

بررسی میزان انعطاف‌پذیری بازوی زنجیره‌های پروتئین شوک حرارتی کوچک به عنوان نانوعملگر

در این مقاله رفتار پروتئین چپرون شوک حرارتی کوچک در برابر تغییر دما براساس شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مورد بررسی قرار گرفته است. تغییرات ساختاری این پروتئین در دمای ثابت (۳۱۰) کلوین و متغیر، برای یک و دو زنجیره از پروتئین مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد میزان انعطاف‌پذیری بازو به حدی است که کاهش دما در شبیه‌سازی یک زنجیره سبب بسته شدن بازو و کاهش جابه‌جایی مرکز جرم می‌شود. در شبیه‌سازی دو زنجیره نیز کاهش دما سبب بسته شدن بازوی یکی از زنجیره‌ها و باز شدن بازوی زنجیره دیگر می‌شود. این رفتار متضاد در جابه‌جایی مرکز جرم پروتئین نیز مشاهده می‌گردد. بنابراین بازو مکان مناسبی برای حمل نانو محموله و دما یک پارامتر کنترلی مناسب برای تنظیم میزان جابه‌جایی بازو است.

علی غفاری^۱

استاد

علیرضا خدایاری^۲

استادیار

شیرین موثق^۳

کارشناس ارشد

واژه‌های راهنما: پروتئین چپرون، دما، دینامیک مولکولی، گرومکس، نانوعملگر

۱- مقدمه

فناوری نانو به صورت یک شاخه چند رشته‌ای از علوم فیزیک، شیمی، زیست‌شناسی، مواد، کامپیوتر و مهندسی است. این شاخه از علم، به سرعت در حال توسعه است، اما کاربردی کردن آن به‌کندی صورت می‌گیرد و در مباحثی مانند نانورباتیک، نانومواد و نانوالکترونیک همچنان جای بحث وجود دارد [۱]. نانوربات‌ها به دودسته کلی تقسیم می‌شوند.

دسته اول نانوربات‌ها، نانوربات‌های ماشینی هستند که در حالت ایده‌آل می‌توانند با هم در ارتباط باشند و تشکیل یک ساختار غیرمتمرکز را بدهند. این دسته از نانوربات‌ها کاربردهای فراوانی در پژوهش‌های پزشکی و درمانی دارند. به عنوان نمونه پزشک می‌تواند برقراری ارتباط ربات‌ها را مدیریت و پشتیبانی کند. پیام‌ها به‌صورت سیگنال در محدوده فرکانسی مگاهرتز ارسال می‌شوند. پس از اتمام کار هم این نانوربات‌ها از طریق دفع فضولات انسانی و یا توسط سیستم روبنده می‌توانند از بدن حذف شوند [۲ و ۳].

^۱ استاد، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیر طوسی، تهران ghaffari@kntu.ac.ir

^۲ نویسنده مسئول، استادیار، دانشکده مهندسی مکانیک، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران khodayari@pardisiau.ac.ir

^۳ کارشناس ارشد، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیر طوسی، تهران shmovasagh@mail.kntu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۰/۱۲، تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۱/۱۸

در سال (۱۹۸۶) ایده تزریق این نانوربات‌ها را اریک درکلر به بدن انسان پیشنهاد کرد [۴]. ایده استفاده از این نانوربات‌ها به‌عنوان نانوربات پزشکی توسط رابرت فریتاس برای انتقال به بدن انسان طراحی و شبیه‌سازی شد [۵]. رسیپروسایت‌ها^۱ (سلول مصنوعی قرمز مکانیکی خون) [۷]، میکروبیورس‌ها^۲ (سلول‌های سفید مکانیکی خون) [۸] و کلوتوسایت‌ها^۳ (پلاکت مصنوعی) [۹] توسط رابرت طراحی شدند.

دسته دوم نانوربات‌ها، بیونانوربات‌ها و یا ربات‌های بیومولکولی هستند که در آن‌ها پروتئین و دی‌ان‌آ می‌توانند به‌عنوان موتور، اتصالات مکانیکی، اجزای انتقال دهنده و یا حسگر باشند. طبیعت پروتئین برای انجام یک وظیفه خاص سلولی است، از جابه‌جایی یک توده تا واکنش در برابر کاتالیزگر، اما دی‌ان‌آ به‌عنوان یک حامل اطلاعات معرفی می‌شود [۱۰]. اگر تمام این اجزا به هم متصل شوند یک بیونانوربات با درجه آزادی بالا ایجاد می‌شود. این اجزا بهترین انتخاب برای طراحی بیونانوربات‌ها هستند. علاوه بر این از آنجایی که بیشترین کاربرد آن‌ها در زمینه پزشکی است استفاده از اجزای بیو، آن‌ها را کارآمدتر می‌کند. این ایده از ساختار پیچیده ارگانیزم‌هایی مانند باکتری‌ها و ویروس‌ها که قادر به حرکت، حس و کنترل هستند، گرفته شده است [۱۰]. در زیست‌شناسی مولکولی، مولکول چپرون پروتئینی است که به تاخوردگی، مونتاژ و جداسازی ساختارهای ماکرومولکولی کمک می‌کند. چپرون‌ها زمانی که ماکرومولکول‌ها عملکرد بیولوژیکی نرمال دارند و به‌طور کامل فرآیند تاخوردگی و مونتاژ آن‌ها انجام شده است، نیز حضور دارند. وظیفه اصلی چپرون‌ها در درجه اول کمک به تاخوردگی [۱۱ و ۱۲]، جلوگیری از غیرکاربردی شدن زنجیره پلی‌پپتیدی تازه سنتز شده و جمع‌آوری زیر واحدهای مونتاژ شده است. این پروتئین‌ها، پروتئین‌های شوک حرارتی هستند که پاسخی در برابر دمای بالا، فشار و یا تنش سلول‌ها می‌باشند [۱۳-۱۵]. پروتئین‌های شوک حرارتی به دو دسته پروتئین‌های شوک حرارتی بزرگ و کوچک طبقه‌بندی می‌شوند.

پروتئین‌های شوک حرارتی کوچک با هسته کریستالی و (۸۰) تا (۱۰۰) آمینواسید مشخص می‌شوند. در بافت‌های انسانی پروتئین شوک حرارتی (۲۰) و (۲۷) اعضای اصلی این خانواده را تشکیل می‌دهند [۱۶]. برخلاف پروتئین‌های شوک حرارتی بزرگ عملکرد پروتئین‌های شوک حرارتی کوچک وابسته به آدوزین تری فسفات نیست. این خاصیت برای محافظت از سلول در شرایط استرس‌زا زمانی که آدوزین تری فسفات عامل محدودکننده است، مهم می‌باشد [۱۷].

