مجله مهندسی مکانیک مدرس، فروردین 1394، دوره 15، شماره 1، ص‌ص 39-48

ماهنامه علمی پژوهشی

مهندسی مکانیک مدرس

mme.modares.ac.ir

بررسی مکانیزم مولکولی جلوگیری از تشکیل توده‌های بتا-آمیلوئید توسط پنتا-پپتاید به روش شبیه‌سازی داکینگ و دینامیک مولکولی

وحید خندان[1]، بهار فیروزآبادی دهقان[2*]، محمدسعید سعیدی[2]

1- دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

2- استاد مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

* تهران، صندوق پستی 11365-9567، firoozabadi@sharif.edu

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 26 مرداد 1393

پذیرش: 11 مهر 1393

ارائه در سایت: 01 آذر 1393

کلید واژگان:

بیماری آلزایمر

آمیلوئید بتا

شبیه¬سازی داکینگ

دینامیک مولکولی

چکیده

آلزایمر شایع‌ترین نوع بیماری زوال عقل در افراد بالای 65 سال است که علت اصلی و روش درمان قطعی آن تاکنون به درستی مشخص نشده است. مطالعات آسیب شناختی، تشکیل پلاک‌های فیبری و توده‌های تجمع یافته پروتئین آمیلوئیدبتا در سیستم اعصاب مرکزی را به عنوان یکی از دلایل بیماری آلزایمر پیشنهاد و مهار این فرایند را به عنوان روش درمان مؤثر برای این نوع بیماری معرفی کرده‌اند. ناحیه والین10-اسیدگلوتامیک22 از پروتئین آمیلوئید بتا، در فرایند تجمع منومرها، تشکیل توده‌های محلول و پلاک‌های فیبری نامحلول نقش اساسی را ایفا می‌کند. از این جهت، مهار این ناحیه می‌تواند فرایند آمیلوئید شدن را متوقف و از پیشرفت آن جلوگیری کند. دارو استفاده شده در این پژوهش، پنتا-پپتاید جدا شده از پایانهٔ کربوکسیلِ پروتئین آمیلوئید بتا با توالی گلیسین33-گلیسین37 می‌باشد و نحوه اتصال آن به ناحیهٔ والین10-اسیدگلوتامیک22 از پروتئین آمیلوئید بتا42 به روش شبیه-سازی ترکیبی داکینگ و دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفته است. در نتیجه این شبیه‌سازی، سه محل پیوند پایدار برای اثر پنتا-پپتاید بر گیرنده مشخص شد و تحلیل‌های ساختاری بر روی این محل‌های پیوند نشان دادند که پنتا-پپتاید استفاده شده با مهار ناحیهٔ والین10-اسیدگلوتامیک22، می‌تواند از تجمع و تشکیل توده‌های پروتئینی آمیلوئید بتا42 جلوگیری کند. پژوهش حاضر توالی پپتایدی گلیسین33-گلیسین37 را به عنوان داروی مؤثر در درمان بیماری آلزایمر به دیگر مطالعات پیش کلینیکی در این زمینه، معرفی می‌کند.

Study of inhibition of Aβ42 aggregation and oligomer forming with Docking and MD simulation

Vahid Khandan, Bahar Firoozabadi Dehghan*, Mohammad Said Saidi

Department of Mechanical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

* P.O.B. 11365-9567, Tehran, Iran, firoozabadi@sharif.edu

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper

Received 17 August 2014

Accepted 03 October 2014

Available Online 22 November 2014

Keywords:

Alzheimer's Disease (AD)

Amyloid Beta (Aβ)

Docking

Molecular Dynamics (MD) Simulation

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia in the elderly. The neuropathology and treatment of AD is not precisely determined yet, but according to the pathological studies, AD is associated with presence of toxic soluble oligomers and insoluble senile plaques formed by amyloidosis of Amyloid Beta (Aβ) in neocortical region of brain. The $V_{10}HHQKLVFFAE_{22}$ is a critical region of Aβ42 which facilitates aggregation process. An attractive therapeutic approach to treat AD is to identify small ligands that are capable of binding to critical residues in order to inhibit or reverse Aβ amyloidosis process as source of neurotoxicity. In this area, therapeutic efforts designed various organic agents and most of them focused on the N-terminal sequence of Aβ. Here, a peptide inhibitor derived from the C-terminal of Aβ ($G_{33}LMVG_{37}$) is utilized as inhibitor and combined Docking and Molecular dynamics simulation used to find the binding sights in the critical region ($V_{10}HHQKLVFFAE_{22}$). The simulation identified tree stable sites for process of penta peptide binding to Aβ42 as an inhibitor. This result indicate that this penta-peptide is capable to inhibit aggregation process and can be consider as an AD drug for preclinical studies.

1- مقدمه

آلزایمر که با اختلالات پیش‌روندهٔ قوای ذهنی و ناهنجاری‌های رفتاری مشخص می‌شود، شایع‌ترین نوع بیماری دمانس یا زوال عقل[1] است. میزان بروز آلزایمر به شکل هشداردهنده‌ای در حال افزایش بوده و در بسیاری از کشورها در حال تبدیل شدن به یک دغدغهٔ اجتماعی است. بر اساس آمار، در سال 2013 حدود 5/2 میلیون نفر در ایالات متحده، مبتلا به این بیماری گزارش شده‌اند که 5 میلیون نفر از آن‌ها بالای 65 سال سن دارند [1،2].

1- Dementia

Please cite this article using:

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

V. Khandan, B. Firoozabadi Dehghan, M. S. Saidi, Study of inhibition of Aβ42 aggregation and oligomer forming with Docking and MD simulation, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 15, No. 1, pp. 39-48, 2015 (In Persian)

Archive of SID

www.SID.ir

متاسفانه داروهایی که در حال حاضر برای درمان آلزایمر استفاده می‌شود، فقط به منظور درمان اختلالات شناختی و علاج ناهنجاری‌های رفتاری در این بیماری بکار می‌رود و توانایی مهار عامل اصلی بیماری را ندارند [3].

تاکنون مطالعات زیادی در این زمینه انجام شده است، بطوری که در سال 2010 حدود 9000 مقاله در مورد بیماری آلزایمر در مجله‌های مختلف به چاپ رسیده ولی کماکان علت اصلی این بیماری و روش درمان قطعی آن ناشناخته باقی مانده است. با این حال بر اساس مطالعات آسیب شناختی گسترده‌ای که بر روی مبتلایان به آلزایمر در مراحل مختلف پیشرفت این بیماری انجام شده، در بافت مغز تمامی این بیماران پلاک‌های تجمع یافته پروتئین آمیلوئید بتا[1] و پیچ‌خوردگی‌های فیبری پروتئین تاو[2] مشاهده شده است [4]. نظریه آمیلوئید، یکی از نظریاتی است که در مورد بیماری آلزایمر بر اساس همین مشاهدات ارائه شده است [5]. مطابق این نظریه، آمیلوئید به دسته‌ای از پروتئین‌ها گفته می‌شود که متمایل به اتصال به یکدیگر[3] هستند و با ایجاد ساختارهای توده‌ای، زمینه‌ساز بیماری‌های آمیلوئیدی[4] متفاوتی نظیر آلزایمر می‌شوند [6].

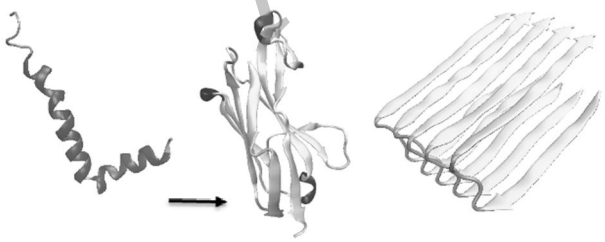
آمیلوئید بتا، یکی از پروتئین‌هایی است که از تجزیه پروتئین پیش‌ساز آن، توسط آنزیم‌های بتا-ساکراتیز[5] و گاما-ساکراتیز[6] بدست می‌آید. تاکنون نقش بیولوژیکی مشخصی برای این پروتئین و بیماری خاصی مرتبط با عدم حضور آن گزارش نشده است [4]. مطابق نظریه آمیلوئید، این پروتئین با تشکیل توده‌های فیبری نامحلول[7] و توده‌های تجمع‌یافته محلول[8] که با تغییر ساختار ثانویه[9] مارپیچ آلفا به صفحات بتا همراه است، به سلول‌های عصبی، پایانه‌های سیناپسی و دیواره عروق خونی آسیب وارد می‌کند [7]. شکل 1، ساختارهای ثانویه مارپیچ آلفا و صفحات بتا را برای این پروتئین نشان می‌دهد. توده‌های فیبری نامحلول با ته‌نشین شدن در محیط برون سلولی سیستم اعصاب مرکزی، ارتباط سیناپسی سلول‌های عصبی را قطع کرده و از تشکیل و یا انتقال پتانسیل عمل[10] جلوگیری می‌کند، که در نهایت باعث مرگ سلول عصبی[11] می‌شود [8]. توده‌های محلول نیز علاوه بر اینکه همانند توده‌های نامحلول با حمله به پایانه‌های سیناپسی و قطع ارتباط نرون‌ها، باعث آسیب رساندن به سیستم اعصاب مرکزی می‌شوند [8]، با حمله به غشای نرون و ایجاد حفره در سطح غشا، تعادل یونی داخل و خارج سلول عصبی را برهم می‌زنند و با تأخیر در ایجاد پتانسیل عمل، از شکل‌گیری و انتقال پتانسیل عمل مناسب جلوگیری می‌کنند [9-11]. پروتئین آمیلوئید بتا در توالی‌های مختلف 39 تا 43 واحد اسید آمینه‌ای وجود دارد که مهمترین آن‌ها توالی‌های 40 و 42 هستند. به دلیل مشاهدهٔ آسیب‌رسانی بیشتر توالی 42 واحدی آمیلوئید بتا، مطالعات درمانی بیشتر بر روی این توالی متمرکز شده است [12]. تاکنون نقش نواحی خاصی از آمیلوئید بتا، مانند ناحیهٔ والین10-اسیدگلوتامیک22 و آلانین30-متیونین35 در تجمع منومرهای آمیلوئید بتا [13،14] و توالی گلیسین25-گلیسین35 در نفوذ به سطح غشای سلول عصبی [15،16] مشخص شده است. مهار این نواحی به عنوان یک روش درمانی مؤثر برای بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است و مهارکننده‌هایی مانند ریفامپسین[12] [17] و ملاتونین[13] [18،19] مطابق همین ایده برای درمان آلزایمر طراحی شده‌اند. رویکرد مشابه در این روش درمان، استفاده از داروهای مهارکننده آمینواسیدی است که توالی آن‌ها مشابه با پروتئین آمیلوئیدی هدف است. به این نوع داروها، مهارکننده‌های پپتایدی گفته می‌شود. مطابق همین ایده، نخستین بار در سال 1996، با استفاده از توالی لیزین16-فنیل‌آلانین22 به عنوان داروی مهارکننده، از تجمع پروتئین آمیلوئید بتا جلوگیری شد [20،21]. در پژوهشی دیگر، هستهٔ آب‌گریز لوسین17-آلانین21، در نقش داروی مهارکننده پپتایدی، رشد صفحات بتا و تشکیل ساختارهای فیبری را متوقف کرد [22،23] و برای نخستین بار اصطلاح شکننده صفحات بتا[14] به این مهارکننده اطلاق شد. تاکنون داروهای پپتایدی که برای درمان بیماری آلزایمر بکار برده شده‌اند، بیشتر به مهار پایانهٔ آمینِ پروتئین آمیلوئید بتا متمرکز بوده و همواره نیاز به طراحی دارو پپتایدی که توانایی مهار کامل آمیلوئید بتا، از تجمع و تشکیل صفحات بتا تا نفوذ و ایجاد حفره در سطح غشا احساس شده است [24].

