیل، نه تنها تابع توزیع متناظر با همان فاصله شعاعی را تغییر می‌دهد بلکه بر سایر مقادیر نیز تأثیر می‌گذارد. از این‌رو، دو چاه انرژی



شکل ۵- الف) همگرایی در تابع توزیع شعاعی و ب) اصلاح پتانسیل برهمکنش غیر پیوندی C4-P در طی فرآیند تکرار شونده.

شروع از یک ساختار چندلایه به مدت ۴۰ نانوثانیه شبیه‌سازی شد. نتایج ساختارهای شکل‌گرفته در طول زمان در شکل ۷ نشان داده شده است. در حین نزدیک شدن صفحات لیپیدی به یکدیگر برای همجوشی به یک دولایه پایدار، تراکم موضعی لیپیدها تغییر می‌کند که در محدوده زمانی ۸/۵ نانوثانیه قابل مشاهده است. در ادامه، با تکمیل همجوشی غشایی، استوانه‌هایی توخالی موسوم به ذرات لیپیدی تشکیل می‌شوند. در واقع آن دسته از لیپیدهایی که به دلیل تراکم لیپیدی، فرصت رفتن به یکی از دو وجه ساختار دولایه را پیدا نکرده‌اند، یک استوانه توخالی در داخل غشاء تشکیل می‌دهند. در واقع ذرات لیپیدی ساختارهای موقتی هستند که در طی فرآیند همجوشی دولایه‌های لیپیدی تشکیل می‌شوند (۳۵).

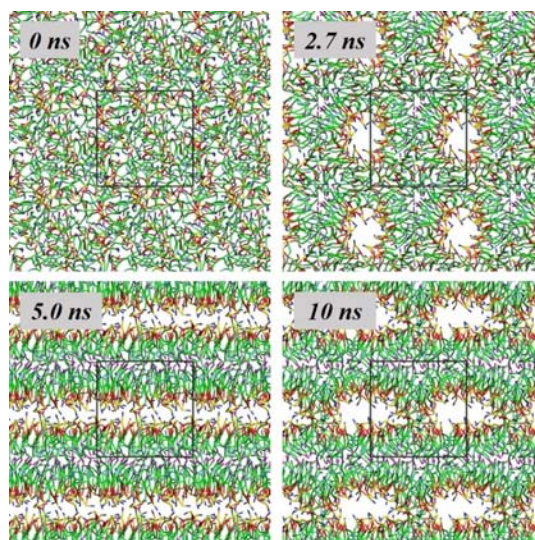


شکل ۷- همجوشی چند لایه لیپیدی ۴۸۰ مولکول DOPE در طول زمان.

نتیجه‌گیری

در این تحقیق از رویکرد درشت‌دانه‌سازی سامان مند برای تولید یک مدل درشت‌دانه بدون حلال برای مولکول DOPE با ۱۴ دانه به‌ازای هر لیپید استفاده شده است. مدل درشت‌دانه بر اساس شبیه‌سازی اتمی یک ساختار دولایه لیپیدی در محتوای آبی ۴۵ درصد وزنی- وزنی انجام

به‌منظور بررسی پتانسیلهای حاصله در بازتولید ساختار دولایه تشکیل شده در شبیه‌سازی اتمی، نتایج شبیه‌سازی ۶۰ مولکول درشت‌دانه لیپید در چگالی متناسب با شبیه‌سازی اتمی در شکل ۶ آمده است. همان‌طورکه مشاهده می‌شود ساختار دولایه لیپیدی به‌درستی در ۱۰ نانوثانیه شبیه‌سازی درشت‌دانه حاصل گشته است. علت کوتاه‌بودن نتایج حاصل از شبیه‌سازی درشت‌دانه حذف حلال است. درعین‌حال، کاهش تعداد درجات آزادی سیستم در کنار اینکه پتانسیلهای درشت‌دانه دراصل، پتانسیل نیرومیانگین هستند، باعث کوتاه شدن زمان شبیه‌سازی فرآیندهای خودآرایی می‌شود. از این‌رو زمان شبیه‌سازیهای درشت‌دانه قابل تطابق با زمان حقیقی فرآیندهای زیستی نیست.



