

# تأثیر اثرات ترمودینامیکی بر تغییرات انرژی و مقایسه‌ی برهم کنش‌های ساختاری در پروتئین گیرنده‌ی فاکتور رشد عصبی و آنزیم پروتئینی مؤثر در یادگیری

ریحانه صباغ زاده

دکترای بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران

نشانی نویسنده مسئول: سبزوار، دانشگاه حکیم سبزواری، ریحانه صباغ‌زاده

E-mail: reihanehsabb@gmail.com

وصول: ۹۲/۱۱/۲۵، اصلاح: ۹۳/۱/۱۸، پذیرش: ۹۳/۲/۲۵

## چکیده

**زمینه و هدف:** دینامیک مولکولی، روشی برای شبیه‌سازی رفتار ترمودینامیکی مواد در سه فاز جامد، مایع و گاز با استفاده از نیرو، سرعت و مکان ذرات می‌باشد. در بین این عوامل، مهمترین عامل، نیرو است. در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی کلاسیک، نیرو از پتانسیل کلاسیک به‌دست می‌آید. پتانسیل کلاسیکی، تابعی از مکان اتم‌ها یا هسته‌هاست و به موقعیت الکترون‌ها در اتم‌ها وابسته نیست. هدف از این کار، مطالعه و مقایسه‌ی انرژی محاسبه شده برای چند پروتئین مهم بیولوژیکی بوده است.

**مواد و روش‌ها:** شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، روشی مناسب برای مدل‌سازی میکروسکوپی در مقیاس اتمی و مولکولی فراهم می‌کند. محاسبات روی یک کامپیوتر شخصی با برنامه‌ی هایپر کم انجام شد. ژنومتری بدون هیچ تغییری انجام شد و این امکان فراهم گردید که تمام اتم‌ها، پیوندها و زوایای دی‌هدرال به‌طور خود به‌خود تغییر کنند.

**یافته‌ها:** انرژی نهایی ساختمان سه پروتئین در شبیه‌سازی‌های مونت کارلو، دینامیک مولکولی و دینامیک لانگوین انجام شد. بهینه‌کردن ساختار هندسی و برهم‌کنش انرژی‌های محاسبه‌شده با روش‌های مختلف برای چند پروتئین شامل گیرنده‌ی فاکتور رشد عصبی و آنزیم پروتئینی مؤثر در یادگیری مقایسه شد.

**نتیجه‌گیری:** در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی کوانتومی، نیرو از پتانسیل کلاسیکی و معادله‌ی الکترونی شرودینگر محاسبه می‌شود. شبیه‌سازی کامپیوتری با معرفی روش‌های غیرتعادلی در تعیین خواص انتقالی و در نظر گرفتن اثرات مکانیک کوانتومی توسعه‌یافته‌است. انرژی پتانسیل و درجه‌ی حرارت در طی شبیه‌سازی‌ها، تقریباً ثابت هستند که این خود، نشان‌دهنده‌ی پایداری ساختمان این پروتئین‌ها در دماهای ذکر شده می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** شبیه‌سازی مولکولی، فاکتور رشد عصبی، AMBER، OPLS، MM

## مقدمه

است. همچنین به‌عنوان یک مولکول سیگنال عمل می‌کند (۱). فاکتورهای عصبی «نورو تروفین‌ها» نیز نامیده می‌شوند (۲). فاکتور رشد عصبی، می‌تواند نقش مهمی در

فاکتور رشد عصبی یک پروتئین کوچک، اما مهم در رشد، نگهداری و زنده‌ماندن نرون‌های هدف خاصی

تولید توموراز طریق گیرنده‌های تیروزین کیناز خاص انجام‌دهد(۳). مطالعات اخیر، نشان‌دهنده‌ی فاکتور رشد شبه عصبی واسطه‌ای مهم در التهاب و درد مربوط به سلول‌های عصبی است(۴). لذا می‌تواند به‌عنوان یک هدف در بحث داکینگ دارو مطرح باشد.

کولین‌استیل ترانسفراز، آنزیمی است که برای سنتز استیل کولین استفاده می‌شود و یک نشانگر برای نرون‌های کولینرژیک است(۵). فعالیت استیل کولین و آنزیم استیل کولین ترانسفراز در بیماری آلزایمر بررسی و مشخص شده‌است. نقص آنها می‌تواند باعث کاهش حافظه و یادگیری شود (۶). افزایش فعالیت این آنزیم به‌همراه داروهای خاص، باعث بهبود یادگیری در حیوانات شده- است(۷).

