



Vancomycin Adsorption on Microcantilever Based on Molecular Dynamics Simulation

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Mollaei F.¹ MSc,
Aliparast P.*¹ PhD,
Naghsh A.² PhD

How to cite this article

Mollaei F, Aliparast P, Naghash A. Vancomycin Adsorption on Microcantilever Based on Molecular Dynamics Simulation. Modares Mechanical Engineering. 2019;19(10):2481-2489.

¹Aerospace Research Institute, Tehran, Iran

²Aerospace Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: Aerospace Research Institute of Iran (ARI), 15th Alley, Mahestan Street, Iranzamin Avenue, Shahrak-e-Gharb, Tehran, Iran.
Phone: +98 (21) 88366030
Fax: +98 (21) 88362011
aliparast@ari.ac.ir

Article History

Received: June 21, 2018

Accepted: February 23, 2019

ePublished: October 22, 2019

ABSTRACT

Adsorption simulation of vancomycin antibiotic is done using molecular dynamics. The simulation results show the adsorption behavior of vancomycin on a functionalized biosensor. Regarding the importance of vancomycin, its molecular function is simulated using multiscale discipline. Adsorption to a single assembly monolayer is considered according to vancomycin's in-vivo function. A selected biosensor is a non-symmetrically functionalized microcantilever which undergoes deformation as a result of changes in surface tension regarding functionalized surface. Multiscale simulations implemented to calculate microcantilever deformation. Molecular models in a vacuum and aquatic media are taken into account. Energy parameters related to surface tension is studied versus the distance of target molecules to the surface of the biosensor. To calculate the distance between receptor molecules in single assembly monolayer, an algorithm is proposed based on experimental results.

Keywords Molecular Dynamics; Vancomycin; Molecular Adsorption; Simulation; Microcantilever

CITATION LINKS

[1] Principles of biochemistry [2] Crystal structure of vancomycin [3] Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium* [4] The crisis in antibiotic resistance [5] Reversible detection of vancomycin using peptide-functionalized cantilever array sensor [6] Cantilever array sensors [7] The killers within: The deadly rise of drug-resistant bacteria [8] Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: Executive summary [9] Mode of action and in-vitro activity of vancomycin ... [10] A multiscale approach in the computational modeling of bio-physical environment of micro-mechanical biosensor towards the prostate specific antigen diagnosis [11] Studies in molecular dynamics [12] Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users [13] Improving the representation of peptide-like inhibitor and antibiotic molecules in the protein data bank [14] Crystal structures of the complexes between vancomycin and cell-wall precursor analogs [15] Simultaneous recognition of a carboxylate-containing ligand and an intramolecular surrogate ligand in the crystal structure of an asymmetric vancomycin dimer [16] The protein data bank. Nucleic Acids Research [17] Atom-type description language: A universal language to recognize atom types implemented in the VEGA program [18] Scalable molecular dynamics with NAMD [19] Comparative advantages of mechanical biosensors [20] Analysis, control and augmentation of microcantilever deflections in bio-sensing systems [21] Surface energy, elasticity and the homogenization of rough surfaces [22] Effect of surface coverage of gold (111) electrode with cysteine on the chiral discrimination of DOPA [23] CHARMM General Force Field (CGenFF): A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields [24] SwissSidechain: A molecular and structural database of non-natural sidechains

جذب سطحی وانکومایسین روی ریزتیر با کاربرد زیست‌حسگری بر پایه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

فؤاد ملاتی MSc

پژوهشگاه هوافضا، تهران، ایران

پیمان علیپرست* PhD

پژوهشگاه هوافضا، تهران، ایران

ابولقاسم نقاش PhD

دانشکده مهندسی هوافضا، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

چکیده

فرآیند شبیه‌سازی جذب آنتی‌بیوتیک وانکومایسین توسط روش دینامیک مولکولی در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است. این فرآیند به تعیین رفتار جذب وانکومایسین به سطح فعال‌سازی شده یک حسگر زیستی منجر شده است. با توجه به اهمیت کاربرد آنتی‌بیوتیک‌ها در فرآیند درمانی آلودگی‌های میکروبی، در این مقاله، بررسی سازوکار مولکولی وانکومایسین با نگاه شبیه‌سازی چند مقیاسی به انجام رسیده است. با توجه به سازوکار عملکرد وانکومایسین، چگونگی اتصال یا جذب آن به یک پیدمان تک‌لایه مولکولی مد نظر قرار گرفته است. فرآیند جذب روی سطح یک حسگر زیستی شبیه‌سازی شده است. حسگر زیستی مورد نظر از نوع ریزتیر یکسرگردار بوده که با تکمیل فرآیند جذب، با توجه به تغییر کشش سطحی تغییر شکل پیدا می‌کند. این تغییر شکل توسط روش‌های محاسباتی چند مقیاسی برای حالات تجربی متناظر به دست آمده است. برای بررسی دقیق متغیرهای این مساله، مدل‌های دینامیک مولکولی برای سطح حسگر حین جذب زیستی در حالات خلأ و محیط آبی حل شده است. چگونگی بررسی فرآیند جذب در غالب بررسی مقدار پارامتر انرژی متناظر با کشش سطحی با تغییرات فاصله مولکول هدف و سطح جذب بوده است. همچنین در تعیین فواصل پیدمان مولکولی لایه فعال سطح جذب روی حسگر، الگوریتمی برای انتخاب پیدمان با توجه به کارهای تجربی مورد توجه قرار گرفته است. مقادیر کشش سطحی به دست آمده در محدوده کارهای تجربی به دست آمده است.

کلیدواژه‌ها: دینامیک مولکولی، وانکومایسین، جذب مولکولی، شبیه‌سازی، ریزتیر یکسرگردار

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۳/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۲/۴

*نویسنده مسئول: aliparast@ari.ac.ir

۱- مقدمه

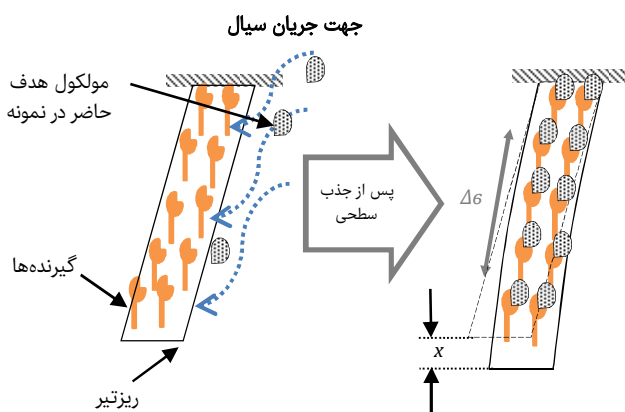
آنتی‌بیوتیک‌ها با جلوگیری از پیوند جانبی در مولکول‌های غشایی سلولی در عملکرد زیستی باکتری‌ها اختلال ایجاد کرده و بنابراین آن‌ها را در برابر آسیب بسیار حساس می‌کنند [1]. لذا این دسته مواد در درمان آلودگی‌های میکروبی مورد استفاده قرار می‌گیرند. به طور کلی آنتی‌بیوتیک‌ها زیرمجموعه گلیکوپپتیدها هستند. گلیکوپپتیدها، ساختارهای پروتئینی هستند که زنجیره‌ای از مولکول‌های کربوهیدراتی را دارا هستند که ترتیب آن‌ها مشخص‌کننده نقش درون‌سلولی گلیکوپپتید می‌باشد [2]. وانکومایسین، نوعی از این آنتی‌بیوتیک‌هاست که در واقع سد نهایی در برابر برخی آلودگی‌های میکروبی به شمار می‌آیند. به طور دقیق‌تر، وانکومایسین روی باکتری‌هایی که دیواره آن‌ها ساختار گرم مثبت داشته باشد اثربخش است [3]؛ در واقع وانکومایسین در برابر برخی باکتری‌ها که در برابر پنیسیلین مقاومت دارویی پیدا کرده‌اند، مورد استفاده قرار می‌گیرد [4, 5]. لذا شناسایی کارکرد زیست‌شیمیایی آن اهمیت ویژه‌ای دارد.

