

بررسی نقش کانال پروتئینی hvdac<sup>1</sup> در انتخاب پذیری پلاسما در سلول‌های سرطانیمهسا رضایی<sup>1\*</sup>، مریم قاسمی طریبی<sup>2</sup> و محمد قربانعلیلو<sup>3</sup><sup>1</sup> دانشکده فیزیک، دانشگاه شهید بهشتی mahs.rezaei@mail.sbu.ac.ir<sup>2</sup> دانشکده فیزیک، دانشگاه صنعتی شریف qasemi.maryam.mamh@gmail.com<sup>3</sup> دانشکده فیزیک، دانشگاه شهید بهشتی m\_alilu@sbu.ac.ir

\*آدرس رایانامه نویسنده مسئول: mahs.rezaei@mail.sbu.ac.ir

کلید واژه: پروفایل انرژی آزاد، دینامیک مولکولی، گونه‌های فعال اکسیژن

چکیده

یکی از کاربردهای پزشکی پلاسمای سرد اتمسفری درمان سرطان است. اثرات درمانی، مربوط به حضور گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن در پلاسما است. آزمایش‌ها در حال حاضر نشان می‌دهند که پلاسما می‌تواند به صورت انتخابی سلول‌های سرطانی را از بین ببرد و سلول‌های سالم کمتر آسیب می‌بینند، اما هنوز مکانیزم انتخاب پذیری پلاسما ناشناخته باقی مانده است. با استفاده از شبیه‌سازی‌های کامپیوتری، سعی کردیم مکانیزم انتخاب پذیری را بر پایه‌ی کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ (hvdac<sup>1</sup>) روشن سازیم. این کانال‌های پروتئینی بر روی غشای سلولی قرار دارند که سایر گونه‌های فعال اکسیژن را به قسمت داخلی سلول انتقال می‌دهند. به طور خاص، ما شبیه‌سازی دینامیک مولکولی را برای بررسی عبور H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> از کانال hvdac<sup>1</sup> روی غشای DOPC انجام دادیم. انرژی آزاد عبور H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> از کانال پروتئینی hvdac<sup>1</sup> کمتر از انرژی آزاد عبور H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> از غشای بدون کانال است. این موضوع نشان می‌دهد که انتقال به داخل سلول از طریق کانال hvdac<sup>1</sup> راحت‌تر صورت می‌گیرد. با توجه به فراوانی این کانال در سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم، پلاسما سلول‌های سرطانی را بیشتر تحت تاثیر قرار می‌دهد. این مطالعه، بینش بهتری را در نقش hvdac<sup>1</sup> در انتخاب پذیری پلاسمای سرد برای درمان سرطان ارائه می‌دهد.

Investigation of plasma selectivity in cancer cells through hvdac<sup>1</sup> protein channelMahsa Rezaei<sup>1,\*</sup>, Maryam Ghasemitarei<sup>2</sup> and Mohammad Ghorbanalilu<sup>3</sup><sup>1</sup> Department of physics, Shahid Beheshti University, mahs.rezaei@mail.sbu.ac.ir<sup>2</sup> Department of physics, Sharif University of Technology, qasemi.maryam.mamh@gmail.com<sup>3</sup> Department of physics, Shahid Beheshti University, m\_alilu@sbu.ac.ir

\*corresponding e-mail: mahs.rezaei@mail.sbu.ac.ir

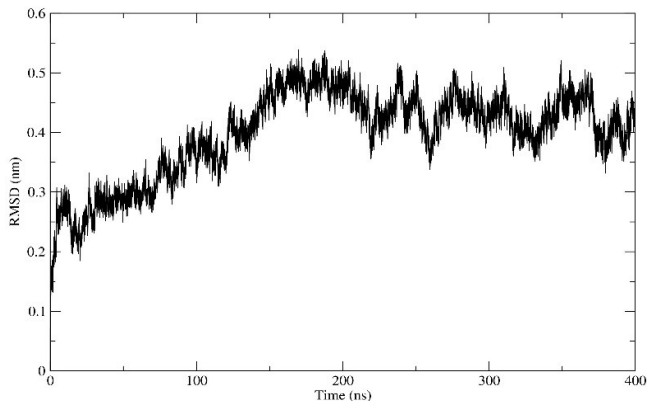
**Abstract**

One promising new medical application of cold atmospheric plasma (CAP) is cancer treatment. The therapeutic effects of CAPs are related to reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS) present in plasma. Experiments are currently showing that CAP can selectively kill cancer cells and less damage to healthy cells, but underlying mechanisms remain unclear. Using computer simulations, we try to shed light on the mechanism of selectivity, based on Voltage-dependent anion channels (VDACs). These protein channels are located on the cell membrane that carries H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and other active oxygen species to the inner part of the cell. Specifically, we perform molecular dynamics simulations for the permeation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> through hvdac<sup>1</sup> (one of the members of the VDAC family) on the dioleoylphosphatidylcholine (DOPC) phospholipid bilayer (PLB). The free energy barrier of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> across hvdac<sup>1</sup> is lower than for the DOPC PLB. This indicates that the delivery of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> into the cell interior more easily through the hvdac<sup>1</sup> channel. Due to the abundance of this channel in cancer cells compared to healthy cells,