پژوهش‌های مربوط به شبیه‌سازی اثر دارو، جایگاه ویژه‌ای در فرایندهای نوین طراحی دارو دارند و اطلاعات بدست آمده از آن‌ها هزینه‌های مربوط به مراحل آزمایش و طراحی دارو را بسیار کاهش می‌دهد. نمونه این پژوهش‌ها، شبیه‌سازی‌های داکینگ[15]، دینامیک مولکولی[16] و مکانیک کوانتم[17] هستند که می‌توانند فضای خالی موجود بین انتخاب ساختار دارو و بررسی نحوه عملکرد آن‌را پر کنند [25-27].

گزینه دارویی که در این پژوهش برای مهار پروتئین آمیلوئید بتا42 معرفی می‌شود، پنتا-پپتاید گلیسین33-گلیسین37، جدا شده از پایانهٔ کربوکسیلِ پروتئین آمیلوئید بتا42 است. در این مقاله، نحوه اثر و محل اتصال این پنتا-پپتاید به ناحیهٔ بحرانی والین10-اسیدگلوتامیک22 از پروتئین آمیلوئید بتا42 به روش ترکیبی شبیه‌سازی داکینگ و دینامیک مولکولی به منظور معرفی روشی مؤثر در درمان بیماری آلزایمر مورد مطالعه قرار خواهد گرفت. استفاده از داروهای پپتایدی برای درمان انواع سرطان‌ها، بیماری دیابت و دیگر بیماری‌های عصبی نیز می‌تواند مفید واقع شوند [24].

2- ابزارها و روش‌ها

مدل سه بعدی ساختار گیرنده دارو (پروتئین آمیلوئید بتا42) در سال 2002 در محلول غیرقطبی به روش کریستالوگرافی تهیه شده است [30]. مدل سه بعدی پنتا-پپتاید استفاده شده در این پژوهش نیز با توالی گلیسین33-



(ج) (ب) (الف)

شکل 1 منومر (ج) و توده‌های تجمع‌یافتهٔ محلول (ب) و فیبری نامحلول (الف) پروتئین آمیلوئید بتا42 [28-30].

1- Amyloid Beta (Aβ)
2- Tau
3- Self-Aggregation Propensity
4- Amyloid Disease
5- β-Secretes
6- γ-Secretes
7- Insoluble Fibers
8- Soluble Oligomers
9- Secondary Structure
10- Action Potential
11- Neuronal Loss

12- Rifampicin
13- Melatonin
14- Beta Sheet Breaker (BSB)
15- Docking
16- Molecular Dynamics Simulation
17- Quantum Mechanics (QM)

www.SID.ir
Archive of SID

گلیسین37 توسط نرم‌افزار کیمرا[1] [31] طراحی شده که کمینه کردن انرژی پتانسیل آن در همین نرم‌افزار بر پایه ضرایب نیرویی امبر[2] [32] انجام شده است. پس از این کمینه‌سازی[3] برای یافتن ساختار تعادلی و طبیعی پنتا-پپتاید، شبیه‌سازی تعادلی[4] به مدت 5 نانوثانیه با کمینه‌سازی ابتدایی 2 پیکوثانیه در محلول آبی خنثی شده با یون‌های نمک سدیم کلراید انجام شده است. مدل سه بعدی پنتا-پپتاید پس از رسیدن به حالت طبیعی بیولوژیک به همراه مدل سه بعدی گیرندهٔ آن به عنوان ورودی در شبیه‌سازی داکینگ و دینامیک مولکولی مورد استفاده قرار گرفته است. در شکل2 ساختار هندسی پنتا-پپتاید و گیرندهٔ آمیلوئید بتا نشان داده شده است.

در این پژوهش واحدهای آمینواسیدی که شمارهٔ توالی آن‌ها یک تا پنج می‌باشند (مانند والین4) به ساختار پنتا-پپتاید و دیگر واحدها (مانند هیستیدین13) به ساختار گیرنده مربوط می‌شوند.

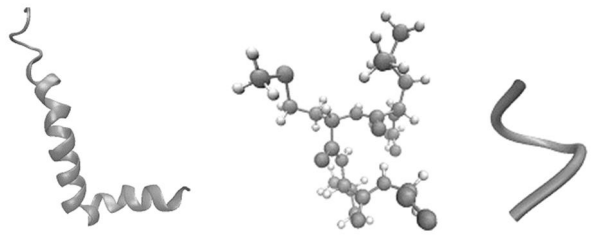
2-1- شبیه‌سازی داکینگ

پیش‌بینی برهم‌کنش ساختار5های پروتئینی از نظر محاسبات شبیه‌سازی بسیار حائز اهمیت است؛ چراکه می‌تواند شبیه‌سازی بسیاری از فرایندهای بیولوژیک مانند اثر هورمون‌ها و داروهای پپتایدی بر گیرنده‌های پروتئینی و یا برهم‌کنش بین آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های مختلف را ساده‌تر کرده و بر بسیاری از محدودیت‌های محاسباتی غلبه کرد. شبیه‌سازی داکینگ در ابتدا با همین هدف و انگیزه بر اساس روش‌های بهینه‌سازی[6] و تبدیلات بر پایه شبکه[7] شکل گرفت و با کمک الگوریتم تبدیلات سریع فوریه جایگاه ویژه‌ای پیدا کرد. در این شبیه‌سازی برهم‌کنش دو ساختار پروتئینی در شبکه‌ای شامل میلیاردها ساختار پیوندی مختلف گسسته‌سازی می‌شود و به روش‌های مختلف، انرژی پتانسیل نیروهای بین مولکولی ذرات برای هر حالت محاسبه می‌شود. در مرحله بعد، ساختارهایی که از نظر بیولوژیکی غیرطبیعی می‌باشند حذف می‌شوند و حالت‌های باقی‌مانده بر اساس توابع هدفی مانند انرژی پتانسیل غیرپیوندی و یا خطای جذر میانگین مربعات با روش‌های بهینه‌سازی رتبه‌بندی می‌شوند. این شبیه‌سازی ساختارهای که دارای بهترین رتبه هستند را به عنوان محتمل‌ترین حالت‌های تشکیل پیوند بین دو ساختار پروتئینی معرفی می‌کند [33].

شبیه‌سازی‌های داکینگ در این پژوهش توسط سرور دانشگاه بوستن[8] [33-35] صورت گرفته است. این سرور اینترنتی توسط گروه بیوانفورماتیک دانشگاه بوستن برای انجام شبیه‌سازی داکینگ طراحی شده است. ساختارها در این سرور بصورت صلب در نظر گرفته می‌شوند و تابع هدف آن برهم‌کنش‌های آب‌گریزی، الکتروستاتیک و واندوالس را در نظر می‌گیرد. محل اتصال پنتا-پپتاید به پروتئین آمیلوئید بتا42 به توالی‌های آمینواسیدی والین10-اسیدگلوتامیک22 محدود شده تا محل‌های اتصال به این قسمت با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گیرند.

