

مدل سازی و مطالعه دینامیک مولکولی برای جلوگیری از انباشتگی پروتئین آمیلوئیدبتا به کمک مهارکننده در بیماری آلزایمر

مehشید نیازی، سیفاله جلیلی، آتنا پاکزادیان

۱ و * - نویسنده مسئول: کارشناسی ارشد، شیمی فیزیک، شیمی فیزیک، شیمی و خواجه نصیرالدین طوسی، رایانامه

(mahiniyazi2000@email.kntu.ac.ir)

۲- استاد تمام، شیمی فیزیک، شیمی فیزیک، شیمی و خواجه نصیرالدین طوسی، رایانامه (sjalili@kntu.ac.ir)

۳- پسادکتری، شیمی فیزیک، شیمی فیزیک، شیمی و خواجه نصیرالدین طوسی،

رایانامه (a.pakzadiyan@email.kntu.ac.ir)

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، پروتئین آمیلوئیدبتا، شبیه سازی دینامیک مولکولی، مهارکننده، دارو

۱- مقدمه

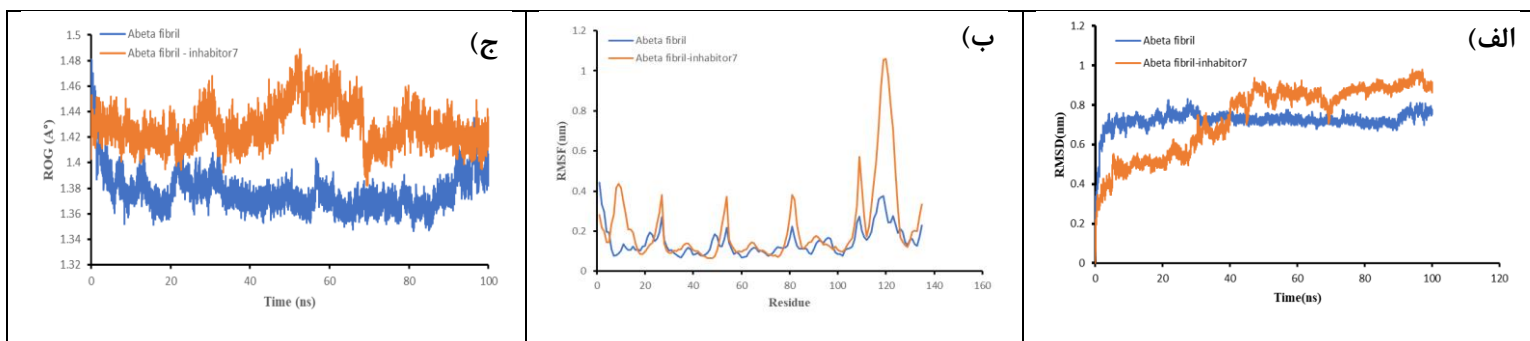
بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی پیش رونده است که با تشکیل تجمعات پروتئینی نامحلول و همچنین ازدست دادن سیناپس ها، مرگ انتخابی نورون ها، ازدست دادن انتقال دهنده های عصبی و التهاب عصبی همراه است. علی رغم تلاش های فراوان جامعه علمی، علت دقیق این بیماری و مکانیسم های دقیق منجر به این تغییرات هنوز کشف نشده و همچنین درمان قطعی برای آن وجود ندارد و اکثر داروهای موجود فقط علائم را به طور موقت کاهش می دهند [۱]. بر اساس فرضیه آبشار آمیلوئید که به طور گسترده پذیرفته شده است، تا شدن و تجمع نادرست پپتیدهای آمیلوئید علت اصلی بیماری آلزایمر است که پلاک های تشکیل شده از آن در بافت مغز بیماران مبتلا به این بیماری یافت می شود. در بیماری آلزایمر پاکسازی پروتئین آمیلوئیدبتا کاهش می یابد و در نهایت با تجمع خود منجر به تجمع فیبریل های سمی می شود که به عنوان پلاک های پیری نیز شناخته می شوند. یکی از راه های رایج طراحی داروهای مؤثر در درمان آلزایمر، استفاده از مولکول های کوچک آلی به عنوان مهارکننده برای مهار تجمع آمیلوئیدبتا است [۲]. در مطالعات گذشته، طراحی ترکیبات جدید مبتنی بر تیوفن با اعمال تغییرات ساختاری هدفمند در بخش های مختلف مولکول اصلی انجام شد تا تعادلی بهینه میان بازدارندگی تجمع آمیلوئیدبتا و پروتئین تاو و همچنین توانایی عبور از سد خونی - مغزی ایجاد شود [۳]. در این مطالعه، هدف ما بررسی مکانیسم برهمکنش یک مهارکننده مبتنی بر تیوفن است که در مطالعات آزمایشگاهی اثرات بازدارندگی مؤثری در برابر فیبریل های پروتئین آمیلوئیدبتا به عنوان یکی از عوامل کلیدی در ایجاد بیماری آلزایمر، نشان داده است که می تواند به توسعه درمان های مؤثرتر برای بیماری آلزایمر کمک کند.

