اعمال میدان‌های الکتریکی برای جلوگیری از تجمع پپتیدهای آمیلوئیدبتا بر روی غشاء سلولی: یک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

نفیسه صالحی نجف‌آبادی[۱,*]، امیرلهراسبی[۲]
۱شیمی فیزیک، دانشگاه اصفهان *na_salehi84@yahoo.com*
۲- استاد ، فیزیک، دانشگاه اصفهان *lohrasebi@phys.ui.ac.ir*

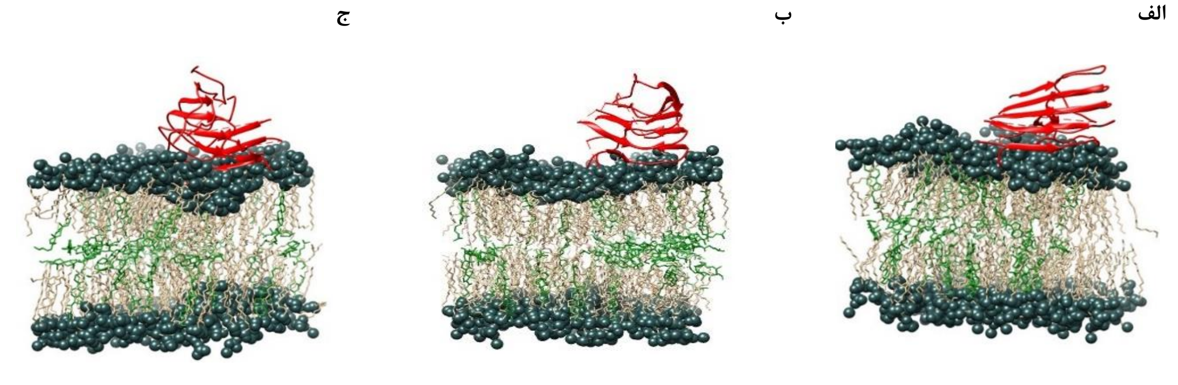
واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، میدان الکتریکی، تجمع آمیلوئید بتا، غشاء سلولی، شبیه سازی

۱- مقدمه

بیماری آلزایمر با تجمع پپتیدهای آمیلوئیدی مختلف بر روی غشای سلول های عصبی همراه است. گرچه مطالعاتی در این زمینه انجام شده‌است(۱و۳) اما اثرات غیر حرارتی میدان های الکتریکی گیگاهرتز در این موضوع هنوز به خوبی شناخته نشده است(۲). از این رو، در این مطالعه، با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکول تأثیر میدان‌های الکتریکی ۱ و ۵ گیگاهرتز بر تجمع پروتئین‌های پپتید آمیلوئید بر روی غشای سلولی بررسی شده است. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد نفوذ پپتید به غشاء با افزایش فرکانس افزایش می‌یابد.

۲- روش

شبیه‌سازی با نرم‌افزار GROMACS v.2018.5 انجام شد. جهت اجرای شبیه‌سازی‌ها برای بررسی اثر شدت میدان الکتریکی و همچنین اثر فرکانس، در میزان تجمع آمیلوئید بتا سامانه‌ای طراحی شد شامل غشاء دو لایه لیپیدی با نام POPC شامل ۱۲۷لیپید، مورد استفاده قرار می‌گیرد. این غشاء از کلسترول غنی شده‌است. حلال و یون نیز به این مجموعه اضافه می‌شود. در نهایت پپتید الیگومرآمیلوئید بتا در یک طرف غشاء، قرار می‌گیرد. به این ترتیب یک سلول واحد جهت انجام مطالعات تشکیل می‌شود. میدان‌های متناوب به کارگرفته شده ۱و ۵ گیگاهرتز، با شدت‌های ۰/۰۲V/nm و۰/۰۷V/nm هستند. مجموعاً سه شبیه‌سازی طراحی شد که شکل‌های نهایی این شبیه‌سازی‌ها پس از زمان ۱۰۰ نانوثانیه در معرض میدان الکتریکی درشکل۱ نشان داده شده‌است.