2-2- شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

شبیه‌سازی بر روی حالت‌های محتمل تشکیل پیوند که از شبیه‌سازی داکینگ بدست آمده‌اند، توسط نرم‌افزار دینامیک مولکولی[9] [36] با استفاده از



(الف) (ب) (ج)

شکل 2 نمایش مدل سه بعدی ساختار پنتا-پپتاید بر اساس ساختار ثانویه (الف) و مدل گوی و میله (ب) به همراه مدل سه بعدی ساختار گیرنده آمیلوئید بتا (ج)

پارامترها و ضرایب نیرویی[10] چارم36[11] [37] انجام شده است. تمامی شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی در دسته جواب‌های ترمودینامیکی[12] فشار ثابت-دما ثابت-تعداد ثابت با گام زمانی 1 فمتوثانیه، همراه با کمینه‌سازی اولیه 2 پیکوثانیه انجام شده است. محیط شبیه‌سازی شامل تعداد 40000 اتم با در نظر گرفتن شرط مرزی پریودیک برای مکعبی به ابعاد 75×65×90 آنگسترم می‌باشد. پنتا-پپتاید و آمیلوئید بتا42 به صورت محلول در محیط آبی با لایه‌گذاری[13] 20 آنگسترم از طرفین قرار گرفته‌اند و یون‌های نمک سدیم کلراید نیز برای خنثی کردن محیط شبیه‌سازی اضافه شده است. محیط شبیه‌سازی در دمای بیولوژیک $310^{\circ}K$، توسط ترموستات دمایی لانجوین[14] با ضریب $1ps^{-1}$ ثابت نگه داشته شده است. فشار ثابت ا اتمسفر نیز توسط ترموستات فشار لانجوین با دوره نوسانی 100 فمتوثانیه و مقیاس دمایی دمپینگ 50 فمتوثانیه برای سیستم در نظر گرفته شده است.

3- نتایج

در این پژوهش چنان که گفته شد، برای بررسی نحوه تأثیر پنتا-پپتاید گلیسین33-گلیسین37 در جلوگیری از تشکیل صفحات بتا و توده‌ای شدن منومرهای آمیلوئید بتا42، ابتدا شبیه‌سازی داکینگ بر روی پنتا-پپتاید و گیرندهٔ آمیلوئید بتا توسط سرور کلاسپرو دانشگاه بوستن انجام شده و خروجی آن که همان محل‌های احتمالی پیوند هستند، به عنوان ورودی وارد شبیه‌سازی دینامیک مولکولی شده است که شامل دو بخش کمینه‌سازی ابتدایی و شبیه‌سازی تعادلی است. حالت تعادل سیستم پس از پایان کمینه‌سازی اولیه و شروع شبیه‌سازی تعادلی، با همگرایی پارامترهای ترمودینامیکی مانند دما، فشار، انرژی غیر پیوندی و انرژی کل سیستم بررسی شده است.

شبیه‌سازی داکینگ، اثر پنتا-پپتاید گلیسین33-گلیسین37 را بر روی توالی والین10-اسیدگلوتامیک22 از پروتئین آمیلوئید بتا42 را چهار محل محتمل تشکیل پیوند معرفی کرده است. این محل‌های محتمل در ستون آغاز شبیه‌سازی (صفر نانوثانیه) از شکل 3 نشان داده شده و به ترتیب احتمال تشکیل پیوند، از الف تا د نامگذاری شده‌اند (مد پیوند الف محتمل‌ترین محل تشکیل). در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی روند واکنش اتصال پنتا-پپتاید به صورت کیفی در شکل3 نمایش داده شده است. پایداری پنتا-پپتاید در محل پیوند و قدرت پیوند تشکیل شده با نمودارهای خطای جذر میانگین مربعات بررسی می‌شود و ماهیت مدهای پیوند شناسایی شده نیز با تحلیل نوع پتانسیل نیروهای بین مولکولی تعیین می‌شود.

1- UCSF Chimera
2- Amber Forcefield
3- Minimization
4- Relaxation
5- Conformation
6- Optimization Methods
7- Grid-Base Transformation
8- Cluspro Boston University (BU)
9- NAMD
10- Forcefields
11- CHARMM36
12- Ensemble
13- Padding
14- Langevin

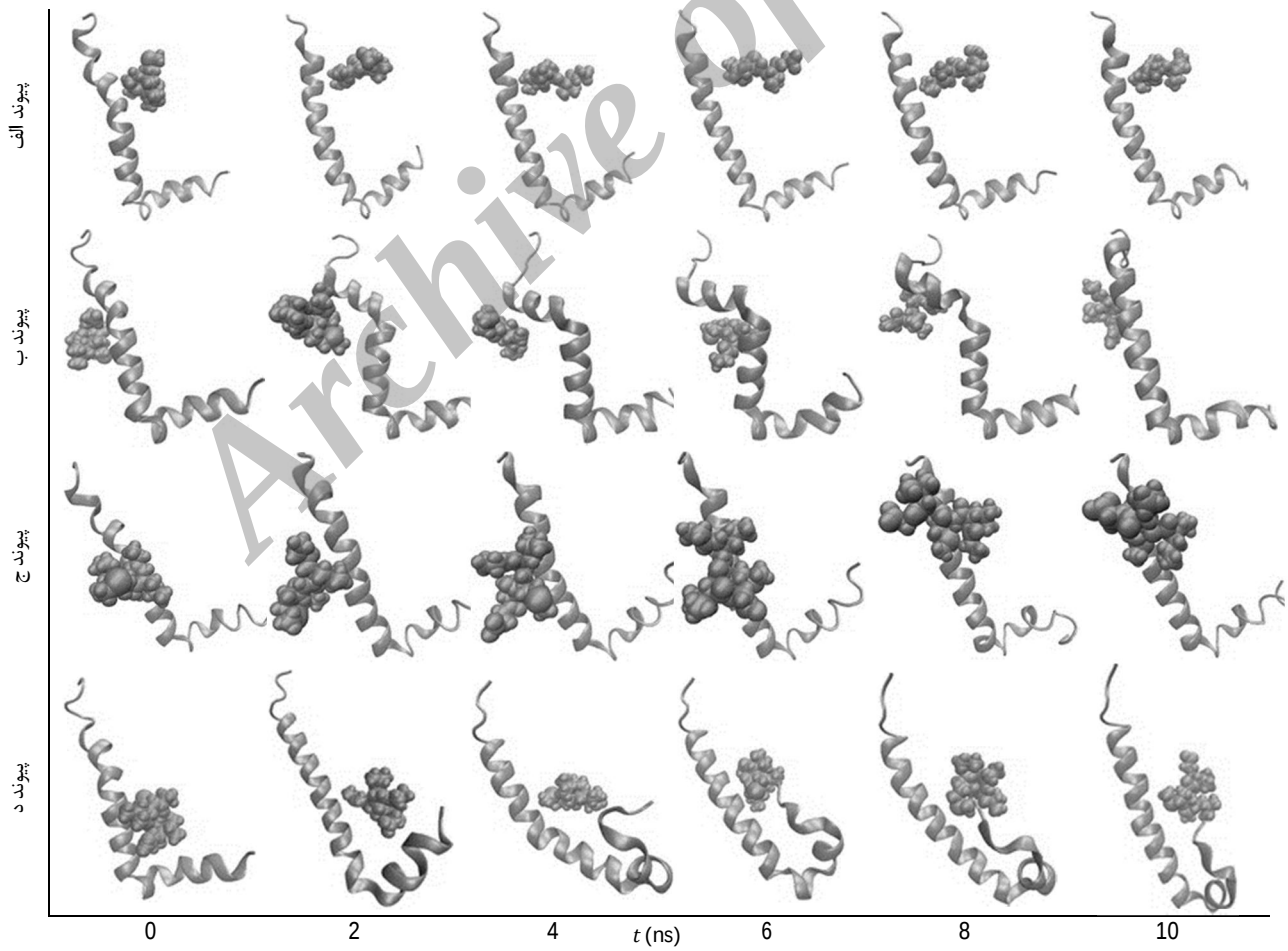
www.SID.ir
Archive of SID

شکل 3، نتیجه 10 نانوثانیه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بر روی چهار مد پیوند الف تا د را بصورت کیفی در بازه‌های زمانی 2 نانوثانیه نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، پنتا-پپتاید گلیسین33-گلیسین37 در تمام طول مدت 10 نانوثانیه، در محل پیوند الف، قرار گرفته و محل پیوند تشکیل داده شده را ترک نمی‌کند. نتایج شبیه‌سازی مد پیوند ب، نیز نشان می‌دهد، پنتا-پپتاید در ابتدای شبیه‌سازی از محل پیوند ب، از گیرنده جدا شده و با جابجا شدن و تغییر دادن ساختار سه بعدی گیرنده، محل پیوند جدیدی را پیدا نمی‌کند. مد پیوند ج، نیز در ابتدا پیوند مناسبی را نشان می‌دهد، اما پس از گذشت زمان حدود 6 نانوثانیه از لحظه شروع شبیه‌سازی، پنتا-پپتاید ارتباط پیوندی خود را با تعدادی از واحدهای درگیر پیوند از دست می‌دهد و با جابجا شدن در محل پیوند جدید ج* قرار گرفته و در مدت 4 نانوثانیه تا پایان شبیه‌سازی در محل پیوند جدید، ثابت باقی می‌ماند. پنتا-پپتاید گلیسین33-گلیسین37 در مد پیوند د، نیز همانند مد پیوند ج، با شروع شبیه‌سازی از محل پیوند جدا شده و با جابجا شدن و ایجاد تغیرات در ساختار سه بعدی گیرنده پس از گذشت حدود 6 نانوثانیه، در محل پیوند جدید د* قرار می‌گیرد و تا پایان شبیه‌سازی به مدت 4 نانوثانیه ثابت باقی می‌ماند.