شکل ۶- شکل دولایه لیپیدی حاصل از ۶۰ مولکول DOPE

نتایج شکل ۶ نشان‌دهنده پایداری چند لایه لیپیدی نیست بلکه، به دلیل اینکه با روشن کردن تصاویر دوره ای به‌منظور نمایش هر چه بهتر تشکیل دولایه لیپیدی، ساختار چند لایه نیز القاء شده است. در واقع پتانسیلهای حاصله قادر به مدل‌کردن دولایه لیپیدی هستند.

به‌منظور بررسی فرآیند همجوشی دولایه لیپیدی تعداد ۴۸۰ مولکول DOPE در محتوای آبی ۴۵ درصد وزنی- وزنی با

گزارشات قبلی است. از طرفی شکل‌گیری همجوشی غشایی با استفاده از پتانسیلهای فعلی صورت پذیرفته است درحالی که در گزارشات قبلی به خواص دولایه غشایی بیشتر تاکید شده و فرآیند همجوشی بررسی نشده است. از این‌رو پتانسیلهای حاصله برای بررسی رفتار فاز $L\alpha$ مولکول DOPE و فرآیندهای مرتبط با این فاز لیپیدی مناسب می‌باشند.

تشکر

این تحقیق بخشی از پایان‌نامه سعید مرتضی‌زاده است. نویسندگان تمایل دارند که از حمایت‌های دانشگاه تربیت مدرس و مرکز پژوهش‌های بنیادی تشکر و قدردانی نمایند.

گرفت. اگر چه از روش معکوس بولتزمن تکرار شونده برای اصلاح پتانسیلهای درشت‌دانه استفاده گردید، اما پتانسیلهای درشت‌دانه نهایی با استفاده از روش مونت‌کارلو معکوس با دقت بالایی تولید گردیدند. پتانسیلهای حاصله نه تنها قادر به تشکیل و پایدار سازی دولایه لیپیدی بودند، بلکه همجوشی غشاهای لیپیدی و تشکیل ساختار گذار ذرات لیپیدی نیز، به‌درستی مدل شد. در مقالات وُث و دیگران (۱۶ و ۲۰) سعی بر استخراج پتانسیلهای درشت‌دانه برای لیپیدهای DOPE و DOPC با استفاده از روش تطبیق نیروها شده است. همچنین در مقاله هیل و مک‌گلینچی (۱۲) نیز پتانسیلهای تعمیم یافته‌ای برای مولکولهای لیپید DOPE، POPC و POPG با استفاده از روش تطبیق نیرو ارائه شده است. نتایج همگرایی در توابع توزیع شعاعی و پیوندی در این کار به مراتب بهتر از

منابع

- ۱- صفرزاده 2015, *et al.*, "بررسی نحوه تأثیر جهش‌ها بر غیر فعال شدن آنزیم پیرازین آمیداز با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی," *مجله پژوهش‌های سلولی و مولکولی*, vol. 28, no. 2, pp. 266-278.
- ۲- صدیقیان، مارنانی، ر.، AND منش، ر.، ۲۰۱۸، "بررسی نفوذ داروهای آسپیرین و ایبوپروفن در غشاء دولایه لیپیدی به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی," *مجله پژوهش‌های سلولی و مولکولی*, vol. 31, no. 2, pp. 317-328.
- 3- ABRAHAM, M. J. *et al.*, 2015, "GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers," *SoftwareX*, vol. 1, pp. 19-25.
- 4- BRINI, E., ALGAER, E. A., GANGULY, P., LI, C., RODRÍGUEZ-ROPERO, F., AND VAN DER VEGT, N. F., 2013, "Systematic coarse-graining methods for soft matter simulations—a review," *Soft Matter*, vol. 9, no. 7, pp. 2108–2119.
- 5- BROWN, W. M., WANG, P., PLIMPTON, S. J., AND THARRINGTON, A. N., 2011, "Implementing molecular dynamics on hybrid high performance computers—short range forces," *Computer Physics Communications*, vol. 182, no. 4, pp. 898-911.
- 6- BROWN, W. M., KOHLMAYER, A., PLIMPTON, S. J., AND THARRINGTON, A. N., 2012, "Implementing molecular dynamics on hybrid high performance computers—Particle–particle particle–mesh," *Computer Physics Communications*, vol. 183, no. 3, pp. 449-459.
- 7- BUSSI, G., DONADIO, D., AND PARRINELLO, M., 2007, "Canonical sampling through velocity rescaling," *The Journal of chemical physics*, vol. 126, no. 1, p. 014101.
- 8- ERMILOVA, I. AND LYUBARTSEV, A. P., 2016, "Extension of the Slipids Force Field to Polyunsaturated Lipids," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 120, no. 50, pp. 12826-12842.
- 9- ESSMANN, U., PERERA, L., BERKOWITZ, M. L., DARDEN, T., LEE, H., AND PEDERSEN, L. G., 1995, "A smooth particle mesh Ewald method," *The Journal of chemical physics*, vol. 103, no. 19, pp. 8593–8597.
- 10- FRICKER, G. *et al.*, 2010, "Phospholipids and lipid-based formulations in oral drug delivery,"