مطالعات اخیر نشان می‌دهد کریستال‌های آلفا توانایی وصل شدن به (۲۰۰) پروتئین را دارند [۱۸]. غفاری و همکارانش پرفولدین که از خانواده چپرون است، به‌عنوان یک نانوعملگر معرفی کردند و با ایجاد جهش در ساختار پروتئین شرایط لازم برای جابه‌جایی یک نانومحموله را با تغییر در شرایط محیط فراهم کردند [۱۹-۲۱]. در این پژوهش رفتار پروتئین چپرون شوک حرارتی کوچک در برابر تغییر دما مورد بررسی قرار گرفته است. برای این منظور ابتدا رفتار هر زنجیره در دمای ثابت (۳۱۰) کلوین و دمای متغیر از (۳۱۰) تا (۲۷۰) کلوین تحت شبیه‌سازی دینامیک مولکولی قرار گرفته است.

¹ Respirocytes

² Microbivores

³ Clottocytes

⁴ DNA

همچنین جهت بررسی تعامل میان زنجیره‌ها و اثر دما بر آن، رفتار دو زنجیره از پروتئین شوک حرارتی در برابر تغییر دما بررسی شده است. نتایج نشان می‌دهند دما می‌تواند یک پارامتر کنترلی مناسب در تغییر رفتار بازو و مرکز جرم پروتئین باشد.

۲- شبیه‌سازی دینامیک مولکولی پروتئین

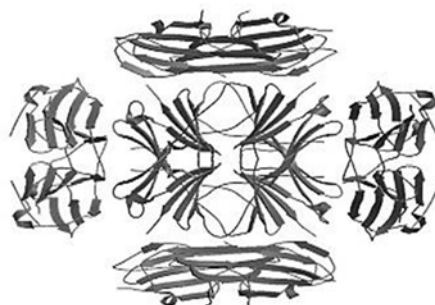
خانواده کریستال آلفا (پروتئین شوک حرارتی کوچک) در همه جای بدن انسان حاضر هستند و نقش مهمی را در حفاظت سلول‌ها، تجمع پروتئین‌های دنا توره و تسهیل تا خوردگی توسط چپرون‌های دیگر ایفا می‌کنند [۲۲ و ۲۳]. پروتئین شوک حرارتی کوچک (۱۶/۹) کیلو دالتونی [۲۳] از (۱۲) زنجیره تشکیل شده است. شماتیک ساختار این پروتئین در شکل (۱) نشان داده شده است. به منظور شبیه‌سازی دینامیک مولکولی از نرم‌افزار گرومکس استفاده شده است. ورودی این نرم‌افزار فایل پی‌دی‌بی^۱ پروتئین مورد نظر است. این فایل آرشیوی از مختصات‌های اتمی و دیگر اطلاعاتی است که پروتئین‌ها و سایر ماکرومولکول‌های بیولوژیکی مهم را توصیف می‌کند و کد آن تحت عنوان 2BYU از بانک داده‌های پروتئینی دریافت شده است. پیش از شروع هر شبیه‌سازی باید درباره انتخاب مدل انرژی برای توصیف برهم‌کنش‌های سیستم تصمیم‌گیری شود. از آن‌جا که شبیه‌سازی دینامیک مولکولی معمولاً برای تعداد زیادی اتم‌ها و با استفاده از تعداد زیادی از مراحل انجام می‌شود، همواره از مدل‌های تجربی برای این منظور استفاده می‌شود. میدان نیرو در انتخاب تابع انرژی پتانسیل بسیار موثر خواهد بود. در این پژوهش میدان نیرو امبر^۲ (۹۹) به دلیل اینکه از تمام ترم‌های انرژی در محاسبه تابع پتانسیل نسبت به میدان‌های دیگر استفاده می‌کند، انتخاب شده است و تابع پتانسیل آن به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$V_{bounded} = \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{angle} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{dihed} K_\phi [1 + \cos(n\phi - \gamma)] \quad (۱)$$

$$V_{nonbounded} = \sum_{i < j} \left\{ \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon R_{ij}} \right\} \quad (۲)$$

$$V_{pol} = -\frac{1}{2} \sum_i \mu_i E_i^0 \quad (۳)$$

$$V_{Total} = V_{bounded} + V_{nonbounded} + V_{pol} \quad (۴)$$



شکل ۱- پروتئین چپرون شوک حرارتی کوچک ARC1 [۲۳]

¹ PDB

² Amber

در این روابط r طول اتصالات از مقدار تعادلی، θ زاویه اتصالات، φ زاویه پیچش، R_{ij} فاصله بین اتم i و j و q_i برابر بار هر جز است که در شکل (۲) نشان داده است. در تابع انرژی پتانسیل (۴) مربوط به میدان نیروی امبر (۹۹) انرژی اتصالات^۱ (۱) شامل کشش اتصالات، زاویه خمش و پیچش اتم‌های متصل، انرژی غیر اتصالات^۲ (۲) اتم‌های غیر متصل که مجموعی از انرژی واندروالس و انرژی الکترواستاتیک است، همچنین انرژی قطبی^۳ (۳) بر اساس E_i^0 و μ_i به صورت تابعی از میدان الکترواستاتیک در نظر گرفته می‌شود [۲۴]. پس از انتخاب مدل انرژی فرآیند شبیه‌سازی آماده می‌شود که خود متشکل از چندین مرحله مجزا است. در مرحله اول باید پیکربندی مناسب برای سیستم انتخاب شود. پس از مرحله به تعادل‌رسانی و پایدار شدن ساختار سیستم نوبت به محاسبه نیروها و انتگرال‌گیری از معادله‌های حرکت می‌شود. شبیه‌ساز دینامیک مولکولی [۲۵] معادلات حرکت نیوتن را برای یک سیستم با N اتم در تعامل با هم، حل می‌کند (رابطه (۵)). نیروها طبق رابطه (۶) نیز مشتقات منفی از یک تابع پتانسیل هستند.

$$m_i \frac{\partial^2 R_i}{\partial t^2} = F_i \quad i = 1, 2, \dots, N \quad (5)$$

$$F_i = - \frac{\partial V}{\partial R_i} \quad (6)$$

در رابطه (۵) و (۶)، R_i برداری است که موقعیت مولکول را نسبت به یک چارچوب کلی مرجع ثابت مشخص می‌کند. m_i ها جرم ذره‌ها هستند که مستقل از موقعیت، سرعت و زمان فرض می‌شوند. معادلات به طور همزمان در گام‌های زمانی کوچک حل می‌شوند. این سیستم برای برخی از زمان‌ها، میزان دما و یا فشار را در مقدار مدنظر ثابت نگه می‌دارد و مختصات به یک فایل خروجی که براساس فواصل زمانی تنظیم شده است، انتقال می‌یابد. مختصات به عنوان یک تابعی از زمان، نشان دهنده مسیر حرکتی از سیستم است. پس از تغییرات اولیه سیستم معمولاً به حالت تعادل می‌رسد. به طور متوسط برای توصیف خواص ماکروسکوپی بیش از یک مسیر از فایل خروجی قابل استخراج است.