3-1- تحلیل پایداری پیوندهای محتمل

نمودارهای خطای جذر میانگین مربعات نشان‌دهندهٔ جابجایی فضایی قسمت‌های مختلف مدل پروتئینی در طول شبیه‌سازی هستند و به عنوان معیاری از پایداری اتصال پنتا-پپتاید به گیرنده استفاده می‌شوند. هرچه که مقدار خطای جذر میانگین مربعات در طول شبیه‌سازی تغییرات کمتری داشته باشد پایداری محل پیوند بیشتر خواهد بود. کانتورهای خطای جذر میانگین مربعات برای پنج واحد اسید آمینه‌ای پنتا-پپتاید مهارکننده در محل پیوندهای الف تا د در شکل4 نشان داده شده‌اند. قسمت‌های تیره این کانتورها در هر لحظه نشان‌دهندهٔ درگیر بودن واحد مورد نظر از پنتا-پپتاید در ایجاد پیوند با گیرنده می‌باشد. تمامی این مقادیر برای هر مد پیوند در طول مدت شبیه‌سازی، نسبت به حالت ابتدایی شروع شبیه‌سازی و فقط با در نظر گرفتن اتم‌های بدنه اصلی واحدهای آمینواسیدی برای هر مد محاسبه شده‌اند.

در بین کانتورهای بدست آمده برای مدهای پیوند پیش‌بینی شده توسط شبیه‌سازی داکینگ، مد پیوند الف، با داشتن حداکثر مقدار 16/2 در بین مدهای دیگر از پایداری بیشتری برخوردار است. در شکل 4- الف مشاهده می‌شود، واحدهای گلیسین1 و لوسین2 از مد پیوند الف، به دلیل داشتن کمترین مقدار خطای جذر میانگین مربعات (تیره‌تر بودن) نسبت به واحدهای متیونین3، والین4 و گلیسین5 پایدارتر بوده و این واقعیت را بیان می‌کند که تنها واحدهای گلیسین1 و لوسین2 از ساختار پنتا-پپتاید در تشکیل پیوند الف، دخالت دارند.



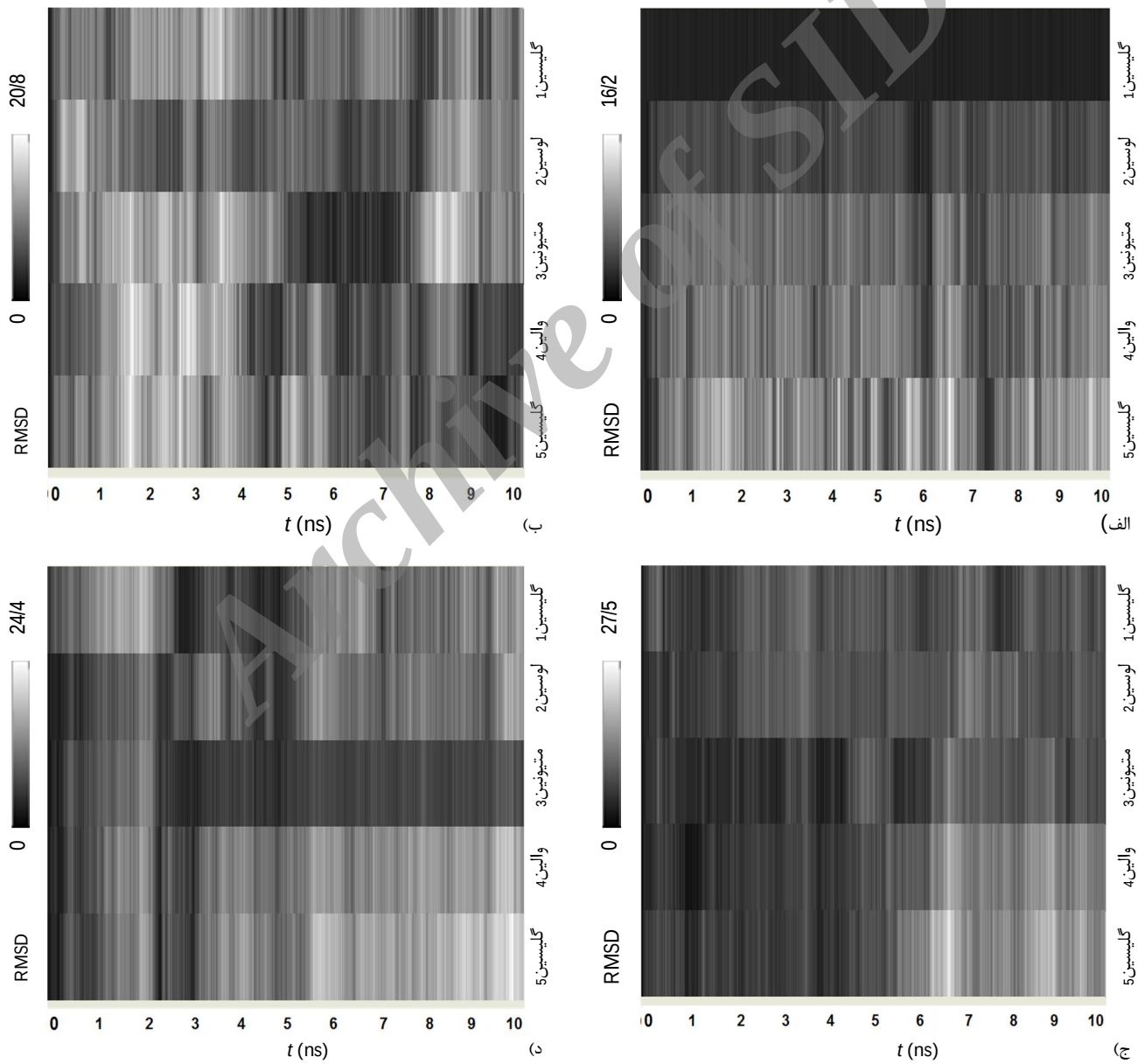
شکل 3 نتیجه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای چهار مد پیوند پیش‌بینی شده الف تا د، شکل‌های موجود در هر ردیف موقعیت پنتا-پپتاید و گیرنده را در بازه‌های زمانی 2 نانوثانیه‌ای برای هر مد پیوند نشان می‌دهد.

Archive of SID

www.SID.ir

پیوند ب، از ابتدای شبیه‌سازی به دلیل ناپایداری بالا، پیوند ضعیفی را نشان می‌دهد. پنتا-پپتاید در این مد پیوند بعد از جدا شدن از گیرنده با جابجا شدن در محدودهٔ اتصال قبلی، پیوندهای جدید دیگری را تشکیل می‌دهد که تمامی این پیوندها ناپایدار بوده و مجدداً پنتا-پپتاید از گیرنده جدا می‌شود و پیوند پایدار جدیدی شکل نمی‌گیرد (شکل 4- ب). با توجه به شکل 4- ج، مشخص می‌شود که پیوند ج، در ابتدا پیوند نسبتاً پایداری است، بطوری که تمامی واحدهای پنتا-پپتاید در این پیوند درگیر هستند. اما پس از گذشت حدود 6 نانوثانیه از شروع شبیه‌سازی با جدا شدن واحدهای والین4 و گلیسین5 ازمحل پیوند، مهارکننده پپتایدی گلیسین33-گلیسین37 با جابجا شدن و چرخش در محدودهٔ پیوند ج، پیوند جدید ج*، را تشکیل می‌دهد. همانطور که در شکل 4- ج، مشاهده می‌شود، فقط واحدهای گلیسین1، لوسین2 و متیونین3 پس از شکل‌گیری پیوند ج*، (6 تا 10 نانوثانیه) پایدار (تیره‌تر) بوده و بنابراین به عنوان واحدهای آمینواسیدی درگیر در این پیوند معرفی می‌شوند. جزئیات این پیوند جدید و دیگر پیوندها در بخش تحلیل ساختار پیوندها توضیح داده خواهند شد.

مطابق نتایج شبیه‌سازی داکینگ، پیوند د، کمترین احتمال تشکیل را در بین پیوندهای دیگر دارد. شکل 4- د، در ابتدای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی واحدهای درگیر در تشکیل این پیوند را اسیدهای آمینهٔ لوسین2، متیونین3، والین4 و گلیسین5 نشان می‌دهد. اما پس از گذشت حدود 1/5 نانوثانیه از شروع شبیه‌سازی، اتصال واحدهای متیونین3، والین4 و گلیسین5 از مهارکننده پپتایدی با گیرنده آمیلوئید بتا شکسته شده و پنتا-پپتاید از محل پیوند د، جدا می‌شود. سرانجام پس از گذشت حدود 2/5 نانوثانیه از شروع شبیه‌سازی، پنتا-پپتاید محل پیوند جدیدی را با دخالت اسیدهای آمینهٔ گلیسین1 و متیونین3 تشکیل می‌دهد. این پیوند جدید نیز ناپایدار بوده و 2/5 نانوثانیه پس از تشکیل (سپری شدن 5 نانوثانیه از ابتدای شبیه‌سازی)، واحد درگیر گلیسین1 از محل پیوند جدید جدا شده و پیوند جدید د*، تنها با دخالت متیونین3 تا پایان شبیه‌سازی پایدار باقی می‌ماند.



