



## مقایسه ی ساختمان کانال پتاسیمی کمپلکس KcsA-Fab در دو محیط با غلظت پایین یون پتاسیم و یون تیتانیم با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی

سحر امیری<sup>۱</sup>، امیر شیخی<sup>۱</sup>، حمید راشدی<sup>۲\*</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد دانشکده مهندسی شیمی دانشگاه تهران ۲- استادیار دانشکده مهندسی شیمی دانشگاه تهران (نویسنده مسئول)  
پرديس دانشکده های فنی، دانشکده مهندسی شیمی، صندوق پستی ۱۱۱۵۵-۴۵۶۳

### چکیده

کانالهای یونی، پروتئین های بین غشایی می باشند که پتانسیل الکتریکی دو سمت غشای سلولی را با عبور دادن یونها به صورت انتخابی بوجود آورده و کنترل می نمایند. در این میان درک صحیح از عملکرد کانال یونی پتاسیمی، ما را با عملکرد مغز آشنا می کند. زیرا غشای سلولهای عصبی عملکرد متفاوتی نسبت به عبور یونهای سدیم و پتاسیم دارد. معمولاً از یک یون دیگر به جای یون پتاسیم استفاده می شود تا تعداد و نحوه اتصال یونها در یک زمان مشخص به فیلتر کانال پتاسیمی را مشخص کنند. تغییرات قرار گرفتن این پروتئین در محیط های مختلف می تواند جالب توجه باشد. با توجه به غلظت یونهای متفاوتی (مثل تیتانیم، سدیم، کلسیم و...) که در محیط اطراف غشا وجود دارند ساختار فضایی کانال یونی تحت تاثیر قرار می گیرد و می توان تاثیر هر یک از یونهای دیگر به جز پتاسیم را بر روی نقش کانال یونی بدست آورد. زیرا تغییر عملکرد کانال یونی مشکلاتی را برای سلول بوجود می آورد و گاه سبب مرگ سلول می شود. در این مقاله با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی توسط نرم افزار VMD به بررسی ساختار کمپلکس KcsA-Fab در دو محیط رقیق محلول پتاسیم و تیتانیم می پردازیم. اثر دو یون پتاسیم و تیتانیم بر روی سلولهای جانوری به علت کاربردهای دارویی و ساخت ایمپلنت های حاوی این دو یون دارای اهمیت می باشند. ساختار کمپلکس KcsA-Fab در دو محلول با ایجاد تفاوت در تعداد پلهای یونی، تابع توزیع شعاعی، شکل مارپیچها در نمودار رامچاندوران و اتصال قسمتهای پس مانده بررسی شده است. با توجه به نتایج می توان گفت کمپلکس KcsA-Fab در محیط با غلظت پایین یون پتاسیم نسبت به غلظت کم تیتانیم دارای پایداری حرارتی بیشتری می باشد. همچنین کمپلکس KcsA-Fab در محیط رقیق تیتانیم نسبت به محیط پتاسیم تغییر ساختار فضایی دارد.

**واژگان کلیدی:** کانال یونی پتاسیمی، شبیه سازی دینامیک مولکولی، کمپلکس KcsA-Fab، یون تیتانیم، یون پتاسیم.

### مقدمه

پتانسیل الکتریکی غشا در اطرافش واکنش نشان دهد. در دهه های ۵۰ و ۶۰، هادکین، هوکسلی و کتز یک سری کشفیات شگفت انگیز با بررسی آکسون ماهی مرکب بدست آوردند (۱). آنها با مطالعه بر روی انتشار سیگنال الکتریکی در طول آکسون، دریافتند که بعد از اعمال

عملکرد فیزیولوژیکی کانالهای یونی پیش از اینکه وجود آنها اثبات شود، مشاهده شده بود (۱). بسیاری از سلولها مانند سلولهای عصبی و ماهیچه ای دارای غشای سلولی تحریک پذیر می باشند که می توانند به تغییرات

یونی پتاسیمی در دو محلول رقیق پتاسیم و تیتانیم می پردازیم.

امروزه اثر داروهای حاوی غلظت پایین پتاسیم را بر روی غشای سلولهای اعضای بدن مثل قلب و ششها بررسی می کنند (۲). علاوه بر آن اثر ایمپلنتهای حاوی اکسیدهای تیتانیم نیز بر روی اعضای بدن مورد توجه می باشد (۳).