شکل۱: تجمع الیگومر Aβ روی غشاء پس از ns ۱۰۰ شبیه سازی برای الف: ۰٫۰۲ ولت بر نانومتر، ۱ گیگاهرتز ب: ۰٫۰۷ ولت بر نانومتر، ۱ گیگاهرتز ج: ۰٫۰۲ ولت بر نانومتر، ۵ گیگاهرتز

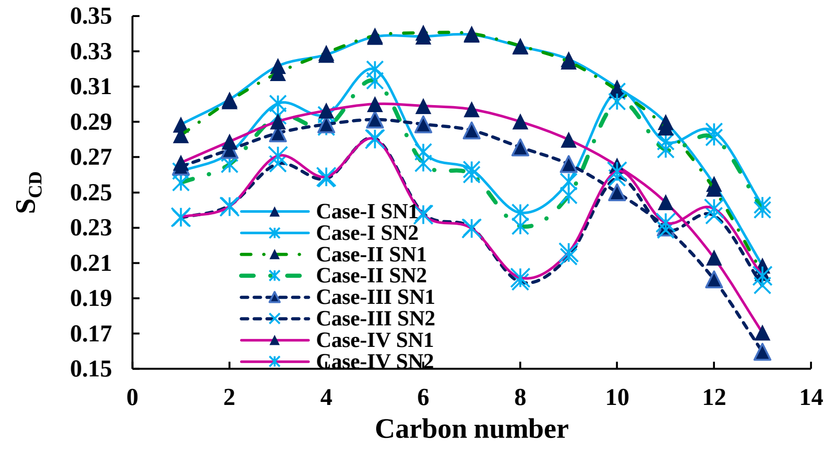
۳- بحث

مجموعاً چهار شبیه‌سازی طراحی شده‌است که در جدول ۱ فهرست آن‌ها مشاهده می‌شود.

جدول ۱: پارامترها و حالت‌های میدان الکتریکی اعمال شده در موارد مختلف

حالت	υ(GHz)	E0 (mv/nm)
Case-I	۰	۰
Case-II	۱	۲۰
Case-III	۱	۷۰
Case-IV	۵	۲۰

مولکول‌های لیپید غشاء دارای دو شاخه هستند که با نام‌های پالمیتویل و اولئویل شناخته می‌شوند. پارامتر نظم برای این دو شاخه با فرمول $S_{CD} = \langle \frac{3}{2}\,(\cos^2\theta) - \frac{1}{2} \rangle$ محاسبه می شود. در این عبارت، زاویه‌ای که مشخص‌کننده میزان انحراف دم لیپید است (θ) در طول شبیه‌سازی اندازه‌گیری می‌شود. برای سهولت کار در نمودارهای پارامتر نظم شکل ۲، شاخه‌ها را با نام‌های SN1 و SN2 معرفی کرده‌ایم.



شکل ۲: پارامتر نظم غشاء (SCD) دو زنجیره هیدروکربنی لیپیدی با نام‌های اختصاری SN1 و SN2 در حضور و عدم حضور میدان‌های الکتریکی.

همانطور که مشاهده می‌شود افزایش در قدرت میدان الکتریکی تا ۷۰ میلی ولت بر نانومتر، مولکول‌های لیپید را از حالت نرمال خارج کرده‌است و افزایش در فرکانس تا ۵GHz باعث شده‌است مولکول‌های غشاء در شاخه پالمیتویل منظم‌تر شوند.

۹- نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج ذکر شده می‌توان گفت میدان الکتریکی با شدت بالاتر می‌تواند در جلوگیری و بهبود بیماری آلزایمر مؤثر باشد اما افزایش فرکانس نتیجه عکس داشته و احتمالاً باعث شدت بیماری می‌شود. حالت بهینه در بین میدان‌های اعمال شده یک گیگاهرتز و میدان ۰/۰۷۷V/nm در زمان صد نانوثانیه می‌باشد. شکل‌های حاصل از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی خواص ساختاری مدل پیش‌بینی شده را تأیید می‌کند.

منابع و مراجع

[1] Kumar, A., & Singh A., & Ekavali.**(2015)** A review on Alzheimer’s disease pathophysiology and its management: an update. Pharmacol. Rep. 67, 195–203.
[2] English, N.J. & Waldron, C.J.**(2015)** Perspectives on external electric fields in molecular simulation: Progress, prospects and challenges, Phys. Chem. Chem. Phys. 17, 12407–12440.
[3] Salehi, N., & Lohrasebi, A., & Rezaeisaadaat, AM., & Bordbar, A.K. **(2022)** The influences of cholesterol and AC0107 inhibitor molecules on the Amyloid-beta fibrils aggregation in cell membranes: Molecular modeling approach, Eur. Phys. J. Plus. 137, 460