شکل 4 نمایش کانتور مقادیر خطای جذر میانگین مربعات برای واحدهای سازندهٔ مهارکنندهٔ پپتایدی (گلیسین1، لوسین2، متیونین3، والین4 و گلیسین5) در طول مدت 10 نانوثانیه شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برای چهار مد الف تا د

Archive of SID
www.SID.ir

پس از مشخص شدن اسید آمینه‌های درگیر در تمامی مدهای پیوند، می‌توان مقادیر خطای جذر میانگین مربعات را برای مجموعه واحدهای مهارکنندهٔ پپتایدی که در تشکیل پیوند دخالت دارند را محاسبه کرد. شکل 5 مقادیر خطای جذر میانگین مربعات را برای واحدهای گلیسین1 و لوسین2 در طول مدت شبیه‌سازی برای مد پیوند الف، نشان می‌دهد. همگرا بودن این مقادیر از ابتدای شبیه‌سازی، پایداری این مد پیوند را در طول مدت 10 نانوثانیه با دخالت واحدهای گلیسین1 و لوسین2 نشان می‌دهد. شکل 6 نیز مقادیر خطای جذر میانگین مربعات را برای واحدهای گلیسین1، لوسین2 و متیونین3 از مهارکننده پپتایدی را برای مدت 10 نانوثانیه نمایش می‌دهد. همگرا شدن این نمودار پس از گذشت حدود 6 نانوثانیه از ابتدای شبیه‌سازی نشان‌دهندهٔ تشکیل پیوند جدید ج*، در این لحظه می‌باشد که تا پایان شبیه‌سازی پیوند پایداری را معرفی می‌کند. شکل 7 نیز مقادیر خطای جذر میانگین مربعات را برای تنها واحد درگیر در پیوند د*، در طول مدت شبیه‌سازی 10 نانوثانیه نمایش می‌دهد. این نمودار نیز پس از گذشت حدود 6 نانوثانیه همگرا شده که بیان کننده لحظهٔ پایدار شدن آمینواسید متیونین3 و تشکیل پیوند جدید د*، است.

3-2- تحلیل ساختار پیوند

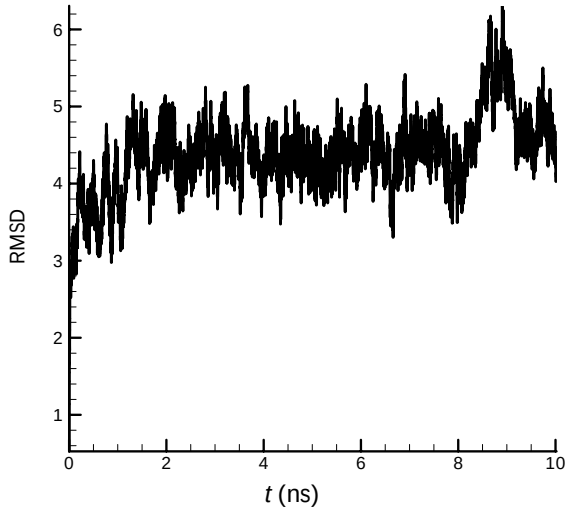
تحلیل ساختار پیوند به معنای مشخص کردنِ جزئیاتِ برهم‌کنش بین واحدهای دخیل در تشکیل مد پیوند است. پس از گذشت زمان 10 نانوثانیه و به تعادل رسیدنِ پیوندهای جدید، ساختارهای نهایی پنتا-پپتاید و گیرندهٔ پروتئینیِ آمیلوئید بتا42 به‌منظور تحلیل ساختار پیوند بررسی شده‌اند.

پیوندهای هیدروژنی بین اسیدهای آمینهٔ گلیسین1 و لوسین2 از ساختار پنتا-پپتاید با واحدهای تیروزین10 و هیستیدین13 از گیرنده پروتئینی آمیلوئید بتا42، محتوای پیوند الف، را تشکیل می‌دهند. مشخصه‌های اصلی این برهم‌کنش‌ها در جدول 1 و شکل 9 مشاهده می‌شود. پیوند هیدروژنی میان گلیسین1 (اهدا کننده) و تیروزین10 (پذیرنده) دربردارنده چهار پیوند هیدروژنی میان اتم هیدروژن متصل به کربن2 از بدنه اصلیِ واحد گلیسین1 (هیدروژن1-2) و حلقه کربنی اسید آمینهٔ تیروزین10 است. همانطور که در شکل 9- الف مشاهده می‌شود، پیوندهای هیدروژنی بین اتم‌های دو واحد گلیسین1 و تیروزین10 از پیوند واحدهای دیگر به دلیل دارا بودن طول پیوند کمتر، قدرتمندتر است و جزء اصلی پیوند الف، را تشکیل می‌دهد. اجزای دیگر مد پیوند الف، را پیوندهای هیدروژنی میان واحدهای لوسین2 با تیروزین10 (شکل 9- ب) و هیستیدین13 (شکل 9- ج) می‌باشد.

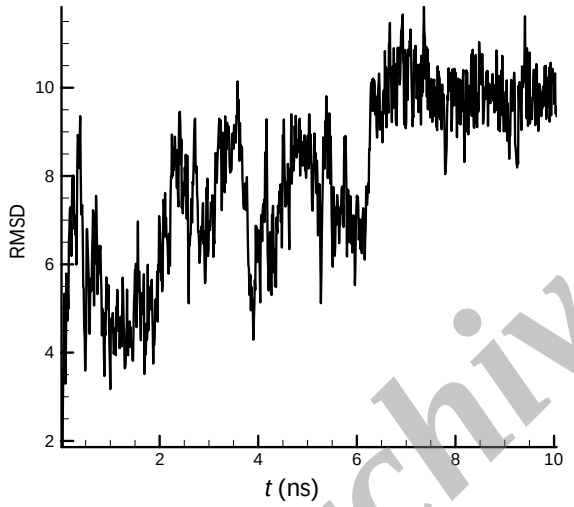
پیوند جدید ج*، پس از گذشت 6 نانوثانیه از شروع شبیه‌سازی با جدا شدن اسیدهای آمینهٔ والین4 و گلیسین5 از محل پیوند ج، و با تشکیل پیوندهای هیدروژنی بین واحدهای گلیسین1، لوسین2 ومتیونین3 از ساختار پنتا-پپتاید با واحدهای تیروزین10، هیستیدین13 و هیستیدین14 از پروتئین گیرنده آمیلوئید بتا، ایجاد شده است (شکل 10). این پیوند از چهار جزء پیوندی تشکیل شده است که عبارتند از :

- جزء اول: واحد گلیسین1 از مهارکننده (دریافت کننده) و واحد هیستیدین13 (اهداء کننده) از پروتئین آمیلوئید بتا 42 (شکل 10- الف).
- جزء دوم: واحد لوسین2 (دریافت کننده) از ساختار پنتا-پپتاید و اسید آمینهٔ هیستیدین14 (اهدا کننده) از گیرنده آمیلوئید بتا (شکل 10- ب).

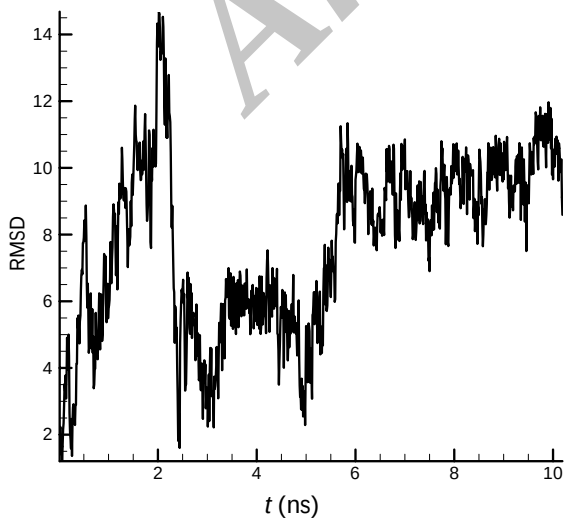
همان‌طور که در جدول 2 مشاهده می‌شود، این جزء از مد پیوند ج*، نسبت به اجزای دیگر، طول پیوند کمتر و قدرت بیشتری را داردکه جزء اصلیِ تشکیل دهندهٔ مد پیوند ج*، را تشکیل می‌دهد.



شکل 5 نمودار مقادیر خطای جذر میانگین مربعات برای واحدهای گلیسین1 و لوسین2 از ساختار مهارکننده در طول مدت شبیه‌سازی مد پیوند الف



شکل 6 نمودار مقادیر خطای جذر میانگین مربعات برای واحدهای گلیسین1، لوسین2 و متیونین3 از ساختار مهارکننده در طول مدت شبیه‌سازی مد پیوند ج*



شکل 7 نمودار مقادیر خطای جذر میانگین مربعات برای واحد متیونین3 از ساختار مهارکننده در طول مدت شبیه‌سازی مد پیوند د*

Archive of SID

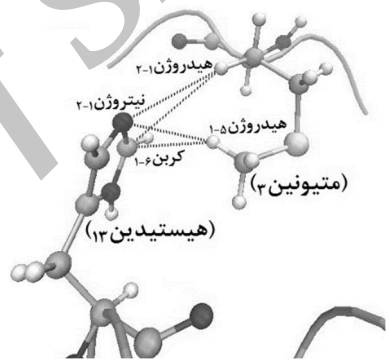
www.SID.ir

- جزء سوم: اتصال اسیدآمینهٔ متیونین3 (دریافت کننده) از مهارکنندهٔ گلیسین33-گلیسین37 با تیروزین10 (اهدا کننده) از گیرندهٔ پروتئینی آمیلوئید بتا (شکل10- ج).
- جزء چهارم: واحد تیروزین10 (دریافت کننده) از آمیلوئید بتا 42 و گلیسین1 (اهدا کننده) از ساختار مهارکنندهٔ پپتایدی (شکل 10- د).

پیوند د*، نیز با جدا شدن اسیدهای آمینهٔ متیونین3، والین4 و گلیسین5 از مد پیوند د و ایجاد پیوند هیدروژنی بین واحدهای متیونین3 و هیستیدین13، پس از حدود گذشت 6 نانوثانیه تشکیل شده است. تنها جزء تشکیل دهندهٔ این مد پیوند، اتصال واحد متیونین3 (اهدا کننده) با هیستیدین13 (دریافت کننده) می‌باشد. اطلاعات مربوط به این پیوند را می‌توان در جدول 3 و شکل 8 مشاهده کرد.