### شکل ساختاری کانال پتاسیمی

در این پژوهش ویژگی های ساختار کانال پتاسیمی KcsA را مورد توجه قرار می دهیم. KcsA کانال یونی باکتریایی در استریتوماپسس لیویدانز می باشد (۴). اولین کانال یونی که ساختار آن تعیین شده است KcsA می باشد (۴). با کشف ساختار KcsA به طور قابل ملاحظه ای مکانیسم عبور یونها از کانال یونی مشخص شد و باعث شد جایزه نوبل شیمی سال ۲۰۰۳ به رودریک مککینان و پیتر آگره تعلق بگیرد (۴).

برای بررسی اینکه یک کانال یونی چگونه یونها را براساس اندازه و نوع یون جدا می کنند ساختار کانال یونی پتاسیمی را به صورت کمپلکس با آنتی بادی مونوکلونال Fab با وضوح 2.0 Å حل می کنند. به این صورت می توان بررسی نمود که قرار گرفتن کانال یونی پتاسیمی در محلولهای یونی با غلظتهای مختلف بر روی ساختار فضایی فیلتر انتخاب پذیری تاثیر می گذارد یا خیر.

بیشتر تحقیقات تئوری بر روی کانالهای یونی با استفاده از شبیه سازی مولکولی انجام شده اند (۵ و ۶ و ۷ و ۸). این تحقیقات اطلاعات ارزشمندی از مکانیسم انتخاب گری و انرژی مورد نیاز برای نفوذ یونها در کانال در اختیار محققان قرار داده است. اما هنوز نمی توان با استفاده از این داده ها به صورت کمی هدایت کانالهای یونی را اندازه گیری نمود.

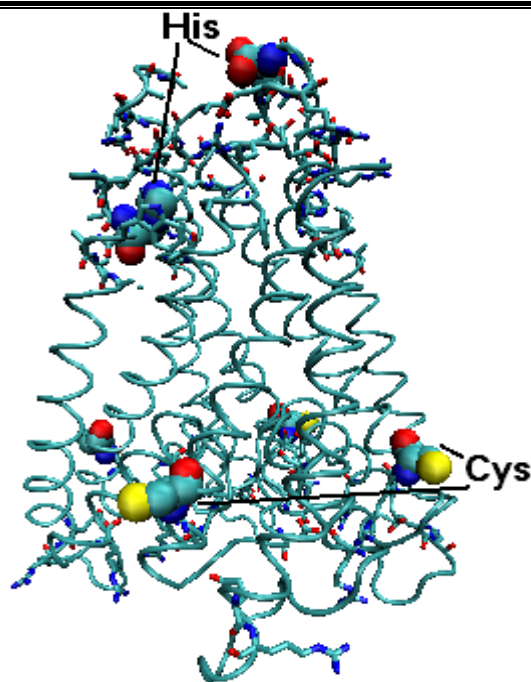
کئوردیناسیون اتمی و توزیع بار پروتئین کانال با استفاده از با استفاده از آزمایشات پراش اشعه ایکس کریستالهای پروتئین بدست آمده اند که در بانک اطلاعاتی پروتئین بروخاون (ساختار PDB) وجود دارد (۹ و ۱۰). سپس کانال پتاسیمی را در یک غشاء فسفولیپیدی قرار می دهیم غشاء توسط شبیه ساز دینامیک مولکولی ایجاد می شود. غشاء سلول معمولا از چند نوع مولکول

پتانسیل الکتریکی آستانه (مقدار کمینه پتانسیلی الکتریکی که با اعمال آن یونهای سدیم و پتاسیم از غشای سلول عبور می کنند)، نفوذپذیری غشا نسبت به یونهای  $\text{Na}^+$  و  $\text{K}^+$  به شکل ناگهانی تغییر می کند. بعد از آن این موضوع کشف شد که جریان  $\text{Na}^+$  و  $\text{K}^+$  مستقل از یکدیگر بوده و نشان داد که غشاء سلولهای عصبی دارای خواص متفاوتی برای هدایت  $\text{Na}^+$  و  $\text{K}^+$  می باشد. به زودی کشف شد که عبور یونها در غشاء بیولوژیکی توسط پروتئینهای خاصی تنظیم می شود این پروتئینهای بین غشایی، کانالهای یونی نامیده می شوند. نیرویی که یونها را در یک کانال یونی پیش می برد ترکیبی از پتانسیل الکتریکی غشا و گرادیان غلظت یونها در طول غشا می باشد، که به ترکیب این دو نیرو گرادیان الکتروشیمیایی گفته می شود. شرایطی که تعادل دو نیرو بوجود می آید با معادله نرنست بیان می شود، که بطور جداگانه برای هر گونه یونی موجود در اطراف غشا بکار می رود:

$$\Delta V = V_{in} - V_{out} = -\frac{k_B T}{z_B} \ln \left[ \frac{C_{in}}{C_{out}} \right] \quad (1)$$

در اینجا  $\Delta V$  پتانسیل غشا،  $k_B$  ثابت بولتزمن،  $e$  بار یک یون،  $T$  دما،  $z$  ظرفیت یون ( $\text{Na}^+=1$ ،  $\text{Ca}^{2+}=2$ ،  $\text{Cl}^-=-1$ ، و غیره) و  $C_{in}$  و  $C_{out}$  غلظت یونها در داخل و خارج می باشد.