با توجه به پیدمان فضایی و چگالی بارهای الکتریکی، وانکومایسین قابلیت جفت‌شدگی با یک زنجیره خاص را دارا خواهد

بود [6]. در این تحقیق با قراردادن وانکومایسین روی ساختار چیدمان مولکولی تک‌لایه‌ای از همین گیرنده‌های اختصاصی، فرآیند جذب آن بر این لایه شبیه‌سازی شده است. این لایه فعال‌سازی شده روی یک سطح بسیار نازک از طلا مرتبط با یک حسگر زیستی بررسی شده است.

چگونگی جذب وانکومایسین به ساختار سطحی متشکل از گیرنده‌ها بستگی دارد که منشأ کاربرد تغییرات کشش سطحی در شناسایی این مولکول می‌باشد. بدین ترتیب که یک سازه ریز مکانیکی، کشش سطحی ایجاد شده از جذب مولکول را به تغییر شکل بزرگ و قابل خوانش بدل می‌کند. که یکی از ابزارآلات آن ریزتیر یک‌سرگردار می‌باشد [7]. در این حالت، یک تیر بلند و باریک در ابعاد میکرومتری به صورت نامتقارن توسط لایه فعال ساختار تک‌لایه گیرنده مورد نظر فعال‌سازی می‌شود.

تغییرات کشش سطحی ناشی از جذب ماده هدف، به ایجاد بارگذاری نامتقارن منجر می‌شود که به تغییر شکل عرضی تیر می‌انجامد. این سازوکار به صورت شماتیک در شکل ۱ نمایش داده شده است. در صورت انتخاب درست مقادیر و نسبت ابعاد در ریزتیر، این تغییر شکل عرضی به روش‌های مختلف قابل اندازه‌گیری می‌باشد. این تغییر شکل یا خیز، توسط رابطه‌ای تحلیلی قابل تبدیل به میزان تغییرات کشش سطحی متناظر است [8]. در اینجا سعی بر شناسایی این تغییرات به روش شبیه‌سازی عددی شده است.



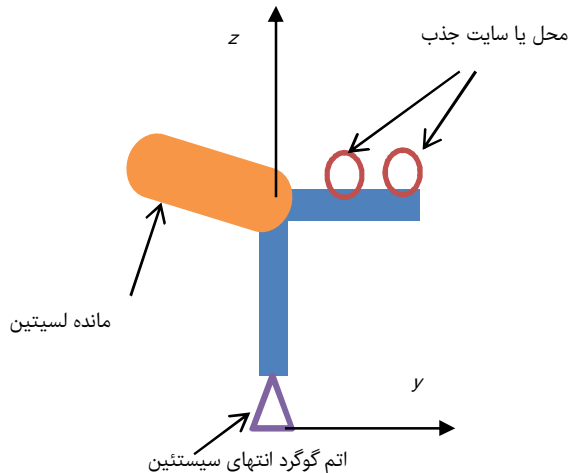
شکل ۱) شماتیک سازوکار عملکرد حسگر زیستی مبتنی بر ریزتیر

در این پژوهش، روش شبیه‌سازی به صورت چندمقیاسی ترتیبی انتخاب شده است. در ابتدا تاثیر جذب سطحی در مقیاس مولکولی مورد بررسی قرار می‌گیرد و سپس با تخمین تغییرات کشش سطحی، میزان خیز مورد انتظار در ریزتیر با ابعاد انتخابی با روش‌های مکانیک کلاسیک محاسبه می‌شود. محدودیت روش اتخاذ شده، عدم قابلیت تطابق پدیده‌هایی است که در دو مقیاس نانو و محیط پیوسته، به طور هم‌زمان تاثیرگذار هستند.

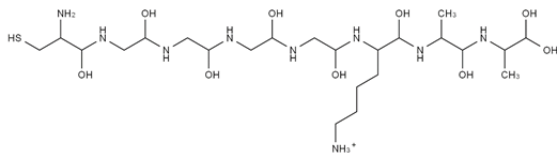
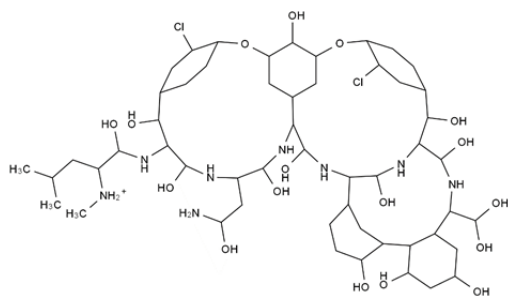
شبیه‌سازی در مقیاس مولکولی با روش دینامیک مولکولی انجام گرفته است. این روش که از اواخر دهه پنجاه کار روی آن آغاز شده، به بررسی اتفاقات مقیاس اتمی با دیدگاه مکانیک کلاسیک حاکم بر حرکت مولکول‌ها به عنوان چندین ذره در حال حرکت استوار شده است [9].

در این پژوهش سعی شده فرآیند جذب سطحی وانکومایسین با مدل‌سازی و شبیه‌سازی در چهارچوب دینامیک مولکولی، به انجام رسد. سپس با یافتن تغییرات انرژی گیبس سطح، میزان متناظر

آمینواسیدی فوق ایجاد شده است. زنجیره سیستئین اول این گیرنده به گونه‌ای انتخاب شده است که در مانده خود، از طریق اتم گوگرد انتهای زنجیره، قابلیت اتصال به سطح طلای حسگر را دارا می‌باشد. جهت مشخص شدن بهتر این ترتیب، شکل ۲ به نمایش شماتیک مولکول گیرنده و راستای قرارگیری آن روی سطح حسگر اختصاص یافته است. همچنین ساختار مورد استفاده برای وانکومایسین و این گیرنده در شکل ۳ نمایش داده شده است.



شکل ۲) شماتیک مولکول گیرنده از نمای جانبی و موقعیت جذب مولکول هدف



شکل ۳) شماتیک ساختار ایجاد شده برای مولکول وانکومایسین (بالا) و گیرنده اختصاصی آن (پایین)^[17]

۲-۳- کلیات دینامیک مولکولی

به منظور تحلیل حرکت مولکول‌ها و اتم‌ها توسط روش دینامیک مولکولی، لازم است شرایط اولیه و متغیرهای میدانی به درستی تعریف شوند. از آنجا که این روش از معادلات حرکت فیزیک کلاسیک استفاده می‌کند، اولین پارامتر موقعیت مکانی اولیه ذرات است. این مهم برای لحظه شروع تحلیل در فایل استاندارد بانک داده پروتئین تهیه شده است. تحرک ذرات یا سمت‌گیری آن‌ها

تغییرات کشش سطحی ریزتیر را محاسبه نمود. این محاسبه، امکان مقایسه مقادیر به دست آمده از کشش سطحی را با مقادیر تجربی فراهم می‌آورد. این روش پیش از این برای دیگر ساختارهای زیستی به کار گرفته شده است و در اینجا به کاربردن روش بررسی پارامترهای مدل با بهبود در چینش، صورت گرفته است^[10]. استفاده از الگوریتم جدید جهت مشخص نمودن چیدمان مولکول‌های سطحی در چینش روی سطح فعال سازی شده به عنوان مزیت اصلی کار جاری معرفی می‌گردد.