با استخراج فایل پی‌دی‌بی پروتئین مورد نظر و ترمیم قسمت‌های حذف شده توسط نرم‌افزار عملکرد محیطی مولکول^۴، ساختار شماتیک یک زنجیره از پروتئین چپرون شوک حرارتی کوچک به صورت شکل (۳) بخش (a) می‌شود. هر زنجیره از این پروتئین از دو قسمت تشکیل شده است. قسمت بدنه به صورت جرم متمرکز است و قسمت شاخک مانند بازو برای یک ربات می‌باشد. مسئله دیگر تحلیل رفتار چند زنجیره از پروتئین در تقابل با هم است. جهت کاهش محاسبات، دو زنجیره از پروتئین به منظور تحلیل رفتار گروهی مورد بررسی قرار می‌گیرند که ساختار شماتیک این دو زنجیره در شکل (۳) بخش (b) نمایش داده شده است.

جهت بررسی عملکرد پروتئین شوک حرارتی کوچک، اولین گام تحلیل ساختاری آن در شرایط محیطی مختلف است. در این بخش به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی به بررسی اثر دمای اطراف پروتئین به عنوان ورودی کنترلی، پرداخته می‌شود و پاسخ سیستم مانند تغییرات پیکربندی و پایداری ساختاری، تحت شرایط کاری بررسی می‌شود.

¹ Bounded

² Nonbounded

³ Polarization

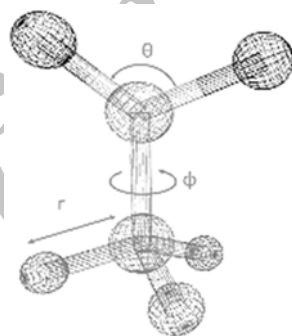
⁴ Molecular operating environment

در شبیه‌سازی دینامیک مولکولی مجموعه‌ای از شرایط اولیه مانند ابعاد جعبه، نوع حلال، انتخاب میدان نیرو و همچنین روش‌های محاسباتی باید انتخاب شوند. در این پژوهش جعبه از نوع مکعبی و فاصله مرکز جرم مدل تا دیواره‌های جعبه یک نانومتر، نوع حلال Spc_216، میدان نیرو امبر، نوع انتگرال‌گیر جهش قورباغه‌ای^۱ و روش بهینه‌سازی گرادیان نزولی است.

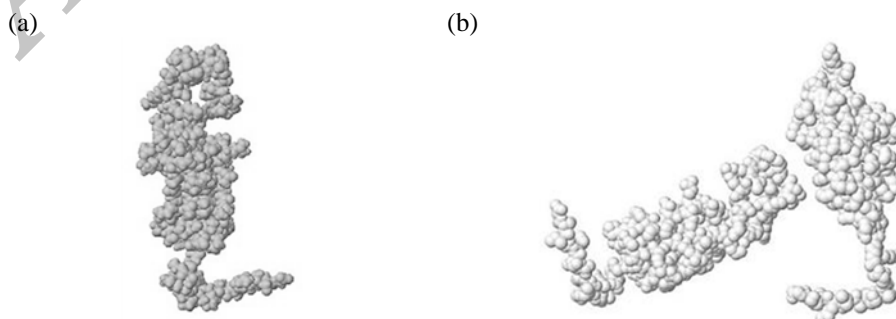
۲-۱- رفتار یک زنجیره از پروتئین

در این قسمت یک زنجیره از پروتئین شوک حرارتی کوچک جهت شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در جعبه شبیه‌سازی قرار داده شده است و تغییر رفتار آن در برابر رنج دمایی مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. شبیه‌سازی برای دمای ثابت (۳۱۰) کلوین و دمای متغیر کاهنده از (۳۱۰) تا (۲۷۰) کلوین انجام شده است که مدت زمان شبیه‌سازی برای دماهای (۳۱۰)، (۳۰۵)، (۳۰۰)، (۲۹۵)، (۲۹۰)، (۲۸۰)، (۲۷۵) و (۲۷۰) برابر (۵۰۰) پیکو ثانیه است. همچنین نتایج آن با تغییر رفتار پروتئین با دمای ثابت ۳۱۰ کلوین که شرایط نرمال بدن است، مقایسه شده است. معیار بررسی تغییرات، میزان جابه‌جایی انتهای شاخک یک زنجیره از پروتئین نسبت به ابتدای آن و همچنین جابه‌جایی مرکز است.

اعمال دمای ثابت (۳۰۰) کلوین به سیستم سبب می‌شود با گذشت زمان در حدود (۳) نانوثانیه جابه‌جایی انتهای شاخک نسبت به ابتدای آن از (۳/۶) نانومتر به (۱/۶) نانومتر، به حداقل مقدار خود برسد به عبارت دیگر شاخک زنجیره نسبت به شرایط نرمال بسته می‌شود (شکل (۴) بخش (a)).



شکل ۲- ترم‌های انرژی در اتم‌ها [۲۴]



شکل ۳- ساختار شماتیک یک زنجیره (a) و دو زنجیره (b) از پروتئین شوک حرارتی

¹ Leap frog

نتایج حاصل از تغییر دما از (۳۱۰) به (۲۷۰) کلوین نیز نشان می‌دهد در زمان (۱/۱) تا (۱/۵) و (۳/۴) نانوثانیه جابه‌جایی بازو به حداقل مقدار خود که در حدود (۱/۶) است، می‌رسد. این زمان‌ها معادل دمای (۳۰۰) تا (۲۸۵) و (۲۷۰) کلوین است که در شکل (۴) بخش (b) نشان داده شده است. با محاسبه پیوند هیدروژنی در نرم افزار گرومکس مشاهده می‌شود تعداد پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های اتمی بازو و مرکز جرم زیاد می‌شود. افزایش پیوند هیدروژنی جمع شدن شاخک نسبت به بدنه را تایید می‌کند. شماره گروه‌های (۱) تا (۱۳۶) مربوط به مرکز جرم و شماره گروه‌های (۱۳۷) تا (۱۴۱) مربوط به شاخک پروتئین چپرون است. با توجه به جدول (۱) مشاهده می‌شود کاهش دما به (۲۷۰) کلوین تنها پیوند هیدروژنی در دمای (۳۱۰) کلوین را به (۶) پیوند هیدروژنی افزایش می‌دهد.