تحت عملکرد نرمال یک سلول، یونها در دو طرف غشاء سلول معمولا در حالت تعادل نیستند (در غلظت ها و پتانسیل الکتریکی متفاوت)، و کانالهای یونی به طور انتخابی مسیر عبور یونها را مسدود می کنند. به این دلیل بیشتر کانالهای یونی دارای مسیر ورودی هستند. مسیر ورودی کانالهای یونی جزئی از کانال می باشد و دارای قابلیت انتخاب نمودن بین ورود یا عدم ورود یونها می باشد. این مسیر ورودی معمولا به یک حسگر متصل می باشد. حسگرها جزئی از کانال هستند و می توانند یک شرایط یا سیگنال خاص را شناسایی کنند: برای مثال یک تغییر در ولتاژ غشاء، pH، یا حتی وجود یک ترکیب خاص. این سیگنالها توسط کانالهای یونی برای تعیین اینکه فعال یا غیر فعال باشند، بکار می روند. در این پژوهش به بررسی ویژگیهای ساختاری و تفاوت کانال



شکل ۱. نمای جانبی کانال یونی پتاسیمی

### نمودار رامچاندران

نمودار رامچاندران زاویه ی Psi بر حسب Phi را در ساختار پروتئین نشان می دهد. زنجیره های کناری بلندتر سبب محدودیت احتمالات نمی گردد و در نمودار رامچاندران ناحیه ی مربوط به این زنجیره کوچکتر نمی گردد. در عمل گروه متیلن در موقعیت  $\beta$  سبب محدودیت می شود و زاویه Psi بر حسب phi برای آمینو اسیدها محدوده کوچکتری را در بر می گیرد (۱۶).

نمودار رامچاندران برای کانال یونی در هر دو محلول در شکل ۲ و ۳ آورده شده است. تمام احتمالات ممکن برای زاویه Phi و Psi ساختارهای فضایی کمپلکس KcsA-Fab را در این نمودار می توان مشاهده کرد. فیلتر انتخاب پذیری ساختار کئوردیناسیون یونی خود را در محلول رقیق پتاسیم تغییر می دهد و این تغییر ساختار در عملکرد فیلتر انتخاب پذیری موجود در سلولها، حیاتی می باشد و غلظت یون  $K^+$  در اطراف فیلتر انتخاب پذیری تغییر می کند (۱۷).

همانطور که در شکل های ۲ و ۳ مشاهده می گردد، تمام آمینو اسید های موجود در ماریچ  $\alpha$ ، دارای محدوده زاویه Phi و Psi بسیار کوچکی می باشند. منطقه صفحات  $\beta$  به صورت مشخص به دو ناحیه تقسیم می شود. این به خاطر ساختار فضایی کاملا یکسان نوارهای

لیپید مختلف تشکیل شده است (۱۱). در این کار کانال یونی را در یک غشای دولایه ی فسفولیپیدی اولئول فسفاتیدیل کولین (POPC) با استفاده از شبیه ساز دینامیک مولکولی قرار دادیم. و شبیه سازی را در دما، فشار و تعداد ذرات ثابت انجام دادیم.

در این پژوهش با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی به کمک نرم افزار VMD 1.8.6 (۱۲) به بررسی ساختار کمپلکس KcsA-Fab در دو محیط رقیق محلول پتاسیم و تیتانیم می پردازیم. ساختار 1R3K برای کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق یون تیتانیم و 1K4D برای کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق یون پتاسیم می باشد. با استفاده از این نرم افزار ساختار تترامر کمپلکس KcsA-Fab در دو محلول رقیق یونهای پتاسیم و تیتانیم به خوبی بررسی شد. پلهای نمکی، تابع توزیع شعاعی، نمودار رامچاندران توسط این نرم افزار رسم شدند و تفاوت هایی که کانال یونی در دو محیط خواهد داشت با توجه به نتایج بدست آمده، تحلیل می شود.