- Pharmaceutical research*, vol. 27, no. 8, pp. 1469-1486.
- 11- HESS, B., 2008, "P-LINCS: A parallel linear constraint solver for molecular simulation," *Journal of Chemical Theory Computation*, vol. 4, no. 1, pp. 116-122.
 - 12- HILLS JR, R. D. AND MCGLINCHEY, N., 2016, "Model parameters for simulation of physiological lipids," *Journal of computational chemistry*, vol. 37, no. 12, pp. 1112-1118.
 - 13- HUMPHREY, W., DALKE, A., AND SCHULTEN, K., 1996, "VMD: visual molecular dynamics," *Journal of molecular graphics*, vol. 14, no. 1, pp. 33-38.
 - 14- INGÓLFSSON, H. I. *et al.*, 2014, "The power of coarse graining in biomolecular simulations," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 4, no. 3, pp. 225-248.
 - 15- IZVEKOV, S. AND VOTH, G. A., Feb 24 2005, "A multiscale coarse-graining method for biomolecular systems," *J Phys Chem B*, vol. 109, no. 7, pp. 2469-73.
 - 16- IZVEKOV, S. AND VOTH, G. A., 2009, "Solvent-free lipid bilayer model using multiscale coarse-graining," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, no. 13, pp. 4443-4455.
 - 17- JAMBECK, J. P. AND LYUBARTSEV, A. P., 2012, "An extension and further validation of an all-atomistic force field for biological membranes," *Journal of chemical theory computation*, vol. 8, no. 8, pp. 2938-2948.
 - 18- JORGENSEN, W. L., CHANDRASEKHAR, J., MADURA, J. D., IMPEY, R. W., AND KLEIN, M. L. J. T. J. O. C. P., 1983, "Comparison of simple potential functions for simulating liquid water," vol. 79, no. 2, pp. 926-935.
 - 19- LI, J. *et al.*, 2015, "A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems," *Asian journal of pharmaceutical sciences*, vol. 10, no. 2, pp. 81-98.
 - 20- LU, L. AND VOTH, G. A., 2009, "Systematic coarse-graining of a multicomponent lipid bilayer," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, no. 5, pp. 1501-1510.
 - 21- LYUBARTSEV, A. P. AND LAAKSONEN, A., Oct 1995, "Calculation of effective interaction potentials from radial distribution functions: A reverse Monte Carlo approach," *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, vol. 52, no. 4, pp. 3730-3737.
 - 22- MARRINK, S.-J. AND MARK, A. E., 2004, "Molecular view of hexagonal phase formation in phospholipid membranes," *Biophysical journal*, vol. 87, no. 6, pp. 3894-3900.
 - 23- MARRINK, S. J., DE VRIES, A. H., AND MARK, A. E., 2004, "Coarse grained model for semiquantitative lipid simulations," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 108, no. 2, pp. 7۶۰-۵۰.
 - 24- MARTÍNEZ, L., ANDRADE, R., BIRGIN, E. G., AND MARTÍNEZ, J. M., 2009, "PACKMOL: a package for building initial configurations for molecular dynamics simulations," *Journal of computational chemistry*, vol. 30, no. 13, pp. 2157-2164.
 - 25- MIRZOEV, A. AND LYUBARTSEV, A. P., 2013, "MagiC: software package for multiscale modeling," *Journal of chemical theory computation*, vol. 9, no. 3, pp. 1512-1520.
 - 26- ORSI, M. AND ESSEX, J. W., 2013, "Physical properties of mixed bilayers containing lamellar and nonlamellar lipids: insights from coarse-grain molecular dynamics simulations," *Faraday discussions*, vol. 161, pp. 249-272.
 - 27- PARRINELLO, M. AND RAHMAN, A., 1980, "Crystal structure and pair potentials: A molecular-dynamics study," *Physical Review Letters*, vol. 45, no. 14, p. 1196.
 - 28- PLIMPTON, S., 1995, "Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics," *Journal of computational physics*, vol. 117, no. 1, pp. 1-19.
 - 29- REITH, D., PÜTZ, M., AND MÜLLER - PLATHE, F., 2003, "Deriving effective mesoscale potentials from atomistic simulations," *Journal of computational chemistry*, vol. 24, no. 13, pp. 1624-1636.
 - 30- RINIKER, S., ALLISON, J. R., AND VAN GUNSTEREN, W. F., 2012, "On developing coarse-grained models for biomolecular simulation: a review," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 14, no. 36, pp. 12423-12430.
 - 31- ROSENBERGER, D., HANKE, M., AND VAN DER VEGT, N. F., 2016, "Comparison of iterative