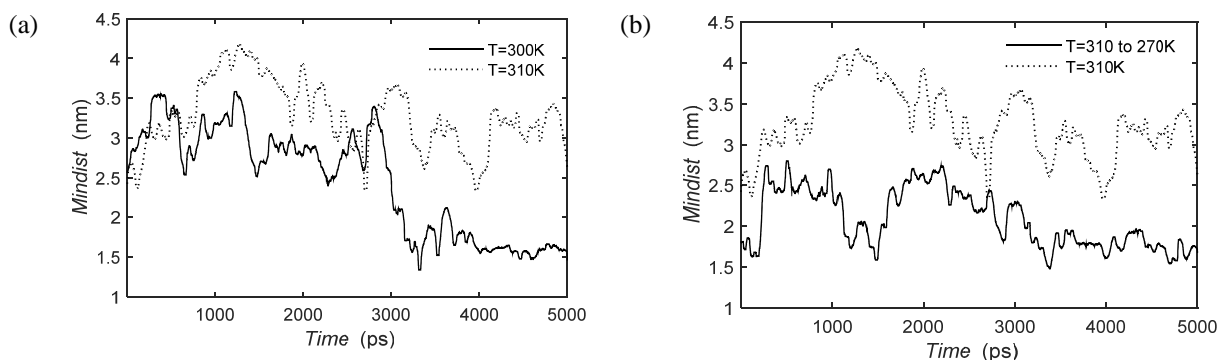
تغییر دما بر رفتار مرکز جرم هر زنجیره از پروتئین چپرون شوک حرارتی کوچک نیز تاثیر می‌گذارد. شکل (۵) بخش (a) نشان می‌دهد کاهش دما به (۳۰۰) کلوین سبب کاهش میزان جابه‌جایی مرکز جرم هر زنجیره پروتئین چپرون نسبت به حالت نرمال آن می‌شود. جابه‌جایی مرکز جرم یک زنجیره در طول تغییر دما از (۳۱۰) کلوین به (۲۷۰) کلوین در شکل (۵) بخش (b) نشان داده شده است. نتایج حاصل از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی نشان می‌دهند یک زنجیره از پروتئین در برابر محرک‌های خارجی به خوبی عکس العمل نشان می‌دهد و سبب تغییر در رفتار شاخک و مرکز جرم آن می‌شود.

۲-۲- رفتار دو زنجیره از پروتئین در تقابل با یکدیگر

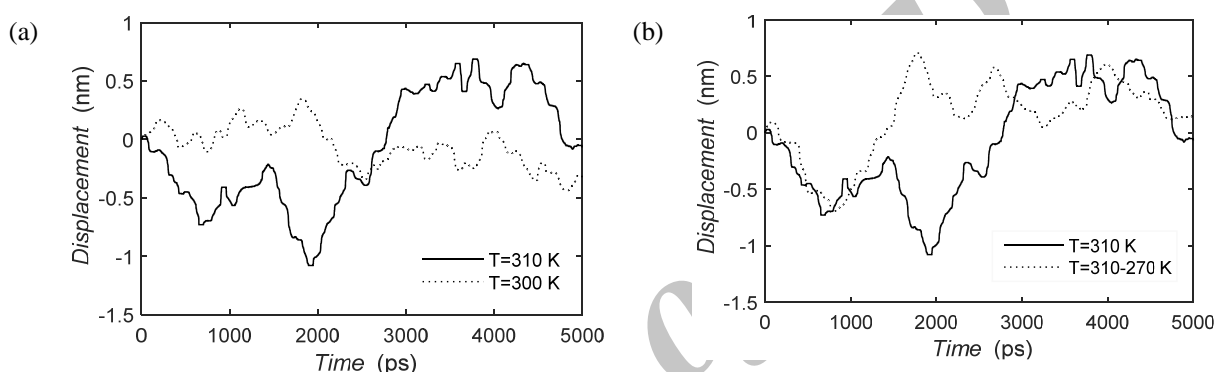
هدف از تحلیل رفتار دو زنجیره از پروتئین شوک حرارتی کوچک نسبت به هم، بررسی نوع ارتباط و تعامل میان زنجیره‌ها است. با توجه به زیاد بودن حجم محاسبات، دو زنجیره از پروتئین به عنوان بخشی از رفتار گروهی در نظر گرفته شده‌اند. برای این منظور تغییر رفتار دو زنجیره از پروتئین در شرایط شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و تحت شرایط محیطی متغیر بررسی شده است.

جدول ۱- پیوند هیدروژنی بین شاخک و بدنه یک زنجیره از پروتئین در شرایط دمایی متفاوت.

اتم	شماره گروه شاخک- بدنه	دما
N- OE1	۱۱۷-۱۳۸	کاهش دما از ۳۱۰ به ۲۷۰ کلوین
N- OE2	۱۱۷-۱۳۸	
N- OE2	۵۰-۱۳۶	
N- OE1	۱۱۴-۱۳۶	
N- OE1	۱۲۰-۱۴۱	
N- OE2	۱۲۰-۱۴۱	
N- OE2	۱۱۴-۱۳۷	دمای ثابت ۳۱۰ کلوین



شکل ۴- نمودار جابه‌جایی شاخک یک زنجیره در دمای ثابت (۳۰۰) کلین (a) و دمای متغیر (۳۱۰) تا (۲۷۰) کلین (b) و مقایسه آن با دمای نرمال بدن انسان (۳۱۰) کلین