### نتایج و بحث

نمای جانبی کانال یونی در شکل ۱ نشان داده شده است. آمینو اسیدهای سیستئین و هیستیدین در شکل ۱ مشخص شده اند. کره های به رنگ زرد در این شکل نشان دهنده اتم گوگرد در سیستئین می اشد. از آنجا که پیوند دی سولفاید سیستئین و سیستئین در پایداری کانال یونی اهمیت دارد (۱۳ و ۱۴). در شکل ۱ موقعیت مکانی این اسید آمینه در تترامر مشاهده می شود به دلیل اینکه این دو مولکول در تترامر کانال یونی از هم فاصله دارند می توان نتیجه گیری کرد که در کانال یونی پتاسیمی پیوند دی سولفیدی وجود ندارد.

همچنین در شکل ۱ می توان هیستئین را در فیلتر انتخاب پذیری کانال یونی مشاهده نمود. اهمیت هیستئین به این علت می باشد، که برای ایجاد مقاومت میکروارگانیسم ها و سلولهای جانوری و گیاهی در برابر بعضی ویروسها می توان با ایجاد موتاسیون در مولکول هیستیدین موجود در فیلتر انتخاب پذیری سلول را در برابر نفوذ ویروس مقاوم نمود (۱۵).

گلايسين بجای گروه متيلن در موقعیت  $\beta$  یک اتم هیدروژن با شعاع واندروالس کوچکتری دارد بنابراین کمتر محدود می باشد.

از میان هزار زنجیره متفاوت پروتئینی، نمودارهای رامچاندرا برای بیش از دویست هزار عدد آمینو اسید دیگر در شرایط مختلف رسم شده اند که برخی تفاوتی قابل توجهی را به خصوص برای گلايسين نشان می دهند (۱۷). در نتیجه برای مقایسه ی اثر دو یون مختلف پتاسیم و تیتانیم بر روی کانال یونی در این کار نمودار رامچاندرا در نظر گرفته شده اند. این نکته در نمودار رامچاندرا شکل های ۲ و ۳ برای گلايسين کاملاً مشهود می باشد که در آن ناحیه مجاز به طور قابل ملاحظه ای بزرگتر است.

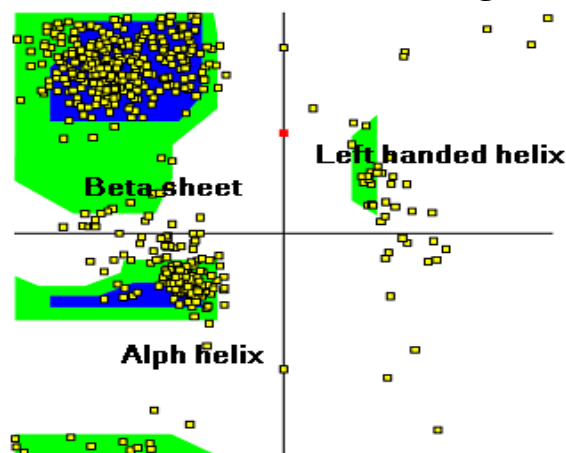
### پلهای نمکی

پلهای نمکی یا جفت های یونی، شکل خاصی از پیوندهای هیدروژنی قوی می باشند، که بین دو پس مانده که دارای بار هستند بوجود می آید. ارتباط پل های نمکی و پایداری پروتئین در بسیاری از مقالات بررسی شده است (۱۸ و ۱۹ و ۲۰). مشاهدات نشان می دهد که خاصیت گرمادوستی و هیپرگرمادوستی پروتئین مانند پروتئین های مزوفیل با افزایش تعداد پل های نمکی افزایش می یابد (۲۱ و ۲۲ و ۲۳). این امکان وجود دارد که بیشتر انرژی پایداری پروتئین ناشی از افزایش آنتروپی انحلال، ناشی از تشکیل پلهای نمکی باشد (۲۳).

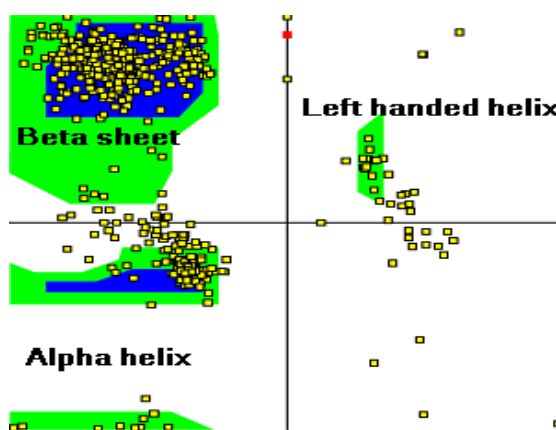
پلهای نمکی مونومر کمپلکس KcsA-Fab در دو محلول رقیق پتاسیم و تیتانیم در جدول ۱، نشان داده شده است. این پلهای نمکی توسط شبیه ساز دینامیک مولکولی بدست آمده اند. با توجه به نوع اتم، آمینو اسید و طول پیوند شبیه ساز دینامیک مولکولی این پلهای نمکی را بدست می آورد. زنجیره C مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق تیتانیم و پتاسیم مربوط به KcsA و زنجیره A و B مربوط به آنتی بادی Fab می باشد. با توجه به تعداد بیشتر پلهای نمکی برای مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق تیتانیم نسبت به مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق پتاسیم می توان پایداری حرارتی بیشتری را برای مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق تیتانیم نسبت به