فاکتورهای رشد شبه انسولینی به‌طورطبیعی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) موجود است و نقش مهمی در تکثیر و تمایز سلولی در طی رشد و بلوغ مغز دارد. IGF-I یک زنجیره‌ی پلی پپتید، ۷۰ آمینو اسید دارد. وزن مولکولی آن، ۷۶۴۹ دالتون می‌باشد. IGF-I به‌عنوان هورمون آندوکراین در کبد ترشح و در بافت‌های هدف به حالت پاراکراین/ اتوکراین تولید می‌شود(۱۵). هورمون رشد و IGF-I عمل کلیه را تحریک می‌کنند و باعث افزایش جریان خون کلیوی و سرعت فیلتراسیون گلوبرولی می‌شوند (۱۶).

شبیه‌سازی روشی قوی برای بررسی رفتار متغیر با زمان در سیستم‌های دینامیکی پروتئین‌هاست(۱۷).

روش‌های شبیه‌سازی و مدل‌کردن سیستم‌ها، در ابتدا برای تعداد محدودی از ترکیبات آلی به کار می‌رفت، لیکن امروزه برای طیف وسیعی از پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک قابل استفاده‌است. میدان نیروی AMBER در محیط زیستی به‌خوبی شناخته‌شده و صحت و دقت لازم را دارد. این میدان نیرو، مانند سایر میدان‌های نیرویی است که در طراحی پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک به‌کار می‌رود. در این میدان نیرو، به‌عنوان مثال

کربن متصل به یک حلقه‌ی پنج یا شش عضوی یا کربنی که درون یک حلقه‌ی پنج عضوی جداگانه وجود دارد و همچنین اتم کربن در یک حلقه‌ی بنزنی چون دارای محیط‌های متفاوتی هستند، با یکدیگر یکسان نمی‌باشند. در مطالعه و بررسی ساختار هندسی فاز گازی، انرژی آزاد انحلال، فرکانس‌های ارتعاشی و انرژی‌های پیکربندی از این میدان نیرو بهره‌گرفته می‌شود. نحوه‌ی نمایش اتم‌ها در AMBER به شکل یکنواخت بوده و اتم‌های هیدروژن را در داخل همان توزیعی که برای اتم‌های سنگین متصل به آن به‌کار می‌رود، نمایش می‌دهد که این خود، باعث افزایش سرعت محاسبات می‌گردد. در این میدان نیرو، یک جمله‌ی مربوط به پیوند هیدروژنی موجود است که مقدار انرژی پیوند هیدروژنی را که از برهم‌کنش‌های دو قطبی - دو قطبی گرفته می‌شود (مربوط به اتم دهنده و گیرنده) در بر می‌گیرد. از طریق معادله‌ی لناردجونز، می‌توان پیوندهای هیدروژنی را محاسبه نمود(۱۴). طی مطالعات قبلی درباره‌ی آنالیز پارامترهای ترموشیمیایی یوراسیل و مدل هیدراته‌ی آن گزارش‌های متعددی ارائه شده‌است(۵). همچنین با بررسی برخی سیستم‌ها که با روش‌های QM/MM نشان داده، می‌توان جابجایی‌های شیمیایی حاصل از NMR و نتایج QM/MM را تطبیق داده و به نتایج خوبی رسید(۶).

### مواد و روش‌ها

محاسبات روی یک کامپیوتر شخصی با برنامه‌ی هایپرکم انجام شد. نرم‌افزار مدل کردن مولکولی روی سیستم ویندوز XP انجام گرفت. دینامیک مولکولی، دینامیک لانگ‌کین و مونت کارلو هر کدام در میدان‌های نیروی جداگانه مطالعه شد. بهینه‌کردن ساختار هندسی سه پروتئین گیرنده‌ی فاکتور رشد عصبی و آنزیم پروتئینی مؤثر در یادگیری و فاکتور رشد شبه انسولینی انجام شد. ژئومتری بدون هیچ تغییری صورت گرفت و این امکان فراهم شد که تمام اتم‌ها، پیوندها و زوایای دی‌هدرال،

لازم که در محدوده‌ی دمایی ۲۹۵ تا ۳۰۸ درجه کلونین محاسبه شده، دمای ۳۰۰ درجه کلونین در نظر گرفته شده است. متغیرهای طول پیوندها و زوایای دی هدرال و سایر متغیرهای بهینه‌سازی در نمودار مشخص شده است. انرژی پتانسیل و درجه‌ی حرارت در طی شبیه‌سازی‌ها، تقریباً ثابت هستند که این عمل، نشان دهنده‌ی پایداری نسبی ساختمان این پروتئین‌ها در دماهای ذکر شده می‌باشد.