۲-۲- تئوری

با توجه به روش انتخاب شده برای شبیه‌سازی، لازم است ابزار مربوطه انتخاب شود. با توجه به زیستی بودن مولکول‌ها و ساختارهای مورد بررسی، ابزار مورد نظر کد شبیه‌سازی نمد خواهد بود که متناسب با ساختارهای آلی بهینه شده است^[11] و ابزارهای جانبی و رابط‌های گرافیکی مناسب آن برای کاربرد آکادمیک در دسترس است.

لازم است در ادامه ساختار مولکولی وانکومایسین و زنجیره گیرنده مربوطه مورد بررسی قرار گیرد تا فرآیند مدل سازی متناسب با کاربرد تجربی انجام شود که این موارد در ادامه گنجانده شده است. همچنین به دلیل اهمیت بالای تنظیمات حل، به کلیات مرتبط در دینامیک مولکولی و روش اجرای این روش پرداخته شده است.

۲-۱- ساختار مولکولی وانکومایسین

وانکومایسین برای نخستین بار توسط زیست- شیمی دان /دموند کورنفلد در سال ۱۹۵۳ و در نمونه برداری از خاک جزیره بورنوئو کشف شد^[7]. این دارو به عنوان درمان نخست در عفونت‌های پوستی و استخوانی و خون‌رسانی و مفصلی کاربرد دارد^[8].

مکانیزم عمل آن به این صورت است که در پلیمر غشاء سلولی، با اتصال به زنجیره پپتیدی دو آنالین متوالی با سر کربوکسیل، جلوی اتصال پهلوی به پهلوی مولکول‌های تشکیل دهنده پوسته سلول را می‌گیرد و باعث از بین رفتن استحکام عرضی آن می‌شود^[11]. با توجه به تفاوت سازوکار عملکرد آن نسبت به پنیسیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها، وانکومایسین در شرایط مقاومت دارویی، به عنوان جایگزینی موثر مورد استفاده قرار می‌گیرد^[12].

ساختار مولکولی وانکومایسین با روش‌های تجربی مبتنی بر اشعه ایکس مورد بررسی قرار گرفته و تخمین زده شده است. این مولکول در حالت‌های تنها و متصل به ساختار زیستی گیرنده، مورد بررسی قرار گرفته است^[13-15]. همچنین مشخصات اتمی و ساختار مربوط به وانکومایسین در قالب استاندارد بانک داده پروتئین‌ها در دسترس قرار داده شده است^[16].

۲-۲- ساختار مولکولی گیرنده

همچنان که یاد شد، فعالیت زیستی وانکومایسین از طریق اتصال الکترواستاتیکی به دو سر هیدروکسیل و انتهای کربوکسیل دو زنجیره آلانین است. بنابراین ادامه ساختار این دو آمینواسید در سمت دیگر، اهمیت چندانی نخواهد داشت. استفاده از گیرنده اختصاصی با زنجیره دلخواه با کاربرد شناسایی وانکومایسین با زیست‌حسگر مبتنی بر ریزتیر یک سرگردار به صورت تجربی به انجام رسیده است^[5] که این مهم در اینجا منجر به انتخاب ساختار گیرنده برای شبیه‌سازی جاری شده است.

این ساختار پپتیدی، متشکل از یک زنجیره سیستئین، چهار زنجیره گلیسین، یک زنجیره لیسین که به دو زنجیره آلانین گیرنده وصل می‌شوند، است. مدل بانک داده این ساختار، در یک ابزار گرافیکی/تحلیلی سازگار با موتور حل منتخب^[17]، از اجزای

انرژی پتانسیل را شامل می‌شود به شرط آنکه در حین انجام واکنش فشار وارد بر سیستم ثابت باشد. تغییرات کشش سطحی با میزان تغییرات انرژی آزاد گیبس متناسب بوده و مقدار آن از رابطه (۲) به دست می‌آید [20, 21].

$$\Delta\sigma = \Delta G \Gamma M^{-1} \quad (2)$$

در این ΔG تغییرات انرژی آزاد گیبس، Γ جرم مولکول هدف جذب شده بر واحد سطح و M جرم مولی مولکول هدف است.

۳- روش اجرا

به منظور به کارگیری کد حل منتخب، فعالیت‌های صورت پذیرفته به سه بخش موضوعی تقسیم می‌شود. بخش اول روند کاربرد نرم‌افزارها و کدها را در بر می‌گیرد که متناسب با قابلیت‌های نرم‌افزارهای موجود تعیین می‌شود. در ادامه چیدمان مولکولی بررسی شده و سپس به عنوان سومین بخش، شرایط مرزی و اولیه معرفی شده است.

برای انجام روند شبیه‌سازی مورد نظر، علاوه بر کد محاسباتی، دو نرم‌افزار رابط گرافیکی و یک نرم‌افزار ویرایش متن، مورد استفاده قرار می‌گیرد. ایجاد مدل هندسی ساختار سطح، جایجایی مولکول‌ها، فراخوانی کد تحلیلی نمود، رسم نمودار و استخراج خروجی‌ها در وی.ام.دی انجام شده و ایجاد مدل مولکول گیرنده، ترکیب چند عدد از آن‌ها به منظور ساخت لایه گیرنده و افزودن محلول و ایجاد فایل اولیه ساختار در وگا.زد. به اتمام رسیده است. در این میان به منظور تصحیح اسامی اتم‌ها، تصحیح پیوندهای اضافی نیز از نرم‌افزار ویرایش متن استفاده می‌شود.

۳-۱- چیدمان مولکولی

به منظور تعیین چیدمان مولکولی مد نظر که در واقع مدل حل در مقیاس نانو می‌باشد، لازم است حسگر مد نظر از دید مقیاس ریز، مورد نظر قرار گیرد. یک ریزتیر با سطحی پوشانده شده از طلا که ابعاد آن در برابر مولکول گیرنده، اندازه بزرگی بیشتری دارد. لذا شرایط تک‌لایه مولکول‌های گیرنده روی یک لایه طلا به همراه مولکول هدف به همراه شرایط مرزی تکرارشونده در راستای عرض، لایه مدل مولکولی را تشکیل می‌دهند.

به منظور ایجاد ساختار تک‌لایه، لازم است کل مولکول گیرنده با توجه به راستای انتخاب شده برای سطح میزبان (محور Z در شکل ۲) به صورت عمودی قرار داده شود. ایجاد یک لایه طلا به صورتی انجام همانند شرایط نشان داده شده در شکل ۴، یک ساختار مسطح در صفحه عمود به محور Z ایجاد کند. نحوه محاسبه طول و عرض و ارتفاع آن در ادامه آورده شده است. برای قراردادی مناسب مولکول گیرنده و مولکول هدف، در ابتدا کل مجموعه با توجه به بردار متصل‌کننده دو نقطه محل اتصال به سطح (اتم گوگرد که با رنگ روشن به صورت مثلث در پایین شکل ۲ نمایش داده شده است) و موقعیت نسبی سایت جذب، در راستای عمودی قرار داده شده و سپس محل مرکز جرم مولکول در مبدأ مختصات قرار داده شده است.