موازی و غیر موازی  $\beta$  نمی باشد. آمینو اسیدهای موجود در کویل های بی نظم و تصادفی یک ناحیه  $\beta$  را بوجود می آورند. ناحیه کوچکتر نمودار رامچاندرا که به آن ماریچ ها چپ دست گفته می شود دارای مکان متفاوتی نسبت به ماریچ قبلی که رامچاندرا ادعا کرده است، می باشد (۱۶).

همانطور که در شکل های ۲ و ۳ مشاهده می گردد، نمودار رامچاندرا بدست آمده برای کانال یونی پتاسیمی در دو محلول با یکدیگر یکسان نمی باشند. و این نشان می دهد که حضور یونهای تیتانیم بر روی احتمال زوایای  $\Psi$  و  $\Phi$  ساختار کانال یونی تاثیر می گذارد. این تاثیر برای قسمت ماریچهای چپ دست و صفحات  $\beta$  واضح می باشد. اما در قسمت ماریچ  $\alpha$  تفاوت قابل ملاحظه ای دیده نمی شود.



شکل ۲. نمودار رامچاندرا برای کانال یونی پتاسیمی در محلول رقیق تیتانیم (نقطه قرمز  $\Psi=81.90$  and  $\Phi=0$ , Resid1, GLY).



شکل ۴. نمودار رامچاندرا برای کانال یونی پتاسیمی در محلول رقیق پتاسیم (نقطه قرمز  $\Psi=110.81$  and  $\Phi=-65.75$ , Resid1, GLY).

محلول پتاسیم انتظار داشت.

جدول ۱. پلهای نمکی موجود در مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق تیتانیم و پتاسیم.

پلهای نمکی برای مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق پتاسیم	پلهای نمکی برای مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق تیتانیم
ASP32_chainA-RG100_chainA	ASP70_chainA-ARG24_chainA
LU99_chainA-HIS35_chainA	ASP165_chainA-LYS103_chainA
ASP82_chainB-ARG61_chainB	ASP82_chainA-ARG61_chainA
GLU154_chainB-LYS147_chainB	GLU79_chainA-ARG61_chainA
GLU185_chainB-RG188_chainB	GLU81_chainA-ARG61_chainA
SP110_chainB-LYS199_chainB	GLU185_chainA-RG188_chainA
SP151_chainB-HIS189_chainB	GLU187_chainA-RG211_chainA
GLU81_chainB-ARG61_chainB	GLU195_chainA-YS149_chainA
LU187_chainB-ARG211_chainB	ASP32_chainB-ARG100_chainB
ASP32_chainB-ARG64_chainC	ASP1_chainA-LYS63_chainB
GLU99_chainA-ARG52_chainC	GLU99_chainB-HIS35_chainB
GLU118_chainC-RG121_chainC	GLU118_chainC-RG121_chainC
GLU50_chainA-ARG52_chainC	GLU50_chainB-ARG52_chainC
	GLU118_chainC-RG122_chainC
	ASP32_chainA-ARG64_chainC
	GLU99_chainB-ARG52_chainC

رقیق تیتانیم تعداد کل پلهای نمکی ۶۸ عدد می باشد. در نتیجه تترامر کانال یونی در محلول رقیق تیتانیم همانند مونومر آن دارای پایداری حرارتی بیشتری می باشد. به علت تعداد زیاد این پلهای نمکی و با توجه به اینکه این پلهای نمکی در هر ۴ مونومر یکسان می باشد نتایج نشان داده نشده است. پلهای نمکی که بین مونومرها برای تشکیل تترامر بوجود می آید تنها برای اتصال مونومرها در کنار یکدیگر می باشد و در تشکیل حلقه ها و مارپیچ آلفا تاثیری ندارند.

### تابع توزیع شعاعی

تابع توزیع شعاعی نشان می دهد که دانسیته مواد اطراف چگونه با افزایش شعاع نسبت به یک نقطه مشخص تغییر می کند. تابع توزیع شعاعی به صورت زیر تعریف می شود:

$$\rho(r) = e^{-\psi(r)/kT} + \rho_1 g_1(r) + \rho_2 g_2(r)$$

که در آن  $g_1(r)$  و  $g_2(r)$  تابعی از دما و  $T$  می باشد اما تابعی از  $\rho$  نمی باشد.