دیفرانسیلی و نسبتاً ساده،  $D(R)$ ، برای توصیف برهم‌کنش بین مجموعه‌ای از اتم‌ها که با مختصات دکارتی  $R$  مشخص شده‌اند، استفاده می‌کند. شبیه‌سازی‌های مونت کارلو برای ارزیابی میانگین خواص ترمودینامیکی یک مولکول یا سیستم مورد استفاده قرار گرفته و در تحقیق ویژگی‌های تعادل و ساختار مایع‌ها و محلول‌ها به کار برده شده است. روش‌های مونت کارلو برای اجرای تحقیقات صورت‌بندی تحت شرایط غیرتعادل به کار می‌روند.

در میان میدان‌های نیرو،  $MM+$  از آن جهت که هم بر روی زوایا و هم بر روی پیوندها عمل می‌کند، منحصر به فرد است. همچنین  $MM^+$  شامل یک عبارت خمش - کشش است که بدان عبارت «یوری - بردلی» گفته می‌شود. عبارت «یوری - بردلی»، شامل برهم‌کنشی است که برای شبیه‌سازی صحیح مولکول‌ها، تعیین‌کننده می‌باشد. به عنوان مثال: زوایای پیوندی برای اتم‌های سنگین در سیکلو بوتان در مقایسه با زاویه‌ی پیوند طبیعی در اوربیتال‌های  $sp^3$  فشرده است و پیوندهای کربن - کربن دارای کارا کتر  $p$  بزرگ‌تر هستند. این خود، باعث ایجاد پیوندی ضعیف‌تر می‌گردد و طول پیوند کربن - کربن را افزایش می‌دهد. یک عبارت «یوری - بردلی» برای این

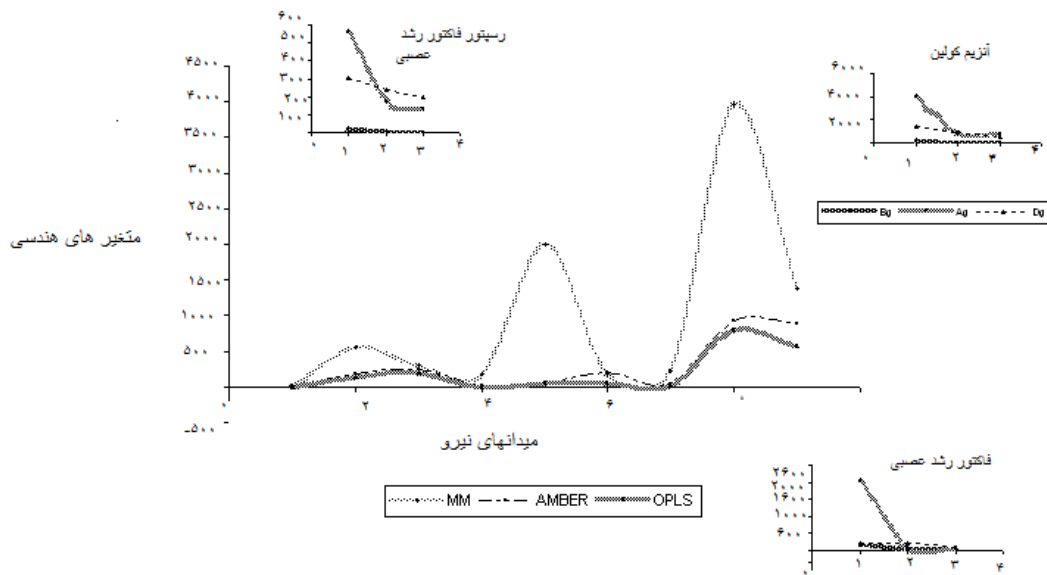
خود به خود تغییر کند. گرادیان الگوریتم مزدوج جهت پیدا کردن بهترین ساختار در بسته‌ی هایپرکم به کار برده شد. ساختمان پروتئین‌ها از بانک اطلاعات پروتئین (PDB) تهیه شد. FEG ۳ کد مربوط به آنزیم کولین استیل ترانسفراز، WWW ۱ کد مربوط به پروتئین فاکتور رشد عصبی و GZR ۱ مربوط به فاکتور رشد شبه انسولینی می‌باشد. ساختمان کریستال پروتئین‌های ورودی برای مطالعه استفاده شد. درحالتاً سیستم‌ها با استفاده از روش‌های مونت کارلو شبیه‌سازی شد. زمان ۱۰۰ ps در نظر گرفته شد. دما در طول مدت ۳۰۰ درجه‌ی کلونین ثابت قرار داده شد. ابتدا با کمک الگوریتم گرادیان، انرژی سیستم به حداقل رسانده شد، سپس شبیه‌سازی MC در سه میدان نیروی AMBER، MM+ و OPLS در ۱۰۰ پیکوثانیه به جریان افتاد. چندین شبیه‌سازی انجام شد که در جدول‌های ضمیمه لیست شده است. شبیه‌سازی در پروتئین‌ها با برنامه‌ی HyperChem 7 انجام گردید. طی این برنامه با تقریب مناسبی، بهینه‌سازی‌ها و برهم‌کنش‌های انرژی‌ها، پیوندها، زاویه‌ها، کششی - خمشی، الکتروستاتیک و واندروالس در فاز گازی و حلال جداگانه انجام شد.