ضخامت لایه طلای سطح فوقانی حسگر زیستی مد نظر، می‌تواند مقادیر مختلفی داشته باشد [6]. اما در اینجا با توجه به کوچکی مولکول گیرنده نسبت به ضخامت این لایه در کارهای تجربی منتخب، ضخامت در نظر گرفته شده در مدل با توجه به مدل‌های تغییر خواص ماده در سطح [21]، با نگاه تقریبی به میزان ۴۰ نانگستروم (در راستای Z) به صورت پیش‌فرض در نظر گرفته شده است.

تحت میدان‌های نیرویی است که در قالب نیروی الکترواستاتیکی غیرپیوندی و فنری پیوندهای دو و چند اتمی محاسبه می‌شود. ضرایب مربوط به این پیوندها، برای تعدادی پیوند منتخب، در کد محاسباتی قرار داده شده است. به منظور مشخص نمودن ساختار پیوندها و مولکول‌ها، لازم است یک فایل ساختار نیز برای چینش مولکولی مد نظر تهیه شود. حل معادلات حرکت بر پایه مشتقات معادله انرژی صورت می‌پذیرد که تنظیمات مربوط به شرایط مرزی و پله‌بندی زمانی حل آن‌ها در غالب فایل تنظیمات به کد محاسباتی معرفی می‌شود [18].

۲-۴- محاسبه تغییر شکل ریزتیر

در این حسگر زیستی، سطح تماس حسگر توسط مولکول گیرنده اختصاصی مولکول زیستی هدف، عامل‌دار شده و مولکول‌های هدف به صورت اختصاصی به مولکول گیرنده متصل می‌شوند. لذا برهم‌کنش میان این مولکول‌های زیستی منجر به ایجاد یک خمش ایستا در ریزتیر می‌گردد. در واقع این برهم‌کنش‌ها زمانی شکل می‌گیرد که مولکول‌های زیستی هدف روی گیرنده‌های زیستی موجود روی سطح تیر قرار گرفته و این تغییر در شرایط الکترواستاتیکی، آنتروپی و یا آنتالپی نسبت به حالت اولیه، منجر به معرفی تنش سطحی بر سطح می‌گردد. این تنش سطحی در نهایت به صورت اعمال خمش به تیر و خیز متناظر قابل ملاحظه است. با جذب مولکول هدف روی سطح ریزتیر یک سرگردار و تمایل سیستم به کاهش میزان انرژی کل در سطح ریزتیر، نیروی کششی و یا فشاری که موجب خمش ریزتیر می‌شود، به وجود می‌آید. میزان خمش ریزتیر مستقیماً به ثابت فنری ریزتیر بستگی دارد.

در ریزتیرهایی که نسبت منطقی آن‌ها بالا است از فرمول استونی رابطه (۱) برای محاسبه میزان انحراف نوک ریزتیر یک سرگردار، استفاده می‌شود [19].

$$x = \frac{4l^2 \Delta\sigma(1-\nu)}{Et^2} \quad (1)$$

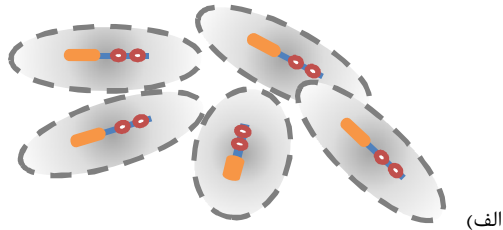
در این رابطه $\Delta\sigma$ تغییرات کشش سطحی ناشی از جذب مولکول هدف، ν ضریب پواسون، و E مدول یانگ و t ضخامت و l طول ریزتیر می‌باشند. همچنین x میزان تغییر در کشش سطحی حاصل از جذب مولکول هدف به گیرنده روی ریزتیر است. بنابراین به جهت محاسبه میزان تغییر شکل نوک تیر و ایجاد ارتباط با غلظت ماده هدف در محیط، لازم است تغییرات کشش سطحی ($\Delta\sigma$) را بر حسب غلظت ماده هدف محاسبه نمود. در واقع بیان ارتباط مناسب بین دو مقیاس نانو و میکرو توسط این بخش صورت می‌پذیرد.

۲-۵- محاسبه کشش سطحی

همان‌گونه که بیان شد، برای یافتن میزان تغییرات کشش سطحی ناشی از جذب مولکول هدف، از تغییرات انرژی آزاد گیبس که یک کمیت ترمودینامیکی است استفاده شده است. برای به دست آوردن تغییرات انرژی از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، محاسبات ترمودینامیک آماری استفاده شده است.

انرژی آزاد گیبس کمیتی ترمودینامیکی است که میزان خودبه‌خود انجام شدن یک واکنش را نشان می‌دهد. انجام یک فرآیند از لحاظ ترمودینامیکی هنگامی امکان‌پذیر است که تغییرات انرژی آزاد گیبس آن منفی باشد. آنتالپی (انرژی سیستم) و آنتروپی (بی‌نظمی سیستم) دو عامل مهم در انجام پذیری واکنش‌ها در طبیعت در نظر گرفته شده‌اند. آنتالپی تغییرات انرژی را ضمن انجام واکنش در بر می‌گیرد. این تغییرات هم انرژی جنبشی را و هم

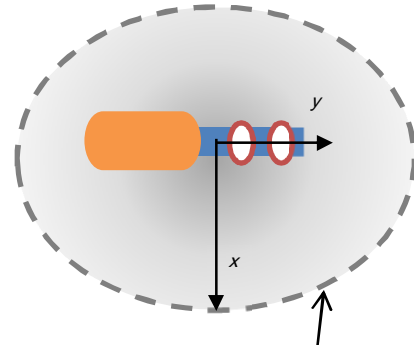
دیگر در چیدمان منظم -فارغ از تراکم مولکولی و امکان واقعی ایجاد ساختار در آزمایشگاه- اندازه سلول واحد را می‌توان با ابعاد کوچکتری در نظر گرفت. با توجه به شکل هندسی مولکول گیرنده، این چیدمان به صورت نمونه و در غالب خط چین قرمز رنگ در شکل ۶ قسمت b خلاصه خواهد شد. لذا با در نظر گرفتن چینش شبه لانه‌زنبوری متراکم و منظم، چهار زنجیره گیرنده در کنار یکدیگر و با فواصل منظم در نظر گرفته شده است.



شکل ۴) شماتیک جانبی ریزتیر با لایه فوقانی طلا (رنگ روشن) که میزبان چیدمان تک‌لایه گیرنده‌ها می‌باشد.

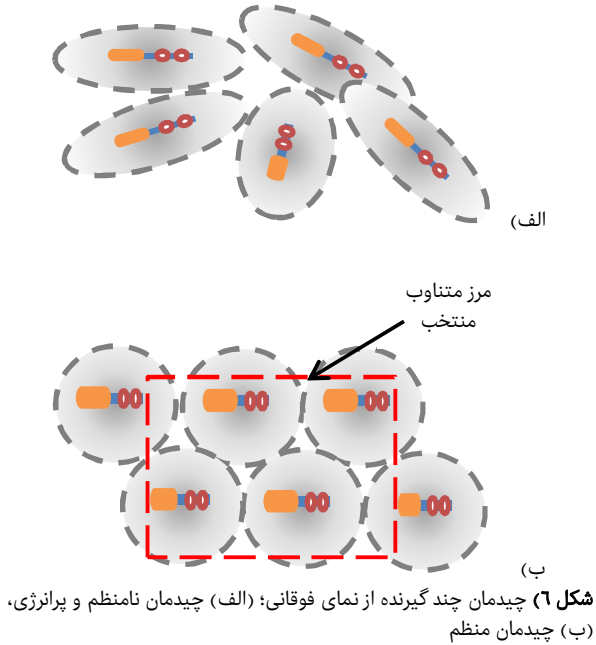
به جهت تعیین چیدمان عرضی (در صفحه تک‌لایه فعال سطحی) سلول واحد مد نظر، لازم است در ابتدا چیدمان نسبی مولکول‌های گیرنده در تک‌لایه تعیین گردد. به این منظور و با توجه به این نکته که گیرنده‌ها روی سطح طلا محدود خواهند شد، لازم است چینش کلی از دیدگاه درجات آزادی نسبی گیرنده‌ها (فواصل طولی و عرضی و زاویه) بررسی شود.