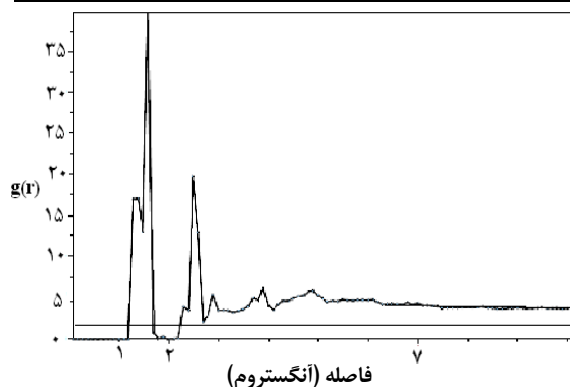
اهمیت تابع توزیع شعاعی به این جهت است که با استفاده از آن می توان بسیاری از خواص ماکروسکوپی پروتئین دست یافت (۱۷ و ۲۴). برای مثال در هنگام عبور

مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق پتاسیم دارای یک پل نمکی ایجاد شده بین GLU118 از زنجیره C و ARG121 از زنجیره C یک حلقه بسیار کوچک تشکیل می دهد زیرا تنها ۳ آمینواسید دیگر بین آنها قرار دارد. اثر پل نمکی در اینجا راست نگه داشتن مارپیچ  $\alpha$  می باشد (۱۹).

اما مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق تیتانیم دارای یک پل نمکی ایجاد شده بین GLU 118 از زنجیره C و ARG 121 از زنجیره C و یک پل نمکی ایجاد شده بین GLU 118 از زنجیره C و ARG 122 از زنجیره C می باشد. این پل نمکی دوم در نتیجه تاثیر محلول اطراف بر روی کمپلکس تشکیل شده است. دیگر پلهای نمکی موجود در مونومر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق تیتانیم و پتاسیم که بین دو زنجیره متفاوت تشکیل شده اند باعث شده که آنتی بادی Fab به کانال یونی پتاسیمی KcsA اتصال یابد.

پس از تشکیل تترامر KcsA-Fab در دو محلول رقیق پتاسیم و تیتانیم و پلهای نمکی ساختار را توسط نرم افزار VMD 1.8.6 بدست آوردیم

برای تترامر کانال یونی در محلول رقیق پتاسیم تعداد پلهای نمکی ۵۲ عدد و برای تترامر کانال یونی در محلول



شکل ۶. نمودار تابع توزیع شعاعی جفتهای محوری برای کانال یونی پتاسیمی در محلول رقیق تیتانیم

ارتفاع پیک اول در شکل ۵ کمتر از مقدار این پیک در شکل ۴ می باشد. همانطور که در قسمت پلهای نمکی نیز بیان شد، تعداد پلهای نمکی برای کانال یونی در محلول رقیق تیتانیم بیشتر از محلول رقیق پتاسیم می باشد. این پدیده به این علت می باشد که پلهای نمکی نه تنها در پایداری ساختار کانال یونی تاثیر داشته اند بلکه بر روی تابع توزیع شعاعی نیز موثرند.

اما پیک دوم در هر دو نمودار دارای ارتفاع یکسان می باشد. تابع توزیع شعاعی را با روشهای آزمایشگاهی مثل پراش اشعه ایکس اندازه می گیرند. چیدمان معمولی آنها در کریستال، الگوی پراش اشعه ایکس را مشخص می کند.

### نتیجه گیری

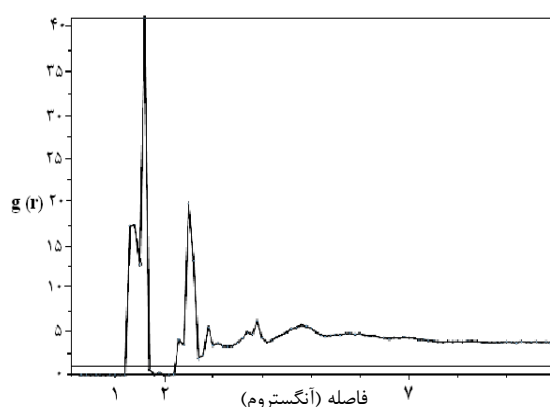
در این مقاله به بررسی ساختار کانال پتاسیمی کمپلکس KcsA-Fab در دو محیط رقیق محلول پتاسیم و تیتانیم پرداختیم و به تغییراتی که کانال پتاسیمی در دو محیط می یابد توجه کردیم.