## یافته‌ها

انرژی نهایی ساختمان سه پروتئین در شبیه‌سازی‌های مونت کارلو، دینامیک مولکولی و دینامیک لانگین در دمای ۳۰۰ درجه کلونین در جدول ۱ نشان داده شده است. در انجام محاسبات، در این سه شبیه‌سازی، نیاز به تعیین دمای ثابتی است که ساختار پروتئین‌ها در آن دما پایدارتر است. برای این منظور، پس از انجام محاسبات

جدول ۱: محاسبات انرژی پتانسیل بر حسب کیلوکالری بر مول در پروتئین‌های مختلف در میدان‌های نیروی MM, AMBER, OPLS

انرژی پتانسیل (مونت کارلو)			انرژی پتانسیل (دینامیک مولکولی)			انرژی پتانسیل (دینامیک لانگ وین)			پروتئین
مکانیک مولکولی	امبر	اپپلس	مکانیک مولکولی	امبر	اپپلس	مکانیک مولکولی	امبر	اپپلس	
۱۷۸۲/۰۸	۸۱۱/۵۲۳	۷۹۶/۹۵۲	۱۲۴۶/۲۲	۴۵۶/۱۷۹	۳۶۸/۹۶۵	۱۲۲۱/۶۵	۴۷۹/۱	۳۵۴/۴۲۶	فاکتور رشد عصبی
۲۱۳۳۸/۲	۳۲۷۷/۰۳	۲۸۹۴/۱۳	۲۴۲۴/۰۸	۱۱۲۸۸/۴	۱۱۴۸۳/۸	۲۴۰۹۷/۱	۱۱۲۸۴/۳	۱۱۴۷۷/۸	آنزیم کولین استیل ترانسفراز
۲۷۹۰/۶۷	۵۴۲/۵	۳۵۲/۹۱۶	۳۴۳۷/۳۳	۴۸۴/۸۰۱	۲۷۶/۶۹۵	۳۳۷۳/۳۷	۴۶۹/۷۲۸	۳۲۳/۱۰۵	فاکتور رشد شبه انسولینی



نمودار ۱: متغیرهای طول پیوند (Bg)، زاویه‌ی پیوند (Ag) و زاویه‌ی دی‌هدرال (Dg) از ساختار هندسی بهینه‌شده در میدان‌های نیرو (برای تک تک نمودارهای داخل شکل نیز همین متغیرها نسبت به میدان‌های نیرو به‌طور جداگانه ترسیم‌شده‌است).