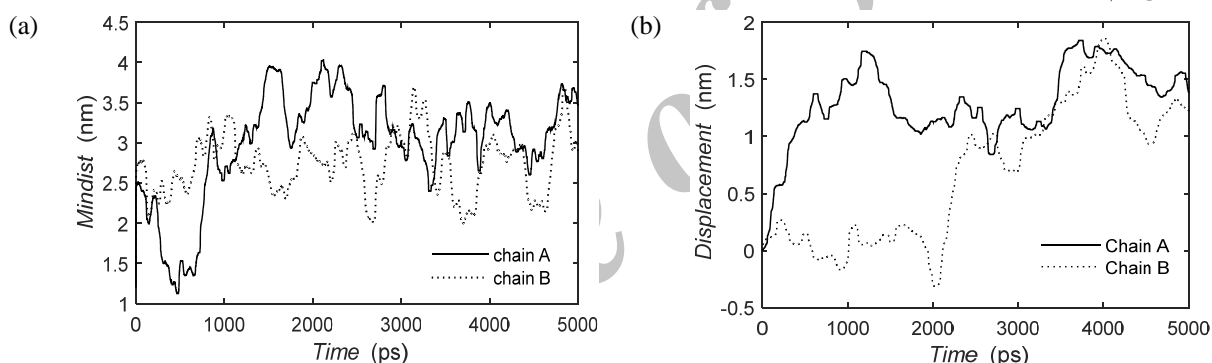
شکل ۵- نمودار جابه‌جایی مرکز جرم یک زنجیره در دمای ثابت (۳۰۰) کلین (a) و دمای متغیر (۳۱۰) تا (۲۷۰) کلین (b) و مقایسه آن با دمای نرمال بدن انسان (۳۱۰) کلین

برای شبیه‌سازی در مرحله اول، دما در شرایط نرمال یعنی دمای (۳۱۰) کلین و محیط، خنثی فرض می‌شود. با بررسی رفتار دو زنجیره از پروتئین چپرون نسبت به هم مشاهده می‌شود که این دو زنجیره از پروتئین با وجود ساختار یکسان و در شرایط یکسان، رفتار متفاوتی دارند. این موضوع به دلیل وجود ترم انرژی غیر اتصالات در تابع انرژی پتانسیل است. میزان تاثیر دو زنجیره برهم براساس فاصله‌ای است که نسبت به یکدیگر دارند. بنابراین دو زنجیره بر رفتار هم اثر می‌گذارند و یک سیستم کوپل شده را می‌سازند. نتایج شبیه‌سازی در دمای (۳۱۰) کلین در شکل (۶) نشان داده شده است. با بررسی رفتار سیستم در دامنه وسیع‌تری از تغییرات، دما از (۳۱۰) به (۲۷۰) کلین کاهش یافته است. هر دو زنجیره با وجود شباهت ساختاری و یکسان بودن شرایط محیطی دارای رفتار متفاوت نسبت به هم هستند. همان‌گونه که در شکل (۷) بخش (a) مشاهده می‌شود کاهش دما از (۳۱۰) به (۲۷۰) کلین بر رفتار هر دو زنجیره اثر می‌گذارد و در سه زمان (۱۰۰۰)، (۱۵۰۰) و (۲۸۰۰) پیکوتانیه جابه‌جایی بازو به حداقل مقدار خود می‌رسد. این موضوع باعث جمع شدن بازوی یکی از زنجیره‌های پروتئینی و در همین زمان‌ها باعث باز شدن بازوی زنجیره دیگر نسبت به حالت نرمال می‌شود. در این زمان‌ها دما برابر (۳۰۰)، (۲۹۵) و (۲۸۰) کلین می‌باشند.

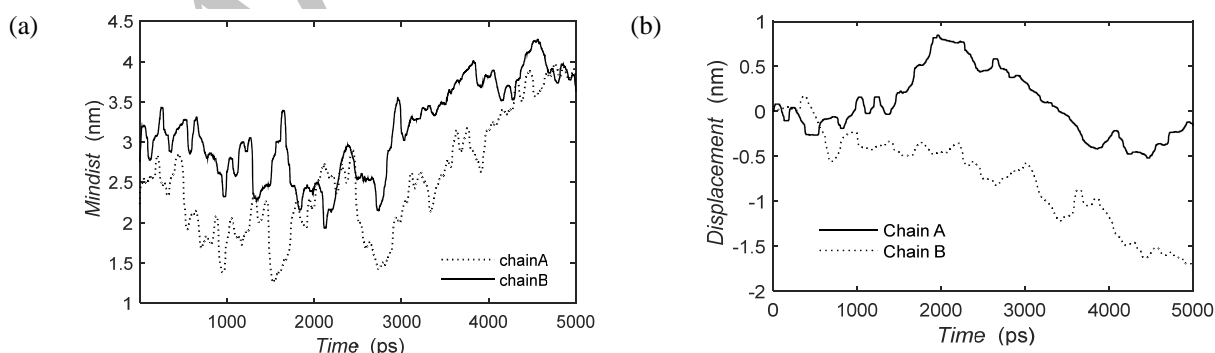
از زمان (۳۰۰۰) پیکو ثانیه به بعد بازوی هر دو زنجیره شروع به باز شدن می‌کنند. دو زنجیره از پروتئین چپرون دارای رفتار متضادی در شرایط خاص هستند به گونه‌ای که در یک دمای خاص بازوی یکی از زنجیره‌ها باز و بازوی زنجیره دیگر بسته می‌شود. همین رفتار متضاد در میزان جابه‌جایی مرکز جرم هر زنجیره نیز دیده می‌شود (شکل (۷) بخش (b)).