3-3- تحلیل برهمکنش‌های پیوند

در ایجاد پیوند غیرکوالانسی بین دو واحد آمینواسیدی، نیروهای بین مولکولی واندروالس[1] و الکتروستاتیک نقش اساسی را ایفا می‌کنند. مطالعهٔ چگونگی اثر این نیروها در تشکیل پیوند ماهیت پیوند تشکیل شده را مشخص می‌کند و از اهمیت بالایی برخوردار است.



شکل 8 ساختار تشکیل دهندهٔ مد پیوند د*. اطلاعات مربوط به پیوندهایی که در این شکل نشان‌داده شده، در جدول 3 موجود است.

جدول 1 معرفی اجزای تشکیل دهندهٔ مد پیوند الف. هر جزء از یک واحد دریافت کننده و یک واحد اهداء کننده تشکیل شده است.

واحد دریافت کننده	واحد اهدا کننده	اتم واحد گیرنده	اتم واحد اهدا کننده	طول پیوند (Å)
تیروزین10	گلیسین1	کربن5	هیدروژن1-2	3/23
تیروزین10	گلیسین1	کربن4-2	هیدروژن1-2	2/94
تیروزین10	گلیسین1	کربن6-2	هیدروژن1-2	2/79
تیروزین10	گلیسین1	کربن1	هیدروژن1-2	2/84
لوسین2	تیروزین10	کربن4-1	هیدروژن3-1	3/10
لوسین2	تیروزین10	هیدروژن3-11	کربن4-1	3/14
لوسین2	تیروزین10	هیدروژن1-1	کربن3	3/12
لوسین2	تیروزین10	هیدروژن1-1	کربن2	3/47
لوسین2	تیروزین10	هیدروژن3-22	نیتروژن0	3/32
هیستیدین13	لوسین2	کربن4-2	هیدروژن3-12	3/22
هیستیدین13	لوسین2	نیتروژن1-2	هیدروژن3-12	3/58
هیستیدین13	لوسین2	کربن6-1	هیدروژن3-12	3/71
هیستیدین13	لوسین2	کربن6-1	هیدروژن3-21	3/75

جدول 2 جزئیات اجزاء تشکیل دهنده محل پیوند جدید ج*

واحد دریافت کننده	واحد اهداء کننده	اتم واحد گیرنده	اتم واحد اهداکننده	طول پیوند Å
گلیسین1	هیستیدین13	کربن0	هیدروژن3-1	3/28
گلیسین1	هیستیدین13	اکسیژن0	هیدروژن3-1	2/24
گلیسین1	هیستیدین13	هیدروژن4-3	کربن5	3/98
لوسین2	هیستیدین14	کربن4-1	هیدروژن1-2	2/28
لوسین2	هیستیدین14	هیدروژن3-11	کربن3	2/83
لوسین2	هیستیدین14	هیدروژن3-11	کربن5	3/07
لوسین2	هیستیدین14	هیدروژن3-11	کربن4-2	3/16
متیونین3	تیروزین10	کربن2	هیدروژن3-2	3/39
متیونین3	تیروزین10	کربن3	هیدروژن3-2	3/49
متیونین3	تیروزین10	هیدروژن1-2	کربن5	3/84
متیونین3	تیروزین10	هیدروژن1-2	کربن3	3/04
تیروزین10	گلیسین1	کربن6-1	هیدروژن1-2	2/95
تیروزین10	گلیسین1	کربن1	هیدروژن1-2	3/34
تیروزین10	گلیسین1	اکسیژن1	هیدروژن1-2	3/49

جدول 3 جزئیات ساختار مد پیوند د*.

واحد دریافت کننده	واحد اهداء کننده	اتم واحد گیرنده	اتم واحد اهداکننده	طول پیوند Å
هیستیدین13	متیونین3	کربن6-1	هیدروژن1-2	3/65
هیستیدین13	متیونین3	نیتروژن1-2	هیدروژن1-2	3/08
هیستیدین13	متیونین3	کربن6-1	هیدروژن5-1	2/62
هیستیدین13	متیونین3	نیتروژن1-2	هیدروژن5-1	2/53

در جدول 4 پتانسیل نیروهای بین مولکولی اسید آمینهٔ درگیر در مد پیوند الف، در طول مدت پایداری آن نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، هر دو نیرو واندروالس[2] و الکتروستاتیک در تشکیل این پیوند نقش دارند ولی نیروی غالب در این پیوند، پتانسیل الکتروستاتیک ذرات است و نیروی مربوط به پتانسیل بین مولکولی واندروالس نقش کمتری دارد.

برای مد پیوند جدید ج*، نیز همان‌طور که در جدول 5 مشاهده می‌شود، تنها نیروی جاذبه بین واحدهای درگیر در این پیوند از زمان شکل‌گیری پیوند (6 نانوثانیه) تا پایان شبیه‌سازی (10 نانوثانیه)، پتانسیل الکتروستاتیک می‌باشد. در این مد پیوند، نیروهای مربوط به پتانسیل بین مولکولی واندروالس با وارد کردن نیروی دافعه اثر منفی در شکل‌گیری پیوند دارند و قسمتی از نیروی جاذبه الکتروستاتیک صرف غلبه بر این نیرو دافعه می‌شود. پتانسیل مجموع پیوندی در این مد پیوند (حدود $6 kcal mol^{-1}$) کمتر از مد پیوند الف (حدود $10 kcal mol^{-1}$) می‌باشد که نشان دهندهٔ ضعیف‌تر بودن این پیوند نسبت به مد پیوند الف است. همان‌طور که در جدول 6 مشاهده می‌شود، نیروهای تشکیل دهندهٔ مد پیوند د*، در بازه زمانی 6 نانوثانیه (لحظه تشکیل پیوند) تا پایان شبیه‌سازی (10 نانوثانیه)، هر دو نیرو بین مولکولی واندروالس و الکتروستاتیک می‌باشد و نیرو غالب در این پیوند، نیروهای بین مولکولی واندروالس است.

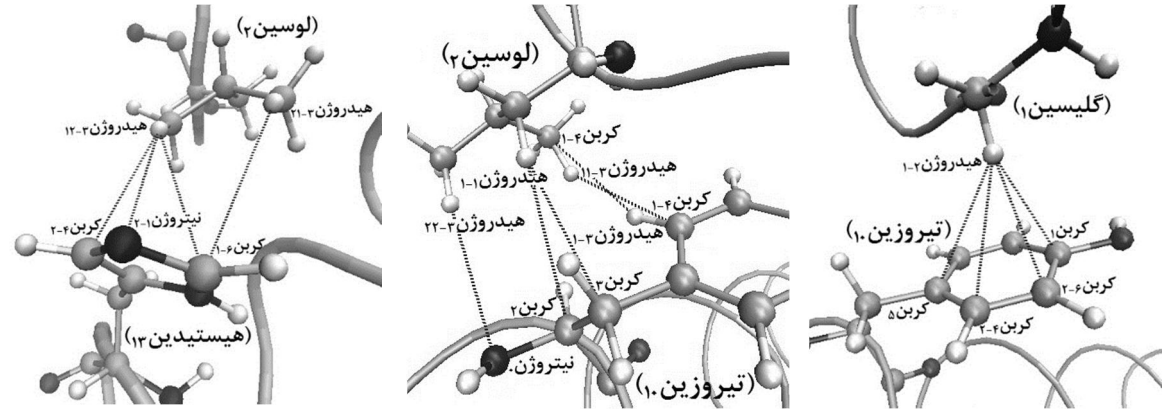
4- نتیجه‌گیری

بیماری آلزایمر همانند بسیاری از آسیب‌ها و بیماری‌های سیستم اعصاب

1- VDW Force

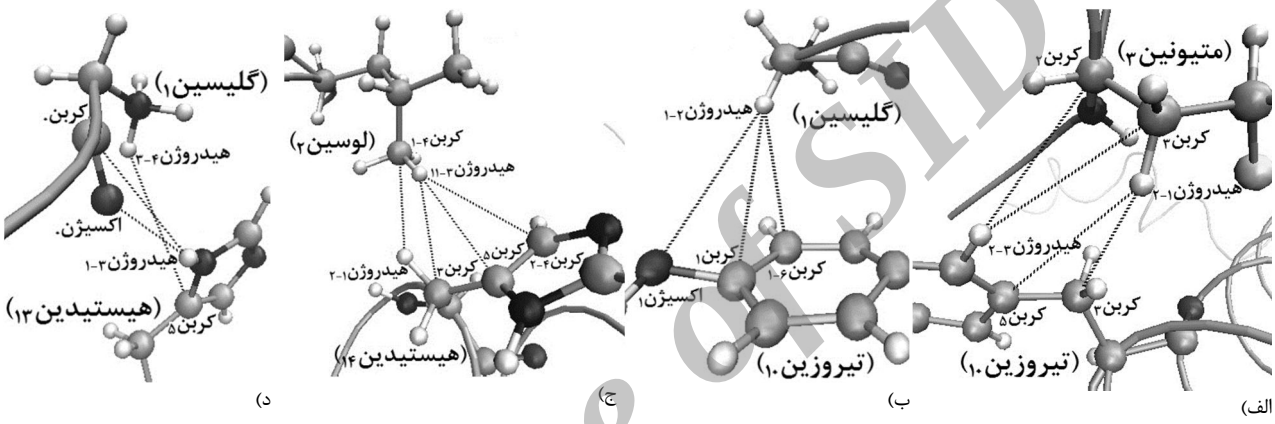
2- VDW Forces

Archive of SID
www.SID.ir



الف) ب) ج)

شکل 9 نمایش جزئیات ساختار مد پیوند الف. اتصال مهارکنندهٔ گلیسین33-گلیسین37 به گیرندهٔ آمیلوئید بتا در محل پیوند الف، از سه جزء تشکیل شده است که در قسمت‌های (الف) تا (ج) نمایش داده شده‌اند. اطلاعات مربوط به پیوندهایی که در این شکل نشان‌داده شده، در جدول1 موجود است.