با توجه به ماهیت میدان‌های نیرویی بین گیرنده‌های مجاور و با توجه به شکل مولکول، میدان الکترواستاتیکی اطراف مولکول به صورت متقارن تک‌محوره (حول صفحه ZY) در نظر گرفته شده است. جهت روشن شدن بهتر توزیع فضایی این میدان، تصویر یک گیرنده از نمای عمود به سطح زیر لایه طلا، در شکل ۵ نمایش داده شده است. این شماتیک با توجه به تمرکز بار الکترواستاتیکی در محل جذب مولکول و به صورت میانگین تنها در راستای درکلی چینش تک‌لایه مد نظر قرار گرفته است و از اثر مولکول‌های هم‌جوار بر میدان نیرویی مذکور صرف نظر شده است.

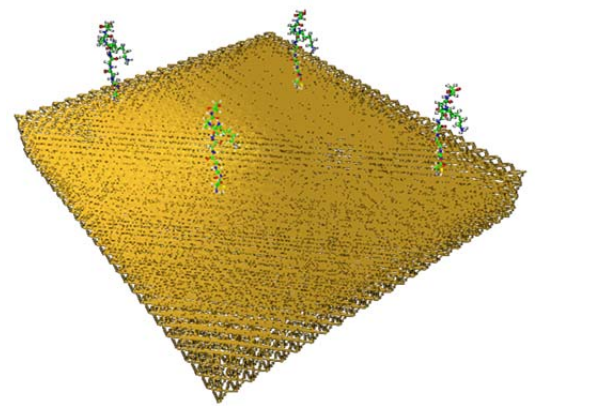


شکل ۵) شماتیک فوقانی گیرنده به صورت نامتقارن و مرز انرژی ثابت میدان الکترواستاتیکی اطراف آن

چیدمان مولکول‌های گیرنده روی سطح طلا (صفحه XY) بسته به شرایط مراحل فعال‌سازی سطح طلا می‌تواند به صورت نامنظم و پراثری باشد یا به صورت منظم و کم‌انرژی تک‌لایه تشکیل شود؛ نمای فوقانی این شماتیک جهت توضیح هندسه هر یک از این حالات در شکل ۶ نمایش داده شده است. در چیدمان نامنظم (در شکل ۶ قسمت a) برای انتخاب یک مرز متناوب و تعیین یک سلول واحد، لازم است سلول مذکور به میزانی بزرگ (در راستای X و Y) در نظر گرفته شود که اثرات دوران ناهمگون گیرنده‌ها اثر تعیین‌کننده‌ای بر میزان انرژی کل سیستم نداشته باشد. از سوی



به منظور محاسبه تراکم مولکول‌ها، عدد میانگین فاصله آن‌ها بر اساس چگالی (مولکول بر واحد سطح) ساختاری مبتنی بر سیستمین روی طلا، برابر ۵۵ آنگستروم در نظر گرفته شد [22] که با توجه به نسبت طول و عرض اتم‌ها و فرض توزیع متقارن بار الکتریکی مولکول گیرنده، جعبه نهایی که به عنوان سلول واحد در نظر گرفته شد، ابعاد ۱۱۰ در ۹۵ آنگستروم را روی سطح طلا به خود اختصاص داده است. به منظور روشن شدن بهتر، این چیدمان مولکولی در شکل ۷ نمایش داده شده است. گفتنی است مرجع محل قرارگیری هر زنجیره گیرنده، مرکز جرم آن است که در کدهای محاسباتی و نرم‌افزار رابط کاربری مورد استفاده، قابل استخراج است.



شکل ۷) چیدمان سلول واحد شامل لایه طلا و چهار زنجیره گیرنده بر روی آن به صورت منظم [17]

حرکت لولایی حول هیدروژن انتهایی نزدیک سطح طلا، همانند حذف هیدروژن و رفتار پیوند گوگرد با طلا می‌باشد. بدین منظور، پارامترهای نیرویی مربوط به پیوند طلا و گوگرد (به‌جای پیوند گوگرد و هیدروژن) در حل نرم‌افزاری قرار داده شده است.

برای پایداری سرعت اتم‌ها، از پیستون دمایی لانجیون بهره برده می‌شود. به‌منظور تطابق با دمای عملکرد بیولوژیکی در بدن انسان، دمای هدف برای کمینه‌سازی‌ها، برابر با ۳۱۰ کلوین در نظر گرفته می‌شود که به کمک پیستون دمایی، سرعت خطی اتم‌ها جهت تطابق با این عدد در فواصل منظم تصحیح می‌شود. حل با پله‌های زمانی نیم فمتوثانیه به انجام رسیده است و نتایج مختصات اتم‌ها و مقادیر انرژی سیستم هر صد پله ذخیره می‌شود. از آنجایی که مقادیر انرژی در چند پله پایان حل بررسی شده است، میزان پراکنش نتایج نیز مد نظر قرار گرفته است.

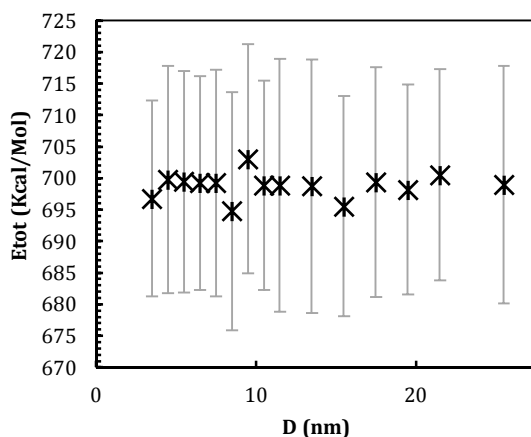
۴- نتایج شبیه‌سازی

در این بخش با توجه به توضیحات ارائه‌شده، به نمایش و بررسی سه گروه کلی نتایج پرداخته می‌شود. گروه نخست مربوط به حل در خلأ و یافتن برهم‌کنش دو مولکول وانکومایسین است که نتایج آن به انتخاب چیدمان مدل‌های بعدی کمک نموده است. گروه دوم مربوط به جذب در خلأ می‌باشد که در آن برهم‌کنش مولکول هدف و لایه جاذب بررسی شده است. گروه سوم به بررسی نهایی فرآیند جذب در محیط حلال اختصاص یافته است که با کمک آن تغییرات کشش سطحی ناشی از جذب محاسبه می‌شود که در ادامه هر یک به تفکیک آورده شده است.

۴-۱- یافتن فاصله تعادلی دو مولکول وانکومایسین

به‌منظور مشخص‌نمودن تاثیر متقابل مولکول‌های هدف در شرایط مرزی انتخاب‌شده، در اینجا به بررسی انرژی کل سیستمی پرداخته شده است که در آن دو مولکول وانکومایسین در فواصل مختلف از یکدیگر قرار داده شده‌اند و با تغییر فاصله، انرژی کل سیستم مورد بررسی قرار گرفته است.