جدول ۲: نتایج محاسبات آماری برای سه پروتئین مختلف در میدان‌های نیرو MM, AMBER, OPLS

انحراف معیار	اختلاف میانگین	متغیرهای وابسته	
		پروتئین اصلی	پروتئین‌های مورد مقایسه قرار گرفته
۸۰۳/۲۵۴۹	-۲۱۸۰۸/۷	فاکتور رشد عصبی	آنزیم کولین استیل ترانسفراز *
۸۰۳/۲۵۴۹	-۱۷۸۳/۸۱	آنزیم کولین استیل ترانسفراز	فاکتور رشد شبه انسولینی
۸۰۳/۲۵۴۹	۲۱۸۰۸/۷۱	فاکتور رشد عصبی	فاکتور رشد شبه انسولینی *
۸۰۳/۲۵۴۹	۲۰۰۲۴/۹۱	فاکتور رشد شبه انسولینی	فاکتور رشد عصبی
۸۰۳/۲۵۴۹	۱۷۸۳/۸۰۷	فاکتور رشد شبه انسولینی	آنزیم کولین استیل ترانسفراز
۸۰۳/۲۵۴۹	-۲۰۰۲۴/۰۹	آنزیم کولین استیل ترانسفراز	آنزیم کولین استیل ترانسفراز
۲۱۸۱/۹۵	-۸۰۳۴/۳۱	فاکتور رشد عصبی	فاکتور رشد شبه انسولینی
۲۱۸۱/۹۵	۸۳/۲۵۷۶۷	آنزیم کولین استیل ترانسفراز	فاکتور رشد عصبی
۲۱۸۱/۹۵۱	۸۰۳۴/۳۰۹	آنزیم کولین استیل ترانسفراز	آنزیم کولین استیل ترانسفراز
۲۱۸۱/۹۵۱	۸۱۱۷/۵۶۷	فاکتور رشد شبه انسولینی	فاکتور رشد شبه انسولینی *
۲۱۸۱/۹۵۱	-۸۳/۲۵۷۷	فاکتور رشد شبه انسولینی	فاکتور رشد عصبی
۲۱۸۱/۹۵۱	-۸۱۱۷/۵۷	آنزیم کولین استیل ترانسفراز	آنزیم کولین استیل ترانسفراز
۲۳۴۰/۰۶۹	-۸۱۱۱/۸	فاکتور رشد عصبی	آنزیم کولین استیل ترانسفراز *
۲۳۴۰/۰۶۹	۱۸۹/۲۰۹	آنزیم کولین استیل ترانسفراز	فاکتور رشد شبه انسولینی
۲۳۴۰/۰۶۹	۸۱۱۱/۷۹۶	آنزیم کولین استیل ترانسفراز	فاکتور رشد عصبی *
۲۳۴۰/۰۶۹	۸۳۰۱/۰۰۵	آنزیم کولین استیل ترانسفراز	فاکتور رشد شبه انسولینی
۲۳۴۰/۰۶۹	-۱۸۹/۲۰۹	فاکتور رشد شبه انسولینی	فاکتور رشد شبه انسولینی
۲۳۴۰/۰۶۹	-۸۳۰۱	آنزیم کولین استیل ترانسفراز	آنزیم کولین استیل ترانسفراز

\* معنی دار بودن در حد ۰/۵ است.

تغییرات ساختاری ممکن می‌شود و واکنش‌های منحصر به فرد را که در مولکول‌های فشرده اتفاق افتاده، مشخص می‌سازد.

میدان نیروی OPLS نیز برای انجام محاسبات روی پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. جملات مربوط به انرژی در این میدان، مشابه

میدان نیروی OPLS نیز برای انجام محاسبات روی پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. جملات مربوط به انرژی در این میدان، مشابه

تأثیر دما در شبیه‌سازی‌های مونت کارلو، تعدیل قدرت واکنش میان مولکول‌ها می‌باشد. زیرا دما، تنها از طریق فاکتور بولتزمن  $\exp(-\Delta E/kT)$  وارد شبیه‌سازی می‌شود.  $\Delta E$  اختلاف در انرژی پتانسیل می‌باشد. بنابراین، در دماهای بالاتر، انرژی بالاتر محتمل‌تر است. دمای شبیه‌سازی، میانگین انرژی جنبشی را تعیین می‌کند که این انرژی جنبشی، در میزان انرژی پتانسیل سهم دارد تا میانگین انرژی کل را به دست آورد. محاسبات آماری ANOVA انجام گرفت. نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است. مقدار Pvalue کمتر از ۰/۰۵ نشان می‌دهد. سه روش: MM, AMBER, OPLS متفاوت هستند. مطالعه‌ی انرژی پتانسیل در ۳۰۰ درجه کلوین برای سه پروتئین ثابت کرد که در میدان‌های نیروی MM, AMBER, OPLS آنزیم کولین استیل ترانسفراز اختلاف معناداری نسبت به گیرنده‌ی فاکتور رشد شبه-انسولینی نشان می‌دهد.