۳- اثر تغییر دما بر ساختار پروتئین شوک حرارتی کوچک

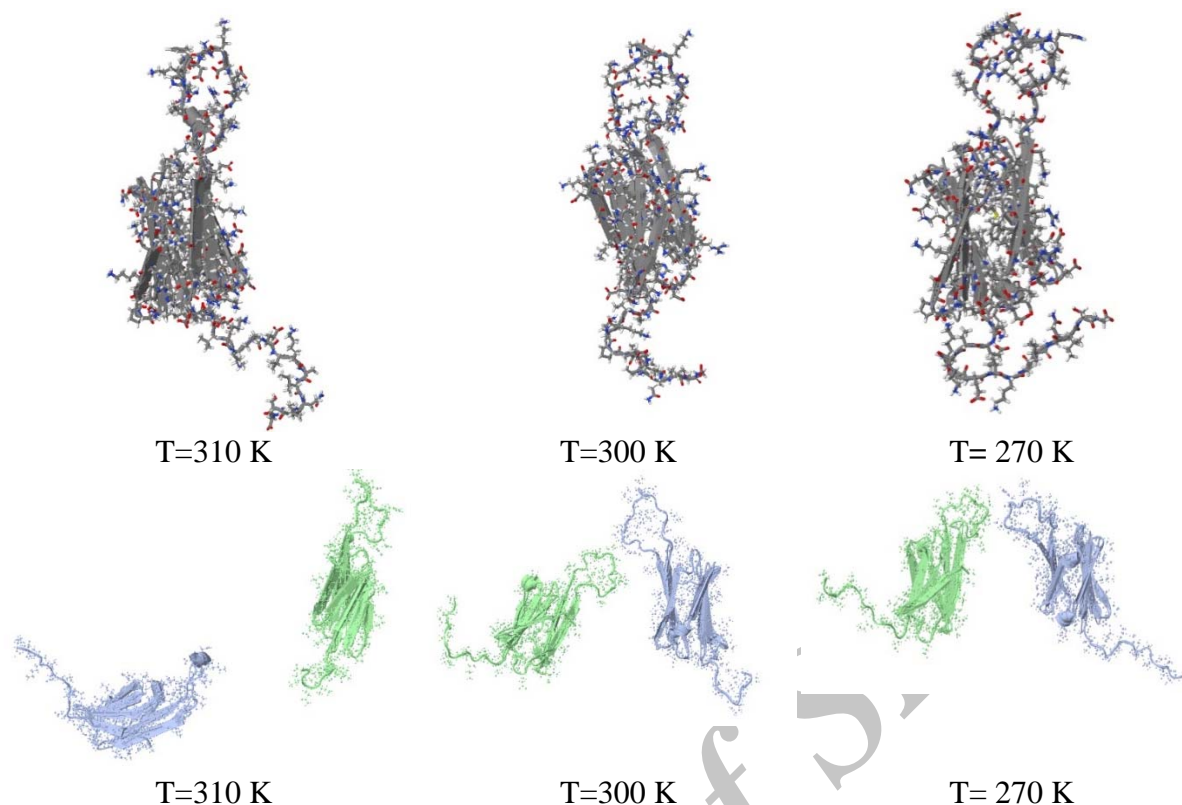
با انتخاب دما به عنوان پارامتر کنترلی می‌توان شرایط لازم جهت بهره‌برداری از زنجیره‌های پروتئین شوک حرارتی کوچک به عنوان ساختار اولیه یک بیونانوبات و یا یک نانوعملگر را فراهم کرد. اما درحین شبیه‌سازی دینامیک مولکولی توجه به حفظ ساختار کلی پروتئین ضروری است. این موضوع در کاربردهای عملی مانند سیستم بیونانوباتیک بسیار اهمیت دارد. برای اثبات این موضوع از یکسری معیارها که میزان پایداری و انحراف از حالت بهینه را نشان می‌دهد استفاده می‌شود. در ادامه به بررسی این عوامل پرداخته می‌شود. ساختار شماتیک یک زنجیره و دو زنجیره از پروتئین به ازای تغییر دما از (۳۱۰) به (۲۷۰) کلوین در شکل (۸) رسم شده است.



شکل ۶- نمودار جابه‌جایی شاخک (a) و جابه‌جایی مرکز جرم دو زنجیره از پروتئین شوک حرارتی کوچک (b) در دمای ثابت (۳۱۰) کلوین



شکل ۷- نمودار جابه‌جایی شاخک (a) و جابه‌جایی مرکز جرم دو زنجیره از پروتئین شوک حرارتی کوچک (b) در دمای متغیر از (۳۱۰) به (۲۷۰) کلوین



شکل ۸- ساختار شماتیک یک و دو زنجیره از پروتئین چپرون در برابر تغییر دما

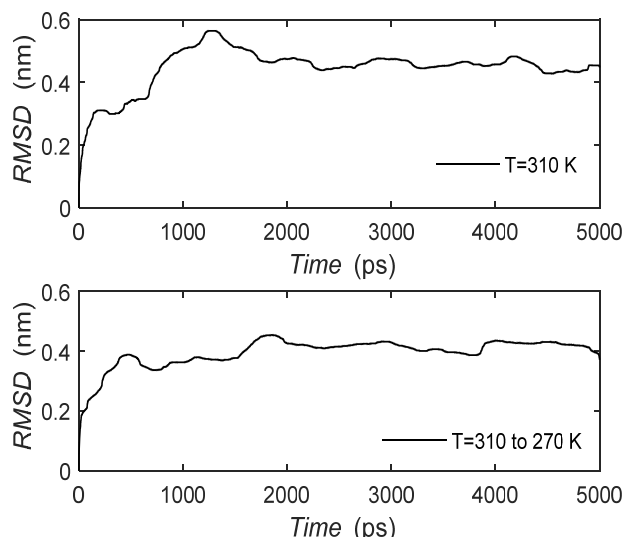
۱-۳- تحلیل پایداری

معیارهای مختلفی برای ارزیابی پایداری سیستم وجود دارد. برای این منظور میزان انحراف از حالت بهینه در شرایط شبیه‌سازی دینامیک مولکولی استفاده خواهد شد که معیار مناسبی برای همگرایی سیستم محسوب می‌شود [۱۹].

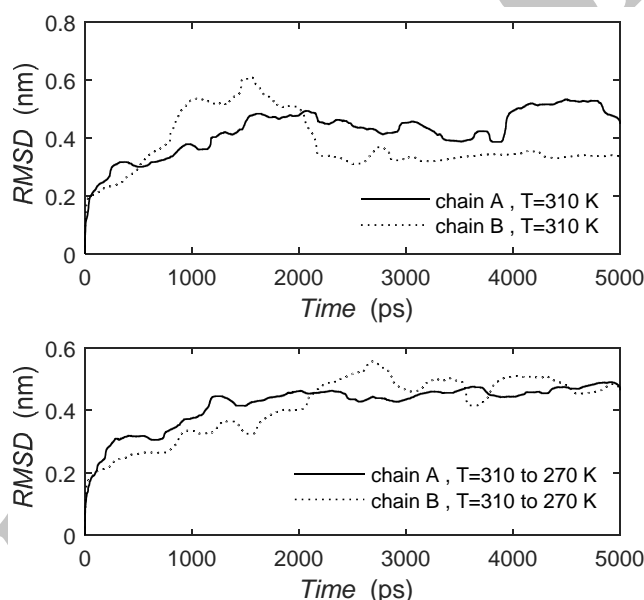
هرچه تغییرات در آن کمتر باشد به معنی پایداری بیشتر و انحراف کمتر از حالت بهینه سیستم است. در شکل (۹) و شکل (۱۰) نمودار میزان انحراف از حالت بهینه برای دو حالت تک زنجیره و دو زنجیره در رنج دمای متفاوت رسم شده است. نتایج نشان می‌دهند در این شرایط برای دو حالت تک زنجیره و دو زنجیره سیستم به حالت پایدار و ماندگار خود می‌رسد.