نتایج این بررسی در نمودار ۱ نمایش داده شده است. این بررسی نشان می‌دهد در فواصل مورد انتخاب برای شرایط مرزی چیدمان منظم، دو مولکول وانکومایسین برهم‌کنش قابل توجهی نداشته و به نسبت دیگر متغییرهای موجود در مدل تأثیری بر میزان تغییرات انرژی کل سیستم نخواهد داشت و لذا در فرآیند جذب، هر چهار گروه مرتبط با گیرنده‌ها در فواصل مورد نظر قرار داده شده و فرآیند جذب متعاقباً بررسی شده است.



نمودار ۱) انرژی کل سیستم در خلأ برحسب تغییرات فاصله مولکول گیرنده نسبت به موقعیت جذب در راستای عمود به سطح حسگر در خلأ

پس از ایجاد مدل مربوط به سطح حسگر، لازم است استراتژی مدل‌سازی فرآیند جذب نیز مد نظر قرار گیرد. بدین منظور، تعداد مولکول‌های وانکومایسین موجود در مدل و ارتفاع سلول واحد را با فرض اولیه حضور حداقل یک مولکول هدف در مدل و غلظت متناظر در کارهای تجربی^[5]، به اندازه ۹۵۰ آنگستروم در نظر گرفته شده است. دلیل انتخاب اولیه این مقدار، بررسی اولیه میدان نیرویی ایجادشده بر مولکول هدف و برحسب تغییر فاصله است که در حالت جریان همگن نمونه روی حسگر، به تعیین فاصله بی‌نهایت نسبی برای تعیین تغییرات انرژی جذب منجر می‌شود. در اینجا این بررسی اولیه در محیط خلأ انجام پذیرفته است. لذا در مرحله اول، یک مولکول هدف در فواصل صفر تا ۵۰۰ آنگسترومی و با پله‌های ۵۰ آنگسترومی موقعیت جذب (در راستای Z) قرار داده شد که به‌وسیله آن بتوان تغییرات میزان انرژی درونی سیستم را برحسب فواصل مختلف گیرنده و مولکول هدف محاسبه نمود. گفتنی است در ایجاد فاصله، بنا به فرض صلبیت نسبی مولکول هدف، در این‌جا درجات آزادی دورانی آن مد نظر قرار نگرفته است و تنها در همان وضعیت جذب به ایجاد فاصله عمودی اقدام شده است.

پس از محاسبات مربوط به میدان نیرویی بین یک مولکول وانکومایسین و چهار گیرنده از فاصله ۵۰۰ آنگسترومی در خلأ، نوبت بررسی رفتار چیدمان مورد نظر در حضور محیط آبی خواهد بود. در این شرایط با توجه به رفتار مشاهده‌شده در حل خلأ و تصحیح ابعاد مدل در راستای عمود به سطح مرجع، با گام‌های کوچکتر و در حضور آب با دمای محیط و فشار یک اتمسفر به بررسی تغییرات انرژی سیستم پرداخته شده است. در این تحلیل‌ها، فواصل مولکول هدف با موقعیت جذب، صفر، ۵، ۱۰، ۲۰، و ۳۰ آنگستروم در نظر گرفته می‌شود.

لازم به ذکر است در فرآیند ساخت مدل‌ها، با توجه به استفاده از چند کد نرم‌افزاری و رابط گرافیکی مختلف، در مواردی لازم به اصلاح دستی فایل ساختار شامل تصحیح بار الکتریکی، نوع اتم، متغییرهای نیرویی و پیوندهای اتمی شد که توسط نرم‌افزارهای رایج ویرایش متن به انجام رسید. مرجع تغییرات انجام‌شده، فایل‌های موقعیت نمونه استاندارد کد محاسباتی چارم مورد استفاده قرار گرفته است^[23, 24].

۳-۲- شرایط مرزی و تنظیمات حل

همچنان که گفته شد، به‌منظور بررسی اثر یک تک‌لایه از مولکول‌های گیرنده که روی سطحی قرار گرفته‌اند که ابعاد آن بسیار بزرگتر است، استفاده از شرایط مرزی تناوبی مد نظر قرار گرفته است. بدین ترتیب که در دو راستای عمود بر هم روی سطح طلا، شرط ایجاد تکرار متناوب در نظر گرفته شد و در فاصله بسیار دور (۹۵۰ آنگستروم) در راستای عمود به لایه، حرکت اتم‌ها به‌صورت فیزیکی مسدود شده است؛ به این صورت که با تهیه یک کد میانی افزوده شده، از عبور ذرات از مرز مشخص با اعمال شتاب مورد نیاز جلوگیری شده است.

به‌منظور حذف اثرات لایه طلا روی فرآیند جذب و میدان نیرویی محاسبه‌شده در مدل‌های مربوطه، یک لایه طلای مشابه زیرلایه در بالای سلول واحد در نظر گرفته می‌شود.

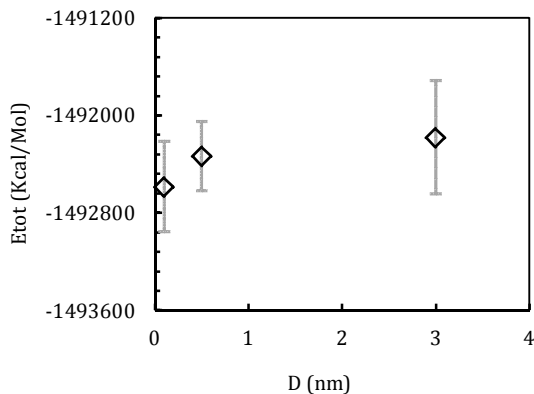
جهت حذف اثرات ارتعاشات اتم‌های طلا و در راستای کاهش حجم محاسبات، تمامی اتم‌های طلا در مرحله نخست یافتن میدان نیرویی جذب در خلأ، به‌صورت ساکن تنظیم شدند. همچنین اتم هیدروژن متصل به گوگرد هر یک از چهار زنجیره مولکول گیرنده نیز بدون امکان حرکت تعریف شدند. بدین ترتیب،

علامت کلی مشابه بار الکترواستاتیکی اتم‌ها دفع می‌نمایند. این اثر دافعه که با مقایسه موقعیت اتم‌ها بررسی شد، در فاصله کمتر از ۵۰ آنگسترومی بسیار ضعیف شد و لذا فاصله مبنای ۵۰ آنگستروم به‌عنوان بیشینه فاصله برای مدل‌های شامل حلال مورد استفاده قرار گرفت.

۴-۳- نتایج جذب مدل حل‌شده در آب

در این حالت، مدلی با ارتفاع ۱۰۰ آنگستروم ایجاد شد و در آن با فواصل صفر، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ آنگسترومی بین مولکول هدف و موقعیت جذب در حالتی مورد بررسی قرار گرفت که در تمامی این مدل‌ها تعداد مشخصی مولکول آب (با توجه به چگالی آب در فشار مذکور) در کل فضای خالی جعبه تکرار شونده قرار داده شد.

همانند حالت قبل به‌منظور بررسی فرآیند جذب و انجام‌پذیری آن با دیدگاه انرژی کل سیستم، نمودار ۳ به ارائه مقادیر میانگین و انحراف معیار استاندارد انرژی کل سیستم برحسب تغییرات فاصله مولکول هدف اختصاص داده شده است. در این سری تحلیل‌ها، مدل مربوط به فواصل میانی (بین ۰/۵ تا ۳ آنگستروم) با عدم پایداری محاسباتی مواجه شد که به دلیل حجم بالای محاسبات به تکرار آن‌ها اقدام نشد.