### بحث

ما می‌توانیم جریان نسبی درجه‌ی حرارت مولکول را با استفاده از معادله‌ی ذیل محاسبه نماییم. (۱)

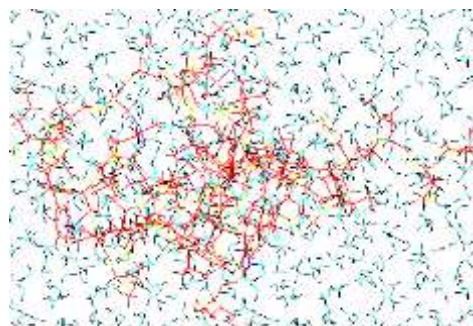
$$Tk(t) = \sum_{i=1}^N m_i v_i^2(t) / K_B N_f$$

که  $K_B$  ثابت بولتزمن و  $N_f$  درجات آزادی است ( $N_f$  برابر  $3N-3$  برای یک سیستمی از  $N$  ذره با اندازه‌ی حرکت کلی ثابت شده است).  $m_i$  وزن اتم برای اتم  $i$  و  $v_i$  سرعت اتم  $i$  می‌باشد.  $T$  بر حسب کلوین می‌باشد.

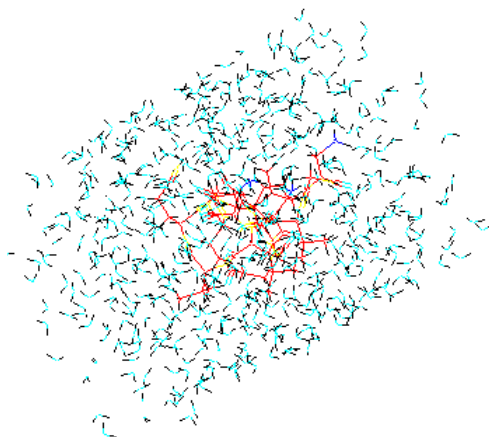
گزارش ما برای چندین درجه حرارت مختلف در اندازه‌ها و توپولوژی‌های متعدد بود. انرژی‌های پتانسیل پروتئین گیرنده‌ی فاکتور رشد عصبی و آنزیم پروتئینی مؤثر در یادگیری و فاکتور رشد شبه انسولینی در درجه حرارت‌های مختلف اندازه‌گیری شد.

همانطور که نمودار نشان می‌دهد، زاویه‌ی پیوند

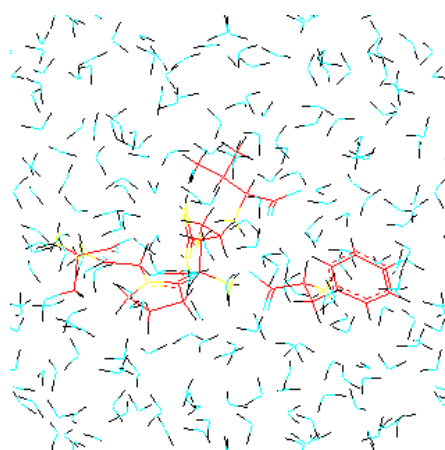
میدان AMBER است. پارامتری کردن برهم‌کنش‌های غیرپیوندی با آنچه در میدان‌های نیروی قبلی بوده متفاوت است و در این میدان از شبیه‌سازی مونت کارلو به دست می‌آید.