نتایج بدست آمده توسط شبیه سازی دینامیک مولکولی به کمک نرم افزار VMD 1.8.6 نشان می دهد که ساختار کمپلکس KcsA-Fab در دو محلول رقیق پتاسیم و تیتانیم، دارای پلهای نمکی متفاوت می باشد. تعداد پلهای نمکی برای هر دو مونومر و تترامر کمپلکس KcsA-Fab در محلول رقیق یون تیتانیم بیشتر از محلول رقیق یون پتاسیم بوده و در نتیجه بر روی ویژگیهای فیزیکی کانال تاثیر گذار می باشد. علاوه بر آن نمودار رامانچاندرا و تابع توزیع شعاعی نیز برای کانال یونی در دو محلول با یکدیگر متفاوت بودند.

یونهای پتاسیم از فیلتر انتخاب پذیری کانال یونی، می توان با استفاده از تابع توزیع شعاعی فاصله این یونها از یکدیگر و مکانیسم عبور یونها رابدست آورد.

تابع توزیع شعاعی که با استفاده از شبیه ساز دینامیک مولکولی برای کانال یونی پتاسیمی در محلول رقیق تیتانیم و پتاسی بدست آمده است در شکل های ۴ و ۵ نشان داده شده است. همانطور که در شکل های ۴ و ۵ دیده می شود، در فاصله ی کم مقدار  $g(r)$  صفر می باشد و این به علت نیروهای دافعه بسیار قوی می باشد. در شکل ۳ برای تترامرکانال یونی در محلول رقیق پتاسیم اولین پیک در  $1/6 \text{ \AA}$  دیده شده که دارای مقدار بیشتر از ۴۰ می باشد. این بدین معنی است که ۴۵ مرتبه بیشتر امکان دارد که دو مولکول در این فاصله یافت شوند. تابع توزیع شعاعی سپس در  $1/9 \text{ \AA}$  به صفر می رسد.

دومین پیک در فاصله ی  $2/5 \text{ \AA}$  با ارتفاع ۲۰ دیده می شود. سپس به یک مقدار غیر از صفر کاهش یافته است. در فاصله های طولانی مقدار  $g(r)$  به یک عدد ثابت میل می کند. در شکل ۴ روند نمودار تابع توزیع شعاعی یکسان می باشد و محل پیک ها برای هر دو شرایط یکسان است اما مقدار  $g(r)$  در فاصله نزدیک (کمتر از ۳ آنگسترم) برای کانال یونی در محلول حاوی پتاسیم بیشتر از محلول حاوی تیتانیم بود. اما در فاصله بیشتر از ۷ آنگسترم مقدار  $g(r)$  به یک مقدار یکسان مخالف صفر (حدود ۵) میل می کند. اما به علت اینکه پروتئین در محلولهای متفاوتی قرار دارد، مقدار هر یک از پیکها متفاوت می باشد.



شکل ۵. نمودار تابع توزیع جفتهای محوری برای کانال یونی پتاسیمی در محلول رقیق پتاسیم

یونی در محلول حاوی پتاسیم بیشتر از محلول حاوی تیتانیوم بود. اما در فاصله بیشتر از ۷ آنگسترم مقدار  $g(r)$  به یک مقدار یکسان مخالف صفر میل می کند.

کارهای بیشتری برای تعیین اثر حرکت همزمان اجزای کانال یونی در مقیاس اتمی بر روی ویژگی های الکتروستاتیک کانال یونی نیاز می باشد. در واقعیت نیروهای الکتروستاتیکی بر روی عملکرد فیلتر انتخاب پذیری تاثیر گذار می باشند.