نمودار ۳) انرژی کل سیستم در خلأ برحسب تغییرات فاصله مولکول گیرنده نسبت به موقعیت جذب در راستای عمود به سطح حسگر در مدل‌های محلول

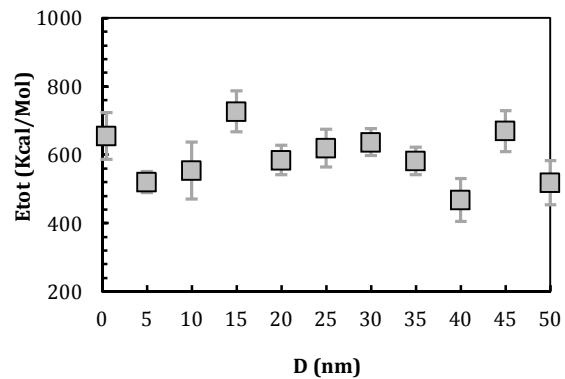
همچنان که مشاهده می‌شود، انرژی کل مدل جذب کامل مقداری کمتری از مدل‌های با فواصل بیش‌تر وانکومایسین و سطح جذب برخوردار است که این مهم به انجام خودبه‌خودی فرآیند جذب کمک می‌کند. فاکتور دیگر انجام خود به خودی فرآیند، بی‌نظمی در نظر گرفته شده است. با توجه به تعداد بسیار کمتر مولکول‌هایی که وضعیت استقرار و قیود مکانی مربوطه در آنها قبل و بعد از فرآیند جذب تغییر می‌کند (مولکول هدف)، نسبت به اثر تغییرات انرژی درونی، از تغییرات بی‌نظمی در این فرآیند در اینجا صرف نظر می‌شود.

دیگر نکته قابل توجه در این سری از نتایج، تغییرات مؤلفه‌های مختلف انرژی درونی با تغییر فاصله جذب است. در بین این مؤلفه‌ها، رفتار انرژی الکتریکی (بین اتم‌ها و بر اساس بار پایه الکترواستاتیکی اختصاص داده شده در فایل ساختار) به‌صورت معکوس و در جهت کاهش نسبت به بیشتر شدن فاصله جذب طی می‌کند (نمودار ۴) که نشان می‌دهد با توجه به ماهیت پروتئینی گیرنده و هدف و حضور عناصر نافلزی (اکسیژن و نیتروژن)، نقش اصلی در خودبه‌خودی شدن فرآیند را پتانسیل‌های غیر الکترواستاتیکی بین ذرات زیراتمی (واندروالسی) کنترل می‌کند.

۴-۲- دینامیک مولکولی جذب برای حل خلأ

در این بخش به ارائه نتایج مربوط به مدل‌های تک وانکومایسین در فواصل مختلف و در شرایط خلأ پرداخته شده است. این نتایج به‌منظور تعیین حد نهایی تاثیر فاصله بین گیرنده و مولکول هدف مورد استفاده قرار می‌گیرد. این تحلیل به‌منظور کمینه‌کردن ارتفاع مدل‌های نهایی تاثیر غلظت ماده هدف بر انرژی سیستم به انجام رسیده است.

همچنان که گفته شد، در این آنالیز فرض شده که در غلظت یکنواخت در کل محلول، ارتفاع مدل به گونه‌ای تعیین گردد که بتوان از تاثیر ناخوشایند و غیرقابل استحصال انرژی پیوندی ساختارها و میدان‌های انرژی برد بلند خودداری شود و در آن میزان تغییرات انرژی ساختار برحسب تغییرات فاصله قابل محاسبه باشد. معیار اصلی در بررسی نتایج، سطح انرژی مدل پس از رسیدن به حالت تعادلی خواهد بود. در این سری از بررسی‌ها، مقادیر انرژی کل در یک‌صد پله آخر حل مورد بررسی قرار گرفته است. به‌منظور روشن شدن بهتر این تغییرات، مقادیر این انرژی‌ها نسبت به تغییرات فاصله مولکول هدف از گیرنده در راستای عمودی در نمودار ۲ ارائه شده است.



نمودار ۲) انرژی کل سیستم در خلأ برحسب تغییرات فاصله مولکول گیرنده نسبت به موقعیت جذب در راستای عمود به سطح حسگر در خلأ

از آنجا که انتظار می‌رود فرآیند جذب مولکول هدف به سطح جذب به‌صورت خود به خودی صورت پذیرد و با نظر به اینکه فرآیند جذب به کاهش بی‌نظمی شیمیایی منجر خواهد شد، لذا بایستی انرژی سیستم در حالت جذب کمتر از دیگر حالات باشد. همچنین در صورت عدم وابستگی مقدار انرژی به تغییرات فاصله، فاصله قطع اثر گیرنده و هدف را جهت بهینه‌نمودن ابعاد مدل برای حل‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفته است.

نتیجه مهم این تحلیل، وابستگی فرآیند جذب به حضور محیط آبی را نشان می‌دهد. بدین معنی که میدان نیرویی که مسئول فرآیند جذب می‌باشد، وابستگی مهمی به پیوندهای هیدروژنی بین اتم‌های سنگین زنجیره‌های پپتیدی دارد.

گفتنی است در نتایج این بخش، با توجه به مقادیر انحراف معیار مقادیر انرژی و همچنین تغییر اساسی چیدمان مولکولی، از ارائه تحلیل کمی بیشتر و محاسبات مربوط به تغییر شکل ریزتیر خودداری شده است.

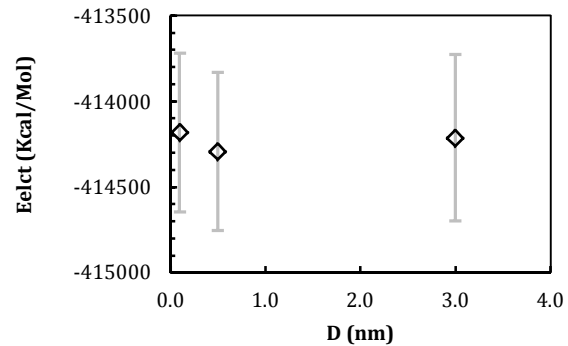
اگرچه بررسی انرژی الکترواستاتیکی مدل‌ها با توجه به شبیه معکوس آن نزدیکی بیشتری به شرایط مورد انتظار دارد، اما بررسی شماتیک قرارگیری ذرات در این مدل‌ها پس از اتمام زمان حل، مشخص نمود که مولکول گیرنده و هدف در خلأ یکدیگر را به دلیل

گفتنی است در این شبیه‌سازی‌ها تاثیر احتمالی فرآیند جذب در ساختار کوانتومی مولکول‌ها مورد بررسی قرار نگرفته است و انتظار می‌رود با توجه به رفتار مشاهده‌شده در بررسی‌های اولیه در خلأ، این چشم‌پوشی بر صحت نتایج، اثرگذاری اندکی داشته باشد.

- تشکر و قدردانی:** موردی توسط نویسندگان بیان نشد.
تاییدیه اخلاقی: موردی توسط نویسندگان بیان نشد.
تعارض منافع: موردی توسط نویسندگان بیان نشد.
سهم نویسندگان: موردی توسط نویسندگان بیان نشد.
منابع مالی: موردی توسط نویسندگان بیان نشد.