۲-۳- شعاع ژیراسیون

شعاع ژیراسیون معیاری جهت سنجش توزیع یک جرم حول محور مورد نظر می‌باشد [۲۶]. شعاع ژیراسیون جسمی به جرم m به صورت معادله (۷) تعریف می‌شود. با رسم شعاع ژیراسیون برای شبیه‌سازی دینامیک مولکولی یک زنجیره و دو زنجیره از پروتئین در دماهای مختلف، نحوه تغییر در توزیع جرم هر زنجیره پروتئینی ملاحظه می‌شود.



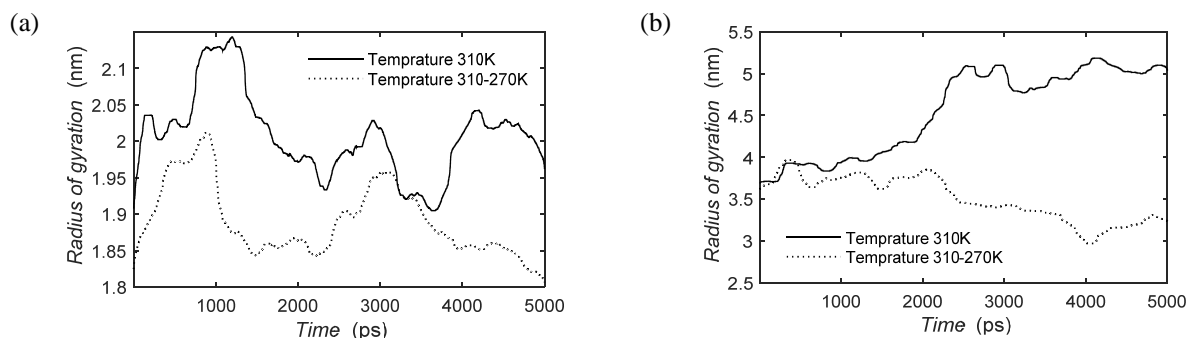
شکل ۹- نمودار میزان انحراف از حالت بهینه برای یک زنجیره از پروتئین شوک حرارتی کوچک در دمای ثابت (۳۱۰) کلون و دمای متغیر از (۳۱۰) به (۲۷۰) کلون



شکل ۱۰- نمودار میزان انحراف از حالت بهینه برای دو زنجیره از پروتئین شوک حرارتی کوچک در دماهای ثابت (۳۰۰) و (۳۱۰) کلون و دمای متغیر از (۳۱۰) به (۲۷۰) کلون

$$R_g = \sqrt{\frac{\sum_i m_i \|r_i\|^2}{\sum_i m_i}} \quad (7)$$

همانطور که در شکل (۱۱) بخش (a) مشاهده می‌شود، شعاع ژیراسیون به ازای کاهش دما کاهش می‌یابد. کاهش دما سبب بسته شدن بازو در حالت تک زنجیره می‌شود بنابراین توزیع جرم آن نیز کاهش می‌یابد که منجر به کاهش شعاع ژیراسیون هم می‌شود. نمودار شعاع ژیراسیون برای حالتی که دو زنجیره از پروتئین تحت شبیه‌سازی دینامیک مولکولی قرار می‌گیرند در شکل (۱۱) بخش (b) نشان داده شده است.



شکل ۱۱- نمودار شعاع ژیراسیون برای یک زنجیره (a) و دو زنجیره (b) از پروتئین شوک حرارتی کوچک در دمای متغیر و مقایسه با دمای ثابت (۳۱۰) کلوین

با توجه به شکل مشاهده می‌شود برای دو زنجیره از پروتئین نیز شعاع ژیراسیون کم شده است. علت این موضوع بسته شدن یکی از بازوها به ازای کاهش دما است بنابراین توزیع جرم سیستم نسبت به حالت نرمال کاهش می‌یابد.

۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش به تحلیل رفتار یک زنجیره و دو زنجیره از پروتئین شوک حرارتی کوچک در برابر تغییر دمای محیط پرداخته شده است و عمده نتایج آن به صورت زیر ارائه می‌شود:

تغییر رفتار یک زنجیره از پروتئین در برابر دما نشان می‌دهد که این زنجیره می‌تواند به عنوان یک نانوعملگر و یا بخشی از یک بیونانوبات باشد که از ورودی‌ها تاثیر می‌گیرد و از خود عکس العمل نشان می‌دهد. در واقع این پروتئین مانند یک سیستم مدار باز است که حسگر و عملگر آن در خود سیستم قرار دارد و تغییر دمای ورودی سبب تغییر در رفتار بازو و مرکز جرم آن می‌شود.

شبیه‌سازی دینامیک مولکولی دو زنجیره نشان می‌دهد که رفتار دو زنجیره بر یکدیگر تاثیر می‌گذارند و مانند یک سیستم کوپل شده به هم عمل می‌کنند. با وجود ساختار یکسان و به ازای ورودی‌های یکسان، دارای رفتار متفاوتی هستند. دما پارامترهای کنترلی برای هر دو حالت تک زنجیره و دو زنجیره جهت ایجاد شرایط مناسب برای گرفتن نانومحموله است.

نتایج نشان می‌دهد که کاهش دما به (۳۰۰) کلوین در هر دو حالت تک زنجیره و دو زنجیره سبب بسته شدن و باز شدن بازوی زنجیره‌ها می‌شود. بنابراین بازو مکان مناسبی برای گرفتن نانو محموله است و دارای انعطاف پذیری بسیار بالا برای گرفتن نانو محموله‌ها با ابعاد متفاوت است.