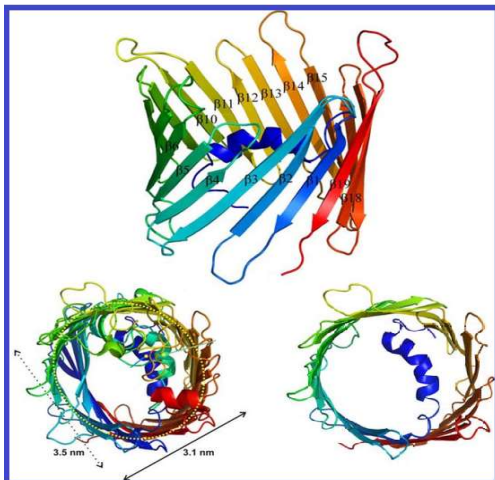
plasma is more likely to affect cancer cells. This study gives a better insight into the role of VDACs in the selectivity of CAPs for treating cancer cells.

**Keywords:** free energy profile, molecular dynamics, reactive oxygen species

### مقدمه



شکل ۲. محاسبه RMSD که پایداری سیستم را تایید می‌کند، ساختار تقریباً از زمان ۲۰۰ نانوثانیه به حالت پایدار درآمده است.



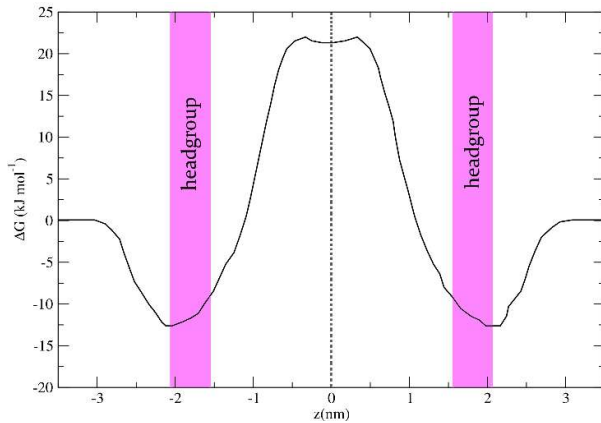
شکل ۱. ساختار h-vdac1 از نمای بالا و رو به رو

پلاسمای سرد اتمسفری برای درمان سرطان بسیار قابل توجه است. پلاسما به صورت انتخابی سلول‌های سرطانی را از بین می‌برد و به سلول‌های سالم آسیب خیلی کمی می‌رساند. درک مکانیزم انتخاب‌پذیری پلاسما سرد یک چالش مهم در درمان سرطان است. این انتخاب‌پذیری مربوط به سطح بالای گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن در سلول‌های سرطان در مقایسه با سلول‌های سالم است. شبیه‌سازی‌های اخیر توضیحات گوناگونی را برای انتخاب‌پذیری پلاسما در درمان سرطان ارائه داده‌اند. در یک بررسی جدید، ما عبور یکی از گونه‌های فعال اکسیژن ( $H_2O_2$ ) را از غشای فسفولیپیدی DOPC همراه با کانال پروتئینی hvdac1 بررسی کردیم. بدین منظور ما از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی استفاده کردیم. به طور خاص، ما انرژی آزاد عبور  $H_2O_2$  از غشای ذکر شده را محاسبه کردیم. این شبیه‌سازی بینش جدیدی در درک انتخاب‌پذیری سلول‌های سرطانی، از طریق کانال پروتئینی ارائه می‌دهد.

### روش محاسباتی

ما شبیه‌سازی دینامیک مولکولی را برای بررسی نفوذپذیری  $H_2O_2$  به داخل غشای فسفولیپیدی DOPC و کانال پروتئینی hvdac1 توسط نرم‌افزار GROMACS-۲۰۱۸ انجام دادیم. ساختار سه بعدی کانال از قبل بدست آمده است [۱] (شکل ۱). برای ساخت غشای اولیه از سرور CHARMM-GUI [۲] استفاده کردیم. پارامترهای مربوط به مولکول  $H_2O_2$  از سایت SWISSPARAM [۳] استخراج شده است. در ابتدا ساختار غشا به همراه کانال به مدت ۴۰۰ نانوثانیه به تعادل رسیده است (شکل ۲).

## محاسبه‌ی پروفایل انرژی آزاد

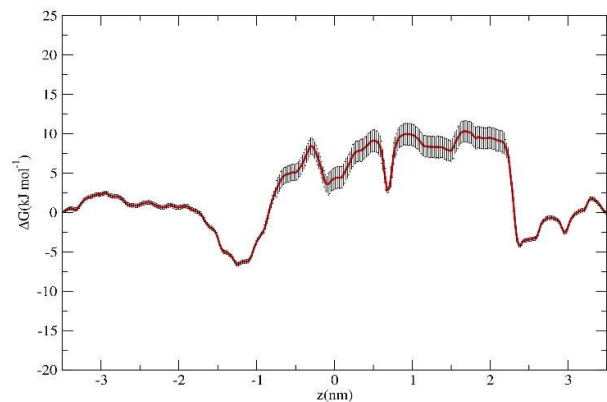


شکل ۴. پروفایل انرژی آزاد عبور  $H_2O_2$  از غشای DOPC بدون کانال.