#### منابع:

- 1- Hodgkin A L; Huxley AF, (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *Journal of Physiology*, **117**: 500-544.
- 2- Scheuwly OD; Licker M; Pastor CM; Schweizer A; Slosman DO; Kapanci Y; Nicod LP; Robert J; Spiliopoulos A; Morel DR, (1999). Beneficial effects of leukocyte-depleted blood and low-potassium dextran solutions on microvascular permeability in preserved porcine Lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **160**(2): 689-697.
- 3- Xu A; Chai Y; Nohmi T; Hei TK, (2009). Genotoxic responses to titanium dioxide nanoparticles and fullerene in gpt delta transgenic MEF cells. *Particle and Fibre Toxicology*, **6**-3, doi:10.1186/1743-8977-6-3
- 4- Doyle DA; Cabral JM; Pfuetzner RA; Kuo A; Gulbis JM; Cohen SL; Chait BT; MacKinnon R, (1998). The structure of the potassium channel: molecular basis of  $K^+$  conduction and selectivity. *Science*, **280**: 69-77.
- 5- Guidoni L; Dépret B; Di Stefano A; Verkerk P, (1999). Atomic diffusion in an optical quasicrystal with five-fold symmetry. *Physical Review Archive*, **60**, R4233 - R4236.
- 6- Allen S; Touchette H; Moukouri S; Vilks Y M; Tremblay AMS, (1999). Role of Symmetry and Dimension in Pseudogap Phenomena", *Physical Review Letter* **83**: 4128 - 4131
- 7- Shrivastava IH; Sansom MSP, (2002). Molecular dynamic simulation and KcsA channel gating. *European Biophysical Journal* **31**: 207-216
- 8- Bright JN; Shrivastava IH; Cordes F; Sansom MSP, (2002). Conformational dynamics of helix S6 from shaker potassium channel: Simulation studies. *Biopolymers*, **64**: 301-313
- 9- Zhou Y; MacKinnon R, (2003). The occupancy of ions in the  $K^+$  selectivity filter: Charge balance and coupling of ion binding to a protein conformational change underlie high conduction rates. *Journal of Molecular Biology*, **333**: 965-975
- 10- Zhou Y; Morais-Cabral JH; Kaufman A; MacKinnon R, (2001). Chemistry of ion coordination and hydration revealed by a  $K^+$  channel-Fab complex at 2.0 Å resolution. *Nature*, **414**: 43-48
- 11- Biggin PC; Bond PJ, (2008). Molecular Dynamics Simulations of Membrane Proteins. *Methods in Molecular Biology*, **443**: 147-160.
- 12- Humphrey W; Dalke A; Schulten K, (1996). VMD-visual molecular dynamics, *Journal of Molecular graphics*. **14**(1): 33-38.
- 13- Cho HC; Tsushima RG; Nguyen TT; Guy HR; Backx PH, (2000). Two critical cysteine residues implicated in disulfide bond formation and proper. *Biochemistry*, **39**: 4649-4657.
- 14- Liu G; Zakharov SI; Yang L; Deng SX; Landry DW; Karlin, A; Marx SO, (2008). Position and Role of the BK Channel {alpha} Subunit S0 Helix Inferred from Disulfide

با توجه به تعداد پلهای نمکی و تابع توزیع شعاعی دریافتیم که پایداری کانال یونی در این دو محیط متفاوت می باشد.

این پایداری در نتیجه مجموع اثرات نیروهای پایدار کننده و ناپایدار کننده ای می باشد که در نتیجه سبب پایداری نهایی کانال یونی می شود. اغلب نوع غیر موتاسیون شده اثراتی مخالف با آنچه در اینجا پیش بینی شده است خواهد داشت. محل پیک ها برای هر دو شرایط یکسان بود اما مقدار  $g(r)$  در فاصله نزدیک برای کانال

- Crosslinking. *Journal of General Physiology*, **131**(6): 537-548,
- 15- Venkataraman P; Lamb R A; Pinto LH, (2005). Chemical Rescue of Histidine Selectivity Filter Mutants of the M2 Ion Channel of Influenza A Virus. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**(22): 21463–21472.
- 16- Hovmöller S; Zhou T; Ohlson T, (2002). Conformations of amino acids in proteins. *Acta Crystallographica D Biological Crystallography*, **58**: 768-776.
- 17- Zhou Y; Morais-Cabral JH; Kaufman A; MacKinnon R, (2001). Chemistry of ion coordination and hydration revealed by a K<sup>+</sup> channel-Fab complex at 2.0 Å resolution. *Nature*, **414**: 43-8.
- 18- Spek E J; Bui AH; Lu M; Kallenbach NR, (1998). Surface salt bridges stabilize the GCN4 leucine zipper. *Protein Science*; **7**(11): 2431–2437.
- 19- <http://www.elmhurst.edu/%7Eechm/vchembook/563reactions.html>
- 20- Sundralingam M; Drendel W; Greaser M, (1985). Stabilization of the long central helix of troponin C by intrahelical salt bridges between charged amino acid side chains, *Biochemistry*, **82**: 7944-7947.
- 21- Tanner J; Hecht R; Krause K, (1996). Determinants of enzyme thermostability observed in the molecular structure of *Thermus aquaticus* D-glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase at 25 Ångstroms Resolution. *Biochemistry*, **35**: 2597-609.
- 22- Perutz MF, (1978). Electrostatic effects in proteins. *Science*, **201**: 1185-91.
- 23- Dekker K; Yamagata H; Sakaguchi K; Udaka S, (1991). Xylose (glucose) isomerase gene from the thermophile *Thermus thermophilus*: cloning, sequencing, and comparison with other thermostable xylose isomerases. *Journal of Bacteriology*, **173**: 3078-83.
- 24- McQuarrie DA, *Statistical Mechanics*, Harper Collins Publishers, 197.