الف



ب



ج

شکل ۱: الف) ساختمان پروتئین فاکتور رشد شبه‌انسولینی (ب) جایگاه فعال کولین استیل ترانسفراز و (ج) جایگاه پیوند فاکتور رشد عصبی که در حلال قرار گرفته‌اند

در میدان نیروی MM+, برای گیرنده‌ی رشد عصبی، ۲۹۹/۵۵۵، برای آنزیم کولین استیل ترانسفراز، ۳۹۶۵/۰۸ و برای فاکتور رشد شبه‌انسولینی، ۲۰۰۳/۰۵ درجه می‌باشد. این مقدار برای گیرنده‌ی رشد عصبی به ۱۳۴/۴۷۵، برای آنزیم کولین استیل ترانسفراز به ۸۰۸/۱۰۲ و برای فاکتور رشد شبه‌انسولینی به ۴۷/۷۷۵۳ درجه کاهش یافته است. این کاهش در مقادیر کمیت‌ها برای میدان نیروی AMBER و OPLS هم دیده می‌شود. پس با مقایسه‌ی نمودار متغیرها در گیرنده‌ی رشد عصبی، آنزیم کولین استیل ترانسفراز و فاکتور رشد شبه‌انسولینی مشخص می‌شود که تغییرات طول پیوند، زاویه‌ی پیوند و زاویه‌ی دی هدرال در سه پروتئین مشابه است و این تشابه، در میدان‌های نیرو هم منعکس است. پس با معرفی محیط‌های شیمیایی خاص و تغییر ثابت‌های نیرو (در میدان‌های نیروی متفاوت) پیچش‌ها و زوایای پیوند تغییر می‌کند و براین اساس، می‌توان از هر محیط در موارد خاص بهره برد که با مطالعات انجام‌شده، میدان نیروی AMBER برای پروتئین‌ها مناسب‌تر می‌باشد (با مقایسه‌ی کاهش زاویه پیوند، طول پیوند و زاویه‌ی دی هدرال در میدان نیروی

در میدان نیروی MM+, OPLS و AMBER، نمودار (۱). همچنین در میان متغیرها، تغییرات زاویه‌ی پیوند نسبت به طول پیوند و زاویه‌ی دی هدرال به‌طور مشابه در سه پروتئین گیرنده‌ی رشد عصبی، آنزیم کولین استیل ترانسفراز و فاکتور رشد شبه‌انسولینی بارزتر است.

انرژی‌های پتانسیل برای سه میدان MM<sup>+</sup>، AMBER و OPLS در شبیه‌سازی مونت کارلو به‌ترتیب مقایسه‌شد. بررسی تغییرات انرژی پتانسیل در سه میدان نیرو مشخص نمود که میدان نیروی MM+ از میدان نیروی AMBER و OPLS بهتر می‌باشد.

انرژی پتانسیل (کیلو کالری برمول) در مقابل زمان (پیکو ثانیه) در طی شبیه‌سازی مونت کارلو، مولکولار دینامیک و دینامیک لانگ وین در محدوده‌ی زمانی ۲۹۵ تا ۳۰۸ درجه کلون با استفاده از میدان‌های نیروی AMBER, MM, OPLS در ساختار سه پروتئین نشان‌داد که انرژی پتانسیل و درجه حرارت در سراسر شبیه‌سازی، حداقل انحراف را دارد که این نشان از شرایط پایداری نسبی در طول شبیه‌سازی‌ها است.

## References

1. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, McNamara J, White L (2004). Neuroscience. Sunderland, Mass: Sinauer. pp. 72–173, 600–606. ISBN 0-87893-725-0.
2. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, McNamara J, White L (2004). Neuroscience. Sunderland, Mass: Sinauer. pp. 72–173, 600–606. ISBN 0-87893-725-0
3. Nerve Growth Factor in Cancer Cell Death and Survival Niamh H. Molloy, Danielle E. Read and Adrienne M. Gorman. *Cancers* 2011, 3, 510-530; doi:10.3390/cancers3010510
4. Targeting nerve growth factor in pain: what is the therapeutic potential? Watson JJ, Allen SJ, Dawbarn D. *BioDrugs*. 2008;22(6):349-59. doi: 10.2165/0063030-200822060-00002.
5. Irani, Monajjemi, Honarparvar, Atyabi, Sadeghizadeh, 2011. Investigation of solvent effect and NMR shielding tensors of p53 tumor-suppressor gene in drug design. *International Journal of Nanomedicine*, 213-217.
6. M., Monajjemi, Heshmata, H., Haeria, 2006. QM/MM Model Study on Properties and Structure of Some Antibiotics in Gas Phase: Comparison of Energy and NMR Chemical Shift. *Biochemistry (Moscow)*, 71(1): 113-122.
7. Yasuhiro Kimura, Yoshio Oda, Takeo Deguchi, Maruhiro I-ligashida. Enhanced acetylcholine secretion in neuroblastoma x glioma hybrid NG 108-1 5 cells transfected with rat choline acetyltransferase cDNA. *Federation of European Biochemical Societies*. Volume 314, number 3, 409-412. 1992.
8. Douglas A. Donahue, Edward J. Dougherty, Lee A. Meserve. Influence of a combination of two tetrachlorobiphenyl congeners (PCB 47; PCB 77) on thyroid status, choline acetyltransferase (ChAT) activity, and short- and long-term memory in 30-day-old Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 203 (2004) 99–107.
9. Zhaohui Dong, Ailing Fu. Prevention of age-related memory deficit in transgenic mice by human choline