### نتیجه‌گیری

شکل ۳ و ۴ میانگین پروفایل انرژی آزاد عبور  $H_2O_2$  از غشای DOPC و کانال hvdac۱ را نشان می‌دهد. همان‌طور که از نمودارها پیداست، انرژی آزاد عبور  $H_2O_2$  از کانال تقریباً چهار برابر کمتر از عبور  $H_2O_2$  از غشای فسفولیپیدی است. این موضوع نشان می‌دهد که پروتیین‌های غشایی hvdac۱ در مقابل لایه‌های فسفولیپیدی مسیر مطلوب‌تری برای نفوذ  $H_2O_2$  داخل سلول هستند. از این رو شبیه‌سازی انجام شده، بینشی در مورد مکانیزم‌های نفوذ  $H_2O_2$  (یکی از گونه‌های ROS) به داخل سیتوپلاسم ارائه می‌دهند. این موضوع ممکن است مشاهدات تجربی مصرف سریع‌تر  $H_2O_2$  خارج سلولی توسط سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم را توضیح دهد؛ که به دلیل فراوانی بالای hvdac۱ در سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم است [۵]. بنابراین بررسی انجام شده تایید می‌کند که مکانیزم برای انتخاب‌پذیری سلول‌های سرطانی توسط CAP می‌تواند بر اساس فراوانی کانال hvdac۱ در غشای سلولی آنها توضیح داده شود. این نکته هم قابل ذکر است که ماهیت نفوذ گونه‌های ROS به داخل غشای سلول و کانال hvdac۱ هنوز مشخص نیست. این موضوع می‌تواند در آینده مورد مطالعه قرار گیرد.

محاسبه‌ی انرژی آزاد عبور  $H_2O_2$  از کانال پروتیینی hvdac۱ توسط نمونه‌گیری چتری انجام شده است. داده‌های مربوط به غشای بدون کانال از مقاله‌ی [۴] استخراج شده است. (شکل ۳ و ۴). برای پروفایل انرژی آزاد، تعدادی از پنجره‌های نمونه‌گیری در طول محور z استخراج شده است. این ساختارها با فاصله‌ی ۰.۲ از یکدیگر فاصله دارند. نیروی هارمونیک  $1000 \text{ KJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$  در جهت محور z به مولکول  $H_2O_2$  اعمال شده و در جهات x و y حرکت مولکول محدود شده است. روی هر کدام از ساختارهای انتخابی شبیه‌سازی به صورت مستقل و به مدت ۲۰ نانوثانیه انجام شده است. با توجه به اینکه ۳۳ ساختار نمونه‌گیری شدند، ۳۳ بار شبیه‌سازی چتری و در مجموع ۶۶۰ نانوثانیه شبیه‌سازی برای محاسبه‌ی انرژی آزاد انجام شد.



شکل ۳. پروفایل انرژی آزاد عبور  $H_2O_2$  از کانال hvdac۱.

### مرجع ها

[۱] Bayrhuber, Monika, Meins, Thomas, Habeck, Michael, Becker, Stefan, Giller, Karin, Villinger, Saskia, Vonrhein, Clemens, Griesinger, Christian, Zweckstetter, Markus, and Zeth, Kornelius. Structure of the human voltage-dependent anion channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, ۱۰۵(۴۰):۱۵۳۷۰-۱۵۳۷۵, ۲۰۰۸.

[۲] Wu, Emilia L, Cheng, Xi, Jo, Sunhwan, Rui, Huan, Song, Kevin C, Dávila-Contreras, Eder M, Qi, Yifei, Lee, Jumin, Monje-Galvan, Viviana, Venable, Richard M, et al. Charmm-gui membrane builder toward realistic biological membrane simulations. *Journal of computational chemistry*, ۳۵(۲۷):۱۹۹۷-۲۰۰۴, ۲۰۱۴.

[۳] Zoete, Vincent, Cuendet, Michel A, Grosdidier, Aurélien, and Michielin, Olivier. Swissparam: a fast force field generation tool for small organic molecules. *Journal of computational chemistry*, ۳۲(۱۱):۲۳۵۹-۲۳۶۸, ۲۰۱۱.

[۴] Razzokov, Jamoliddin, Yusupov, Maksudbek, Cordeiro, Rodrigo M, and Bogaerts, Annemie. Atomic scale understanding of the permeation of plasma species across native and oxidized membranes. *Journal of Physics D: Applied Physics*, ۵۱(۳۶):۳۶۵۲۰۳, ۲۰۱۸.

[۵] Shoshan-Barmatz, Varda, Krelin, Yakov, Shteinfer-Kuzmine, Anna, and Arif, Tasleem. Voltage dependent anion channel  $\gamma$  as an emerging drug target for novel anti-cancer therapeutics. *Frontiers in oncology*, ۷:۱۵۴, ۲۰۱۷.