- inverse coarse-graining methods," *The European Physical Journal Special Topics*, vol. 225, no. 8, ۹–pp. 1323-1345.
- 32- RUHLE, V., JUNGHANS, C., LUKYANOV, A., KREMER, K., AND ANDRIENKO, D., 2009, "Versatile object-oriented toolkit for coarse-graining applications," *Journal of Chemical Theory Computation*, vol. 5, no. 12, pp. 3211-3223.
- 33- SHELL, M. S., 2008, "The relative entropy is fundamental to multiscale and inverse thermodynamic problems," *The Journal of chemical physics*, vol. 129, no. 14, p. 144108.
- 34- SHELLEY, J. C., SHELLEY, M. Y., REEDER, R. C., BANDYOPADHYAY, S., AND KLEIN, M. L., 2001, "A coarse grain model for phospholipid simulations," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 105, no. 19, pp. 4464-4470.
- 35- SIEGEL, D., 1984, "Inverted micellar structures in bilayer membranes. Formation rates and half-lives," *Biophysical journal*, vol. 4, no. 2, pp. 399-420.
- 36- SODT, A. J. AND HEAD-GORDON, T., May 28 2010, "An implicit solvent coarse-grained lipid model with correct stress profile," *J Chem Phys*, vol. 132, no. 20, p. 205103.
- 37- VAN DER SPOEL, D. AND VAN MAAREN, P. J., 2006, "The origin of layer structure artifacts in simulations of liquid water," *Journal of chemical theory computation*, vol. 2, no. 1, pp. 1-11.
- 38- WANG, Z. J. AND DESERNO, M., Sep 2 2010, "A systematically coarse-grained solvent-free model for quantitative phospholipid bilayer simulations," *Phys Chem B*, vol. 114, no. 34, pp. 11207-20.

Simulation of the L_α lipid phase behavior using systematic coarse-graining of dioleoylphosphatidylethanolamine molecule

Morteza Zadeh S., Jamali Y. and Naderimanesh H.

¹ Dept. of Nanobiotechnology/Biophysics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. of Iran

² Faculty of Mathematical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. of Iran

³ Research Institute of Biological Sciences, Research Centre of Basic Sciences, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

Among the various types of lipid phases, the bilayer structure is of particular importance in understanding the processes associated with cell membranes such as lipid membrane fusion. Hence, the research in modeling of L_α lipid phase has been a significant part of the simulation of bio-macromolecules. In this study, we have exploited the systematic coarse-graining approaches for modeling of the 1,2-dioleoylphosphatidylethanolamine (DOPE) lipid molecule. The implicit solvent coarse-grained model of the lipid molecule is composed of 14 beads so that the potential energy of the system consists terms of bonded, non-bonded, and electrostatic. Constructing the Coarse-grained model was accomplished based on the atomistic simulation of lipid molecules with the water content of 45 %wt using the methods of iterative Boltzmann inversion and inverse Monte Carlo. Although proper convergence in the bond and angle distribution functions was achieved at the end of iterative Boltzmann inversion procedure, the exact convergence in the torsion angle distribution functions and the radial distribution functions was obtained at the end of the Monte Carlo process. Using the obtained results, the lamellar L_α lipid phase was obtained in less than 10 nanoseconds. In addition, the coarse-grained potentials are capable of modeling the lipid multilayer fusion and the intermediate structure of lipidic particles.

Key words: molecular dynamics, coarse-graining, iterative boltzmann inversion, inverse monte carlo