الف) ب) ج) د)

شکل 10 نمایش چهار جزءِ تشکیل‌دهندهٔ ساختارِ پیوند ج* (قسمت‌های الف تا د). اطلاعات مربوط به پیوندهایی که در این شکل نشان‌داده شده، در جدول 2 موجود است.

مرکزی (مانند پارکینسون[1] و اسکلریزیس جانبی[2]) با تجمع یک یا چند پروتئین خاص در اطراف سلول‌های عصبی همراه می‌باشد [38]. آمیلوئید بتا یک پروتئین 39 تا 43 واحدی است که توده‌های تجمع یافته آن به عنوان عامل اصلی آسیب دیدن سلول‌های عصبی در بیماران آلزایمری پیشنهاد شده و استفاده از داروهای مهارکننده این پروتئین به عنوان یک روش درمانی مؤثر برای بیماری آلزایمر معرفی شده است [39].

در این پژوهش توالی آمینواسیدیِ گلیسین33-گلیسین37 از پایانهٔ کربوکسیلِ خود عامل بیماری (آمیلوئید بتا)، به عنوان مهارکنندهٔ ناحیهٔ والین10-اسیدگلوتامیک22 از پایانهٔ آمینِ پروتئین آمیلوئید بتا42 استفاده و نحوهٔ اثر این مهارکنندهٔ پپتایدی به روش شبیه‌سازی ترکیبی داکینگ و دینامیک مولکولی بررسی شد. ناحیه والین10-اسیدگلوتامیک22 در فرایند تجمع و ایجاد توده‌های آمیلوئیدی نقش اساسی را ایفا می‌کند و مهار آن می‌تواند از تجمع و تشکیل توده‌های آمیلوئیدی جلوگیری کند [13].

چهار مد پیوند الف تا د، برای اتصال این مهار کننده به ناحیه والین10-اسیدگلوتامیک22 از گیرندهٔ آمیلوئید بتا42 توسط شبیه‌سازی داکینگ پیش‌بینی شد. شبیه‌سازی دینامیک مولکولی انجام شده بر روی این چهار مد پیوندیِ محتمل، به دلیل شکسته شدن پیوندهای ضعیف و ناپایدار ب تا د در همان ابتدای شبیه‌سازی، مد پیوند الف را تنها پیوند پیش‌بینی شدهٔ پایدار در مدت 10 نانوثانیه معرفی کرد. تحلیل‌های انجام شده پس از پایان شبیه‌سازی 10 نانوثانیه نشان دادند، اتصال واحدهای گلیسین1 و لوسین2 از مهارکننده به

جدول 4 برهم‌کنش پنتا-پپتاید و گیرنده آمیلوئید بتا42 در مد پیوند الف. پتانسیل-های بین مولکولی در طول مدت پایداری پیوند، بر حسب $kcalmol^{-1}$ محاسبه شده‌اند.

زمان شبیه‌سازی (نانوثانیه)	پتانسیل واندروالس	پتانسیل الکتروستاتیک	پتانسیل غیرپیوندی
2	-1/4131	-6/3576	-7/7707
4	-2/1348	-8/0413	-10/1761
6	-2/5449	-6/8096	-9/3545
8	-3/4655	-6/2796	-9/7451
10	-4/0761	-7/747	-11/8231

جدول 5 برهمکنش پنتا-پپتاید و گیرنده آمیلوئید بتا42 در مد پیوند ج*. پتانسیل-های بین مولکولی در طول مدت پایداری پیوند، بر حسب $kcalmol^{-1}$ محاسبه شده‌اند.

زمان شبیه‌سازی (نانوثانیه)	پتانسیل واندروالس	پتانسیل الکتروستاتیک	پتانسیل غیرپیوندی
6	1/7186	-7/0511	-5/3325
7	1/1213	-7/8619	-6/7406
8	1/9032	-8/8229	-6/9197
9	1/4071	-8/3656	-6/9585
10	1/9265	-9/0267	-7/1002

1- Parkinson
2- Lateral Sclerosis

www.SID.ir
Archive of SID

جدول 6 برهمکنش پنتا-پپتاید و گیرنده آمیلوئید بتا42 در مد پیوند د*. پتانسیل-های بین مولکولی در طول مدت پایداری پیوند، بر حسب $kcalmol^{-1}$ محاسبه شده‌اند.

زمان شبیه‌سازی (نانوثانیه)	پتانسیل واندروالس	پتانسیل الکتروستاتیک	پتانسیل غیرپیوندی
6	-3/0115	-2/8409	-5/8524
7	-2/7256	-2/2493	-5/9749
8	-3/1479	-2/4557	-5/6036
9	-3/8349	-1/7967	-5/6316
10	-2/0583	-2/3465	-4/4048

واحدهای تیروزین10 و هیستیدین13 از گیرندهٔ آمیلوئید بتا، سه جزءِ تشکیل دهندهٔ مد پیوند الف، را ایجاد کرده‌اند. نیروهای بین مولکولیِ واندروالس و الکتروستاتیک برهمکنش بین واحدهای درگیر در این مد پیوند را تشکیل داده‌اند که سهم نیرو الکتروستاتیک در پایدار نگه‌داشتن این پیوند بیشتر است.

پس از شکسته شدن مد پیوند ج، مهارکننده در محل پیوند جدید ج*، به گیرنده آمیلوئید بتا متصل شده و تا انتهای شبیه‌سازی پایدار باقی ماند. در این مد پیوند واحدهای گلیسین1، لوسین2 و متیونین3 و واحدهای تیروزین10، هیستیدین13 و هیستیدین14 دخالت دارند. نیرو بین مولکولی الکتروستاتیک تنها نیرو نگه‌دارنده این پیوند معرفی شد. توجه شود که این محل پیوند جدید، به دلیل برهم‌کنش بین مولکولی ضعیف‌تر و نوسانی‌تر بودن مقدار خطای جذر میانگین مربعات، نسبت به مد پیوند الف، از پایداری و استحکام کمتری برخوردار می‌باشد. محل پیوند د*، نیز با شکسته شدنِ مد پیوند ضعیف د، با اتصال اسیدهای آمینهٔ متیونین3 از پنتا-پپتاید مهارکننده و آمینواسید هیستیدین13 از آمیلوئید بتا تشکیل شده است. برهم‌کنش‌های بین مولکولی در این مد پیوند، شامل هر دو نیرو واندروالس و الکتروستاتیک می‌باشد که سهم نیرو واندروالس در پایدار نگه داشتن این پیوند بیشتر است.

آمیلوئید بتا42 ساختار هندسی ساده‌ای دارد و در طول فرایند اتصال پنتا-پپتاید به آن در چهار مد پیوند الف تا د، تغیر اساسی بر ساختار ثانویه در ناحیه والین10-اسیدگلوتامیک22 ایجاد نمی‌کند. این عامل نشان می‌دهد که محدودیت صلب در نظر گرفتن ساختارها در شبیه‌سازی داکینگ تأثیر مهمی در حل مسأله نداشته و محل‌های تشکیل پیوند که با تغییر در ساختار ثانویه پنتا-پپتاید و گیرنده آشکار می‌شوند و توسط شبیه‌سازی داکینگ قابل پیش‌بینی نبوده‌اند نیز توسط شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بررسی شده‌اند. مدهای پیوند ج* و د* تنها مدهای پیوندی پایدار بوده‌اند که توسط شبیه‌سازی داکینگ قابل پیش‌بینی نبوده‌اند و دینامیک مولکولی آن‌ها را شناسایی کرده است.

بر اساس مطالعه‌ای که در سال 2013 انجام شد، توانایی اتصال پنتا-پپتاید گلیسین33-گلیسین37 به پروتئین آمیلوئید بتا و مهار تجمع پروتئین آمیلوئید بتا به روش تجربی به کمک تصویربرداری با میکروسکوپ الکترونیکی تایید شده است [24]. نتایجی که در این پژوهش به روش شبیه‌سازی ترکیبی انجام شد، بطور کیفی با تایید نتایج پژوهش مذکور، نشان می‌دهد که پنتا-پپتاید با توالی گلیسین33-گلیسین37 از طریق ایجاد پیوند با ناحیهٔ والین10-اسیدگلوتامیک22، توانایی مهار تجمع و تشکیل توده‌های پروتئینی آمیلوئید بتا42 را دارد و می‌توان این پنتا-پپتاید را در پژوهش‌های پیش کلینیکی به منظور پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر مورد بررسی‌های بیشتر قرار داد.

5- فهرست علایم

RMSD	خطای جذر میانگین مربعات
t	زمان شبیه‌سازی (ns)
U	انرژی پتانسیل ($kcalmol^{-1}$)

نام‌گذاری اتم‌ها: نام‌گذاری مختلف در ساختار شیمیایی اسیدهای آمینه مطابق استاندارد چارم36

اکسیژن0	O
اکسیژن1	OH
کربن0	C
کربن1	CZ
کربن2	CA
کربن3	CB
کربن4	CD
کربن5	CG
کربن6	CE
نیتروژن0	N
نیتروژن1	NE
هیدروژن0	HE
هیدروژن1	HB
هیدروژن2	HA
هیدروژن3	HD
هیدروژن4	HT
هیدروژن5	HE

6- مراجع

[1] 2013 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association,* Vol. 9, No. 2, pp. 208-245, 2013.