- acetyltransferase. *European Journal of Pharmacology* 683 (2012) 174–178.
10. W. G. Hoover and W. T. Ashurst, *Theoretical Chemistry, Advances and Perspectives*, edited by H. Eyring and D. Henderson, Academic, New York (1976)
  11. D. M. Ceperley and M. Kalos, "Quantum Many-Body Problems," in *Monte Carlo Methods in Statistical Physics*, Springer-Verlag, Berlin (1986).
  12. Suresh de Silva, Rohini M. de Silva, K.M. Nalin de Silva, Molecular mechanics (MM), molecular dynamics (MD) and semi-empirical study of Co<sub>2</sub>C, Cu<sub>2</sub>C, Ni<sub>2</sub>C and Cd<sub>2</sub>C binding to N-terminal of human serum albumin (HSA). *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 711 (2004) 73–81.
  13. Richard R. Young, Jennifer S. Bielak, Sarah L. Horvitz. Overview of the legal framework applicable to the marker method for the detection of human growth hormone. *Growth Hormone & IGF Research*. 2009;19: 366–8.
  14. Kryachko, E. S., and Ludena, E. V., "Density Functional- Theory of Many Electron Systems", Kluwer, Dordrech, (1981).
  15. 49- Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2002;23:824–54.
  16. John L. Haylor, Iain H. Mckillop, Simon D. Oldroyd and Meguid A. El Nahas. IGF-I inhibitors reduce compensatory hyperfiltration in the isolated rat kidney following unilateral nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15: 87-92 European Renal Association-
  17. Annual, R., 2012. Computational Models of Protein Kinematics and Dynamics: Beyond Simulation. *Annual Review of Analytical Chemistry*, 5: 273-291.

Archive of SID

# Thermodynamic effects on energy changes and to compare to structural interaction in Nerve growth factor receptor protein and an enzyme of affecting learning

Reihaneh Sabbaghzadeh

Department of Biology, Faculty of Science, Hakim Sabzevari University, Iran

Received:14/02/2014, Revised:07/04/2014, Accepted:15/05/2014

## Corresponding Author:

Reihaneh Sabbaghzadeh,  
Hakim Sabzevari University, Iran  
Email: reihanehsabb@gmail.com

## Abstract

**Background:** Molecular dynamics method to simulate the thermodynamic behavior of materials in the solid phase, liquid and gas using the force, velocity and position of particles. Among these factors, the most important factor is power. Classical molecular dynamics simulations, Classical potential energy is obtained. potential classic, is a function of the location and position of electrons in atoms or nuclei of atoms is dependent. purpose of this study compare the energy calculated for a number of biologically important proteins.

**Materials and Methods:** Molecular dynamics simulation provide an appropriate way to microscopic atomic and molecular modeling. The calculations were performed on a personal computer with the program hyperchem. No changes were made and geometry of all atoms, Dihedral angles and bonds were self-change.

**Results:** The final energy of protein structures using Monte-Carlo simulations, molecular dynamics and Langevin dynamics was performed. Optimize the geometry and the interaction energies calculated with different methods, for several proteins, including nerve growth factor receptor and enzyme protein was comparable effective learning.

**Conclusion:** Molecular dynamics simulations of quantum and classical potential energy of the electron Schrödinger equation is calculated. Simulation methods using a set of non-equilibrium transport properties and consider the effects of quantum mechanics are developed. Energy potential and the degree during the heat simulations almost constant that indicates the stability of the temperature structure of these proteins are listed.

**Keywords:** NGF, AMBER, MM+, OPLS, MC.