منابع

- 1- Nelson DL, Cox MM. Principles of biochemistry. New York: W.H. Freeman; 2012. pp. 84-252.
- 2- Schäfer M, Schneider TR, Sheldrick GM. Crystal structure of vancomycin. Structure. 1996;4(12):1509-1515.
- 3- Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J, Courvalin P. Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1989;33(1):10-15.
- 4- Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. Science. 1992;257(5073):1064-1073.
- 5- Bai X, Lu B, Chen X, Zhang B, Tang J. Reversible detection of vancomycin using peptide-functionalized cantilever array sensor. Biosensors and Bioelectronics. 2014;62:145-150.
- 6- Lang HP, Hegner M, Gerber C. Cantilever array sensors. Materials Today. 2005;8(4):30-36.
- 7- Shnayerson M, Plotkin M. The killers within: The deadly rise of drug-resistant bacteria. New York: B Demco Media; 2003.
- 8- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: Executive summary. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(3):285-292.
- 9- Watanakunakorn C. Mode of action and in-vitro activity of vancomycin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1984;14(Suppl D):7-18.
- 10- Hoshyarmanesh S, Bahrami M, Kalantarinejad R. A multiscale approach in the computational modeling of bio-physical environment of micro-mechanical biosensor towards the prostate specific antigen diagnosis. Journal of Computational and Theoretical Nanoscience. 2014;11(5):1374-1384.
- 11- Alder BJ, Wainwright TE. Studies in molecular dynamics. I. general method. The Journal of Chemical Physics. 1959;31(2):459.
- 12- Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1990;34(6):1227-1231.
- 13- Dutta S, Dimitropoulos D, Feng Z, Persikova I, Sen S, Shao C, et al. Improving the representation of peptide-like inhibitor and antibiotic molecules in the protein data bank. Biopolymers. 2014;101(6):659-668.
- 14- Nitanaï Y, Kikuchi T, Kakoi K, Hanamaki Sh, Fujisawa I, Aoki K. Crystal structures of the complexes between vancomycin and cell-wall precursor analogs. Journal of Molecular Biology. 2009;385(5):1422-1432.
- 15- Loll PJ, Bevivino AE, Korty BD, Axelsen PH. Simultaneous recognition of a carboxylate-containing



نمودار ۴: انرژی الکتریکی سیستم در خلأ برحسب تغییرات فاصله مولکول گیرنده نسبت به موقعیت جذب در راستای عمود به سطح حسگر در مدل‌های محلول

لذا با در نظر داشتن رابطه ۲، مقدار تغییرات کشش سطحی قابل محاسبه می‌باشد. سپس در صورت فرض پارامترهای مکانیکی ریزتیر، میزان تغییر شکل نوک ریزتیر توسط رابطه ۱ قابل محاسبه خواهد بود. مقدار کشش سطحی $0.14 \times 10^{-2} \text{ N/m}$ نیوتن بر متر محاسبه شده است که برای حسگر با ابعاد $100 \times 750 \text{ nm}$ میکرومتر و با جنس تمام سیلیکون مشابه شرایط آزمون تجربی (E برابر با 380 GPa گیگاپاسکال و $\nu = 0.17$) تغییر شکل انتهای آزاد برابر 73 nm نانومتر محاسبه می‌شود. گفتنی نتایج حاصل از محاسبات صورت پذیرفته، با نتایج تجربی در غلظت حدود $2 \text{ } \mu\text{M}$ میکرومولار هم‌خوانی مناسبی دارد.

۵- جمع‌بندی

در این مقاله به مدل‌سازی دینامیک مولکولی زیست‌حسگر مبتنی بر ریزتیر یک سرگیردار پرداخته شده است. پس از استخراج پارامتر انرژی مرتبط با کشش سطحی به وجود آمده در حسگر طی فرآیند جذب ماده هدف، این مقادیر با استفاده از روابط کلاسیک به تغییر شکل ریزتیر مرتبط شده است.

این مقاله در راستای ارائه روشی مناسب برای پیش‌بینی رفتار حسگر زیستی مذکور، به بررسی برهم‌کنش مولکول‌های هدف در خلأ نیز پرداخته شده است که طی آن فواصل قطع ارتباط الکترواستاتیکی برابر $3/5 \text{ nm}$ نانومتر مشخص شده است.

همچنین در راستای بررسی مرز برهم‌کنش بین مولکول هدف و سطح فعال‌سازی، ابتدا مدل‌هایی در خلأ به بررسی تاثیر فاصله اختصاص داده شد و بر اساس نتایج فاصله 5 nm نانومتر به عنوان معادل بی‌نهایت دور مشخص گردید و بر اساس آن مدل‌های محلول در محیط آبی تشکیل شد.

با حل مدل‌های محلول و بررسی فرآیند جذب، مقادیر تغییرات کشش سطحی محاسبه شد که اندازه آن در بازه معادل در کار تجربی مربوطه قرار گرفت. تناظر این نتایج به صراحت تطابق‌پذیر نمی‌باشند زیرا کار تجربی مقادیر کشش سطحی را برحسب غلظت در محیط یکنواخت ارائه نموده و در اینجا در همسایگی بسیار نزدیک (فاصله 50 nm آنگسترومی مولکول هدف و سطح جذب) این مهم بررسی شده است.

در حل خلأ، به نظر می‌رسد انرژی الکتریکی با فاصله وانکومایسین تا محل جذب رابطه معکوس داشته باشد که دلیل این مهم وجود بارهای هم‌نام در ساختار پروتئینی و عدم وجود محلول تشخیص داده شده است.

- deflections in bio-sensing systems. *Sensors and Actuators B Chemical*. 2003;94(1):103-115.
- 21- Mohammadi P, Liu LP, Sharma P, Kukta RV. Surface energy, elasticity and the homogenization of rough surfaces. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 2013;61(2):325-340.
- 22- Matsunaga M, Nakanishi T, Asahi T, Osaka T. Effect of surface coverage of gold (111) electrode with cysteine on the chiral discrimination of DOPA. *Chirality*. 2007;19(4):295-299.
- 23- Vanommeslaeghe K, Hatcher E, Acharya C, Kundu S, Zhong S, Shim J, et al. CHARMM General Force Field (CGenFF): A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields. *Journal of Computational Chemistry*. 2010;31(4):671-690.
- 24- Gfeller D, Michelin O, Zoete V. SwissSidechain: A molecular and structural database of non-natural sidechains. *Nucleic Acids Research*. 2013;41(D1):D327-D332.
- ligand and an intramolecular surrogate ligand in the crystal structure of an asymmetric vancomycin dimer. *Journal of the American Chemical Society*. 1997;119(7):1516-1522.
- 16- Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, et al. The protein data bank. *Nucleic Acids Research*. 2000;28(1):235-242.
- 17- Pedretti A, Villa L, Vistoli G. Atom-type description language: A universal language to recognize atom types implemented in the VEGA program. *Theoretical Chemistry Accounts*. 2003;109(4):229-232.
- 18- Phillips JC, Braun R, Wang W, Gumbart J, Tajkhorshid E, Villa E, et al. Scalable molecular dynamics with NAMD. *Journal of Computational Chemistry*. 2005;26(16):1781-1802.
- 19- Arlett JL, Myers EB, Roukes ML. Comparative advantages of mechanical biosensors. *Nature Nanotechnology*. 2011;6(4):203-215.
- 20- Khaled ARA, Vafai K, Yang M, Zhang X, Ozkan CS. Analysis, control and augmentation of microcantilever