[2] N. Parsa, Alzheimer's Disease: A medical challenge of 21st century, Arak Medical University Journal, Vol. 14, No. 2, pp. 100-108, 2011. (In Persian).

[3] S. Musardo, C. Saraceno, S. Pelucchi, E. Marcello, Trafficking in neurons: Searching for new targets for Alzheimer's disease future therapies, *European Journal of Pharmacology,* Vol. 719, No. 1–3, pp. 84-106, 2013.

[4] C. R. Harrington, The Molecular Pathology of Alzheimer's Disease, *Neuroimaging Clinics of North America,* Vol. 22, No. 1, pp. 11-22, 2012.

[5] J. Hardy, D. J. Selkoe, The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics, *Science,* Vol. 297, No. 5580, pp. 353-356, 2002.

[6] A. L. F. Vladimir N. Uversky, *Protein Misfolding, Aggregation, and Conformational Diseases*: Springer US, 2007.

[7] W. M. Tay, D. Huang, T. L. Rosenberry, A. K. Paravastu, The Alzheimer's Amyloid-β(1–42) Peptide Forms Off-Pathway Oligomers and Fibrils That Are Distinguished Structurally by Intermolecular Organization, *Journal of Molecular Biology,* Vol. 425, No. 14, pp. 2494-2508, 2013.

[8] J. Pozueta, R. Lefort, M. L. Shelanski, Synaptic changes in Alzheimer's disease and its models, *Neuroscience,* Vol. 251, No. 0, pp. 51-65, 2013.

[9] K. S. Vetrivel, G. Thinakaran, Membrane rafts in Alzheimer's disease beta-amyloid production, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids,* Vol. 1801, No. 8, pp. 860-867, 2010.

[10] R. Lal, H. Lin, A. P. Quist, Amyloid beta ion channel: 3D structure and relevance to amyloid channel paradigm, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes,* Vol. 1768, No. 8, pp. 1966-1975, 2007.

[11] S. Grösgen, M. O. W. Grimm, P. Frieß, T. Hartmann, Role of amyloid beta in lipid homeostasis, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids,* Vol. 1801, No. 8, pp. 966-974, 2010.

[12] B. Urbanc, L. Cruz, S. Yun, S. V. Buldyrev, G. Bitan, D. B. Teplow, H. E. Stanley, In silico study of amyloid β-protein folding and oligomerization, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* Vol. 101, No. 50, pp. 17345-17350, 2004.

[13] M. Cecchini, R. Curcio, M. Pappalardo, R. Melki, A. Caflisch, A Molecular Dynamics Approach to the Structural Characterization of Amyloid Aggregation, *Journal of Molecular Biology,* Vol. 357, No. 4, pp. 1306-1321, 2006.

Archive of SID
www.SID.ir

[27] H. Alonso, A. A. Bliznyuk, J. E. Gready, Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design, *Medicinal Research Reviews,* Vol. 26, No. 5, pp. 531-568, 2006.
[28] V. A. Streltsov, J. N. Varghese, C. L. Masters, S. D. Nuttall, Crystal structure of the amyloid-beta p3 fragment provides a model for oligomer formation in Alzheimer's disease, *J Neurosci,* Vol. 31, No. 4, pp. 1419-26, 2011. eng
[29] T. Lührs, C. Ritter, M. Adrian, D. Riek-Loher, B. Bohrmann, H. Döbeli, D. Schubert, R. Riek, 3D structure of Alzheimer's amyloid-β(1–42) fibrils, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* Vol. 102, No. 48, pp. 17342-17347, 2005.
[30] O. Crescenzi, S. Tomaselli, R. Guerrini, S. Salvadori, A. M. D'Ursi, P. A. Temussi, D. Picone, Solution structure of the Alzheimer amyloid beta-peptide (1-42) in an apolar microenvironment. Similarity with a virus fusion domain, *Eur J Biochem,* Vol. 269, No. 22, pp. 5642-8, 2002. eng
[31] G. T. Pettersen EF, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE, UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis, 2004.
[32] V. B. D.A. Case, J.T. Berryman, R.M. Betz, Q. Cai, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, T.A. Darden, R.E. Duke, H. Gohlke, A.W. Goetz, S. Gusarov, N. Homeyer, P. Janowski, J. Kaus, I. Kolossváry, A. Kovalenko, T.S. Lee, S. LeGrand, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, K.M. Merz, F. Paesani, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, R. Salomon-Ferrer, G. Seabra, C.L. Simmerling, W. Smith, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, R.M. Wolf, X. Wu and P.A. Kollman, AMBER 14, University of California, San Francisco, 2014.
[33] D. Kozakov, R. Brenke, S. R. Comeau, S. Vajda, PIPER: An FFT-based protein docking program with pairwise potentials, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics,* Vol. 65, No. 2, pp. 392-406, 2006.
[34] D. Kozakov, D. Beglov, T. Bohnuud, S. E. Mottarella, B. Xia, D. R. Hall, S. Vajda, How good is automated protein docking?, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics,* Vol. 81, No. 12, pp. 2159-2166, 2013.
[35] S. R. Comeau, D. W. Gatchell, S. Vajda, C. J. Camacho, ClusPro: a fully automated algorithm for protein–protein docking, *Nucleic Acids Research,* Vol. 32, No. suppl 2, pp. W96-W99, 2004.
[36] J. C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshid, E. Villa, C. Chipot, R. D. Skeel, L. Kalé, K. Schulten, Scalable molecular dynamics with NAMD, *Journal of Computational Chemistry,* Vol. 26, No. 16, pp. 1781-1802, 2005.
[37] *Computational Biochemistry and Biophysics,* pp. 512: CRC Press, Bahman 21, 1379.
[38] D. R. Demartini, L. P. Schilling, J. C. da Costa, C. R. Carlini, Alzheimer's and Parkinson's diseases: An environmental proteomic point of view, *Journal of Proteomics,* Vol. 104, No. 0, pp. 24-36, 2014.
[39] T. Härd, C. Lendel, Inhibition of Amyloid Formation, *Journal of Molecular Biology,* Vol. 421, No. 4–5, pp. 441-465, 2012.
[14] R. Liu, C. McAllister, Y. Lyubchenko, M. R. Sierks, Residues 17–20 and 30–35 of beta-amyloid play critical roles in aggregation, *Journal of Neuroscience Research,* Vol. 75, No. 2, pp. 162-171, 2004.
[15] S. Dante, T. Hauss, N. A. Dencher, Insertion of Externally Administered Amyloid β Peptide 25–35 and Perturbation of Lipid Bilayers†, *Biochemistry,* Vol. 42, No. 46, pp. 13667-13672, 2003.
[16] S. Dante, T. Hauß, N. Dencher, Cholesterol inhibits the insertion of the Alzheimer's peptide Aβ(25–35) in lipid bilayers, *European Biophysics Journal,* Vol. 35, No. 6, pp. 523-531, 2006. English
[17] T. Tomiyama, A. Shoji, K. Kataoka, Y. Suwa, S. Asano, H. Kaneko, N. Endo, Inhibition of amyloid beta protein aggregation and neurotoxicity by rifampicin. Its possible function as a hydroxyl radical scavenger, *J Biol Chem,* Vol. 271, No. 12, pp. 6839-44, 1996. eng
[18] J. E. Kim, M. Lee, Fullerene inhibits β-amyloid peptide aggregation, *Biochemical and Biophysical Research Communications,* Vol. 303, No. 2, pp. 576-579, 2003.
[19] M. Pappolla, P. Bozner, C. Soto, H. Shao, N. K. Robakis, M. Zagorski, B. Frangione, J. Ghiso, Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin, *J Biol Chem,* Vol. 273, No. 13, pp. 7185-8, 1998. eng
[20] L. O. Tjernberg, C. Lilliehook, D. J. Callaway, J. Naslund, S. Hahne, J. Thyberg, L. Terenius, C. Nordstedt, Controlling amyloid beta-peptide fibril formation with protease-stable ligands, *J Biol Chem,* Vol. 272, No. 19, pp. 12601-5, 1997. eng
[21] L. O. Tjernberg, J. Naslund, F. Lindqvist, J. Johansson, A. R. Karlstrom, J. Thyberg, L. Terenius, C. Nordstedt, Arrest of beta-amyloid fibril formation by a pentapeptide ligand, *J Biol Chem,* Vol. 271, No. 15, pp. 8545-8, 1996. eng
[22] C. Soto, Alzheimer's and prion disease as disorders of protein conformation: implications for the design of novel therapeutic approaches, *Journal of Molecular Medicine,* Vol. 77, No. 5, pp. 412-418, 1999. English
[23] C. Soto, M. S. Kindy, M. Baumann, B. Frangione, Inhibition of Alzheimer's amyloidosis by peptides that prevent beta-sheet conformation, *Biochem Biophys Res Commun,* Vol. 226, No. 3, pp. 672-80, 1996. eng
[24] C. Peters, E. J. Fernandez-Perez, C. F. Burgos, M. P. Espinoza, C. Castillo, J. C. Urrutia, V. A. Streltsov, C. Opazo, L. G. Aguayo, Inhibition of amyloid beta-induced synaptotoxicity by a pentapeptide derived from the glycine zipper region of the neurotoxic peptide, *Neurobiology of aging,* Vol. 34, No. 12, pp. 2805-2814, 2013.
[25] S. Kalyaanamoorthy, Y.-P. P. Chen, Modelling and enhanced molecular dynamics to steer structure-based drug discovery, *Progress in Biophysics and Molecular Biology,* No. 0, 2013.
[26] J. Durrant, J. McCammon, Molecular dynamics simulations and drug discovery, *BMC Biology,* Vol. 9, No. 1, pp. 1-9, 2011. English

Archive of SID

www.SID.ir