مراجع

- [1] A Report by the Interagency Working Group on Nano Science, "National Nanotechnology Initiative: Leading to the Next Industrial Revolution", pp. 15-19, Engineering and Technology Committee on Technology, National Science and Technology Council, Washington, D.C, (2000).
- [2] Kharwade, M., Nijhawan, M., and Modani, S., "Nano Robots: A Future Medical Device in Diagnosis and Treatment", Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, Vol. 4, No. 4, pp. 1299-1307, (2013).
- [3] Sujatha, V., Suresh, M., and Mahalaxmi, S., "Nanorobotics - a Futuristic Approach", Indian Journal of Dentistry, Vol. 1, No. 1, pp. 86-90, (2010).
- [4] Drexler, E.K., "Engines of Creation 2.0: The Coming Era of Nanotechnology", 20th Anniversary ed., Oxford University Press, Oxford, (2006).
- [5] Freitas, R.J., "*Nano Medicine, Volume I: Basic Capabilities*", Landes Bioscience, Georgetown, Texas, pp. 1-13, (1999).
- [6] Freitas, R.J., "*Nano Medicine, Volume IIA : Biocompatibility*", Landes Bioscience", Georetown, Texas, pp. 74-78, (2003).
- [7] Freitas, R.J., "Exploratory Design in Medical Nanotechnology: A Mechanical Artificial Red Cell", Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization Biotechnology, Vol. 26, No. 5, pp. 411-430, (1998).
- [8] Freitas, R.J., "Microbivores: Artificial Mechanical Phagocytes using Digest and Discharge Protocol", Journal of Evolution and Technology, Vol. 14, No. 4, pp. 1-52, (2005).
- [9] Freitas, R.J., "Clottocytes: Artificial Mechanical Platelets", Accessed on 11 November (2015); [http:// www.imm.org/publications /reports /rep018/](http://www.imm.org/publications/reports/rep018/).
- [10] Hamdi, M., and Ferreira, A., "Design, Modeling and Characterization of Bio-nanorobotic Systems", Springer Dordrecht Heidelberg London New York, pp. 1-36, (2011).
- [11] Richardson, R.T., Alekseev, O.M., and Grossman, G., "Nuclear Autoantigenic Sperm Protein (NASP), a Linker Histone Chaperone that is Required for Cell Proliferation", Journal of Biological Chemistry, Vol. 281, No. 30, pp. 21526–21534, (2006).
- [12] Alekseev, O.M., Richardson, R.T., Alekseev, O., and O'Rand, M.G., "Analysis of Gene Expression Profiles in HeLa Cells in Response to Overexpression or SiRNA-mediated Depletion of NASP", Reproductive Biology and Endocrinology, Vol. 16, No. 7, pp. 45, (2009).
- [13] Pauwels, K., "Chaperoning Anfinsen: The Steric Foldases", Molecular Microbiology, Vol. 64, No. 4, pp. 917-922, (2007).

- [14] Ellis, R.J., and Van der Vies, S.M., "Molecular Chaperones", *Annual Review of Biochemistry*, Vol. 60, No. 11, pp. 321–347, (1991).
- [15] Van Montfort, R., Slingsby, C., and Vierling, E., "Crystal Structure and Assembly of a Eukaryotic Small Heat Shock Protein", *Nature Structural Biology*, Vol. 59, No. 12, pp. 105–156, (2001).
- [16] Jakob, U., Gaestel, M., Engel, K., and Buchner, J., "Small Heat Shock Proteins are Molecular Chaperones", *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 268, No. 3, pp. 1517–1520, (1993).
- [17] Horwitz, J., "Alpha-crystallin Can Function as a Molecular Chaperone", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 89, No. 21, pp. 10449–10453, (1992).
- [18] Fan, Q., Huang, L. Z., Zhu, X. J., Zhang, K. K., Ye, H. F., Luo, Y., Sun, X. H., Zhou, P., and Lu, Y., "Identification of Proteins that Interact with Alpha A-crystallin using a Human Proteome Microarray", *Molecular Vision*, Vol. 20, No. 9, pp. 117–124, (2014).
- [19] Ghaffari, A., Shokuhfar, A., and Hasanzadeh Ghasemi, R., "Capturing and Releasing a Nano Cargo by Prefoldin Nano Actuator", *Sensors and Actuators, B: Chemical*, Vol. 171-172, No. 1, pp. 1199-1206, (2012).
- [20] Ghaffari, A., Shokuhfar, A., and Hasanzadeh Ghasemi, R., "Design and Simulation of a Novel Bio Nano Actuator by Prefoldin", *10th IEEE Conference on Nanotechnology*, pp. 885-888, (2010).
- [21] Ghaffari, A., Shokuhfar, A., and Hasanzadeh Ghasemi, R., "Prefoldin: A Nano Actuator for Carrying the Various Size Nano Drugs", *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, Vol. 8, No. 10, pp. 2078-2086, (2011).
- [22] Narberhaus, F., "Crystallin-type Heat Shock Proteins: Socializing Minichaperones in the Context of a Multichaperone Network", *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, Vol. 66, No. 1, pp. 64–93, (2002).
- [23] Kennaway, Ch. K., Benesch, J. L. P., Gohlke, U., Wang, L., Robinson, C.V., Orlova, E.V., Saibi, H.R., and Keep, N. H., "Dodecameric Structure of the Small Heat Shock Protein Acr1 from Mycobacterium Tuberculosis", *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 280, No. 39, pp. 33419–33425, (2005).
- [24] Jalili, S., "Computer Simulation (Monte Carlo and Molecular Dynamics)", Tehran: Khajeh Nasir, (2007). (in Persian)
- [25] Foloppe, N., and MacKerell, A.D., "All-atom Empirical Force Field for Nucleic Acids: I. Parameter Optimization Based on Small Molecule and Condensed Phase Macromolecular Target Data", *Journal of Computational Chemistry*. Vol. 21, No. 2, pp. 86–104, (2000).

- [26] Kumar, Ch.V., Kumar, K.M., Swetha, R., and Ramaiah, S., "Protein Aggregation Due to nsSNP Resulting in P56S VABP Protein is Associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis", Journal of Theoretical Biology, Vol. 354, No. 8, pp. 72-80, (2014).

فهرست نمادهای انگلیسی

E:	جمع میدان‌های تولید شده توسط دوقطبی‌های القایی و دائمی
F:	نیرو برحسب نیوتن
i:	شماره اتم
K:	ضریب ثابت
m:	هر ذره برحسب کیلوگرم
q:	بار هر جز برحسب کولن
r:	طول اتصالات از مقدار تعادلی برحسب متر
R:	فاصله بین اتم‌ها برحسب متر
R_g :	شعاع ژیراسیون برحسب متر
t:	زمان برحسب ثانیه
v:	تابع انرژی پتانسیل برحسب ژول

نمادهای یونانی

θ :	زاویه اتصالات برحسب درجه
μ :	میزان قطبی شدن اتم‌ها (ضریب ثابت)
φ :	زاویه پیچش برحسب درجه

Abstract

In this paper, the behavior of small heat shock protein in the effect of temperature changes is studied based on molecular dynamics (MD) simulation. Conformational changes of one and two chains are investigated at constant temperature (310 K) which is defined as normal condition and variable temperatures. Simulation results indicate that by reducing the ambient temperature, one chain of small heat shock protein is able to capture a nanocargo by changing the configuration of the arm. So the arm of each chain is very flexible. However, when two chains are considered, the behaviors of the arms due to an external force are not similar. When an arm is shrunk, the other one is spread. This opposite behavior can be seen in the displacement of central cavity. So the arm is appropriate place to carrying a nano cargo and temperature can be introduced as a control variable for tuning the displacement of arm.

Archive of SID