۲- روش

فرایند داکینگ مولکولی ساختار پروتئین و مهارکننده به کمک نرم افزار اتوداک وینا نسخه ۱.۱.۲ و تمامی شبیه سازی های دینامیک مولکولی با استفاده از نرم افزار گرومکس نسخه ۲۰۲۲.۱ صورت گرفت. شبیه سازی برهمکنش ساختار اولیه پروتئین و مهارکننده انتخابی در یک جعبه مکعبی شبیه سازی با ابعاد ۷ نانومتر انجام شد. برای همه سیستم ها از میدان نیروی Charmm36m و برای حلال آب از مدل TIP3P استفاده شد. برای مدل سازی برهمکنش های برد بلند، از روش PME استفاده شد و شرایط مرزی متناوب در تمام جهات رعایت گردید. تمام شبیه سازی ها در این پژوهش در ۱۰۰ نانوثانیه انجام شده است.

۳- بحث

برای به دست آوردن ساختار اولیه، با جستجو در بانک اطلاعاتی پروتئین، کد پروتئینی 2BEG برای ساختار فیبریل آمیلوئیدبتا و از میان ترکیبات آلی مبتنی بر تیوفن، ترکیب ۷ به عنوان مهارکننده انتخاب شد [۴]. مطابق شکل ۱ قسمت الف، تغییرات RMSD برای پروتئین آمیلوئیدبتای تنها و کمپلکس حاصل از اتصال پروتئین و مهارکننده ۷ مورد بررسی قرار گرفت. همان طور که مشاهده می شود، با افزایش زمان، نمودار مربوط به پروتئین به حالت پایداری رسیده و تغییرات قابل توجهی در آن دیده نمی شود که نشان دهنده پایداری ساختاری پروتئین در طول شبیه سازی است. با این حال، مقدار RMSD در نمودار مربوط به کمپلکس پروتئین و مهارکننده ۷ افزایش یافته و نوسانات قابل توجهی دارد که این نشان دهنده این است که با افزوده شدن مهارکننده به پروتئین، ناپایداری ساختاری در سیستم ایجاد شده است. این ناپایداری می تواند به دلیل تغییرات ساختاری ایجاد شده در محل اتصال پروتئین با مهارکننده باشد. علاوه بر این، مطابق شکل ۱ قسمت ب، مقادیر RMSF برای هر رزیدو برای تعیین پایداری سیستم محاسبه شد. بخش هایی با مقادیر RMSF بالا پویاتر و با پایداری کمتر در نظر گرفته می شوند. فیبریل آمیلوئیدبتای متصل به مهارکننده در مقایسه با آمیلوئیدبتای غیر متصل در طی شبیه سازی، پویاتر و دارای مقادیر RMSF بالاتری بود که نشان دهنده ناپایداری آن در مقابل ساختار فیبریل غیرمتصل است. مقادیر شعاع ژیراسیون (RoG) برای ارزیابی انباشتگی ساختارها ارزیابی شد. یک پروتئین تا شده پایدار در طول زمان شبیه سازی یک RoG ثابت را حفظ می کند. شکل ۱ قسمت ج مقادیر RoG ساختار فیبریل تنها و ساختار فیبریل متصل به مهارکننده را نشان می دهد. افزایش قابل توجه در این پارامتر برای فیبریل های متصل به مهارکننده نشان دهنده آن است که یک ناپایداری ساختاری و رفع انباشتگی ساختار فیبریل با اتصال مهارکننده ایجاد شده است.



شکل ۱ - الف) نمودار تغییرات RMSD (ب) نمودار تغییرات RMSF (ج) نمودار تغییرات شعاع ژیراسیون (RoG)

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش، نتایج شبیه سازی دینامیک مولکولی به عنوان تأییدی بر داده های تجربی مورد استفاده قرار گرفتند. با توجه به نتایج شبیه سازی ها اتصال مهارکننده به ساختار فیبریل آمیلوئیدبتا باعث کاهش پایداری سیستم می شود. نتایج ما علاوه بر اینکه نشان دهنده اتصال موفقیت آمیز لیگاند به پروتئین هستند، بلکه بر توانایی لیگاند در بی ثبات کردن فیبریل های از پیش تشکیل شده آمیلوئیدبتا و رفع انباشتگی آن ها به عنوان یک عامل مهم و بالقوه در ایجاد بیماری آلزایمر نیز تأکید دارند.

۵- منابع و مراجع

- [1] Malafaia, D., Albuquerque, H. M., & Silva, A. M. (2021). Amyloid- β and tau aggregation dual-inhibitors: A synthetic and structure-activity relationship focused review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 214, 113209.
- [2] Agrawal, N., & Skelton, A. A. (2019). Structure and function of Alzheimer's amyloid β proteins from monomer to fibrils: a mini review. *The protein journal*, 38, 425-434.
- [3] Job, N., Thimmakondur, V. S., & Thirumorthy, K. (2023). In silico drug design and analysis of dual amyloid-beta and tau protein-aggregation inhibitors for Alzheimer's disease treatment. *Molecules*, 28(3), 1388.
- [4] Fuse, S., Matsumura, K., Fujita, Y., Sugimoto, H., & Takahashi, T. (2014). Development of dual targeting inhibitors against aggregations of amyloid- β and tau protein. *European journal of medicinal chemistry*, 85, 228-234.