



## بررسی پایداری برخی کمپلکسهای فلزی گلو تامات به روش شبیه سازی مونت کارلو

سپیده کتابی\*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شرق (قیامدشت)، تهران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۰/۴/۲۵، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۰/۵/۳، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۰/۵/۱۶

### چکیده

در این تحقیق انرژی آزاد تشکیل کمپلکسهای گلو تامات- کلسیم، گلو تامات- لیتیم، گلو تامات- سدیم، گلو تامات- پتاسیم با استفاده از شبیه سازی مونت کارلو و روش اختلال انرژی آزاد محاسبه شده‌اند. بر اساس محاسبات انجام شده، گلو تامات- کلسیم بیشترین و گلو تامات- پتاسیم کمترین انرژی آزاد تشکیل را دارند. بنابراین گلو تامات - کلسیم پایدارترین گونه در محلول است و در کانالهای پروتئینی یون کلسیم نسبت به بقیه یونها ارجحیت دارد.

واژه‌های کلیدی: شبیه سازی مونت کارلو، انرژی آزاد، تشکیل کمپلکس، گلو تامات، یون فلزی.

### ۱. مقدمه

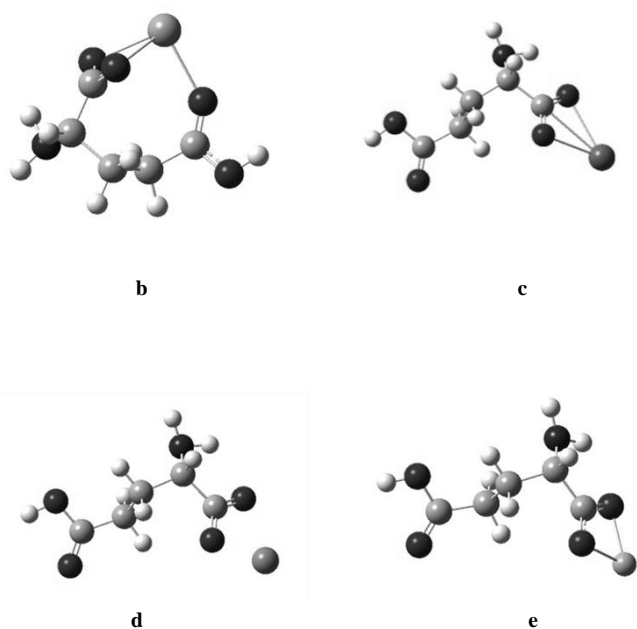
یونها در این کانالها بوده است. کانالها معمولا کاتیونها را از آنیونها تشخیص می دهند. برخی از کانالها یونهای سدیم را انتخاب می کنند در حالی که یونهای پتاسیم را رد می کنند. هنگامی که محیط اطراف آب باشد، مکانیسم انتخاب پذیری شناخته شده نیست [۳]. بسیاری از کانالهای یونی انتخاب پذیری بالایی نسبت به یکی از یونها دارند و در بسیاری از موارد علت این مسئله هنوز مشخص نیست. عموماً پذیرفته شده است که توزیع بار در کانالهای یونی پروتئینی منجر به انتخاب پذیری آنها نسبت به کاتیونها و آنیونها می شود. موردی که کمتر روی آن بحث شده است این است که

گلو تامات یکی از شناخته شده ترین اجزای کانالهای عصبی است. در واقع گلو تامات بخش فعال در کانال کلسیم است. یونهای فلزی نیز در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی حضور دارند [۱]. شرکت یونهای فلزی یا به صورت مستقیم در واکنشهای اکسایش و کاهش است و یا به صورت غیر مستقیم در کانالهای یونی است. کانالهای پتاسیم و کلسیم نقش مهمی در فرآیندهای عصبی ایفا می کنند [۲]. در گذشته تحقیقات زیادی در مورد چگونگی کانالهای بیولوژیکی صورت گرفته است و یکی از سوالاتی که همواره دانشمندان به دنبال آن بوده اند، جزئیات عملکرد هدایت

\* عهده دار مکاتبات: سپیده کتابی

نشانی: تهران-جاده خاوران-شهرک قیامدشت-خیابان شهید باهنر-دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق(قیامدشت)

تلفن: ۰۲۱۳۳۵۸۴۹۱۱ پست الکترونیکی: E-Mail: sketabi@qdiau.ac.ir



شکل ۱- ساختار بهینه شده گلو تامات و کمپلکسهای فلزی آن.  
 (a) گلو تامات (b) گلو تامات - Ca (c) گلو تامات - K (d) گلو تامات - Na  
 (e) گلو تامات - Li.

## ۲-۲. بخش مکانیک مولکولی

مهمترین بخش یک شبیه سازی کامپیوتری، انتخاب تابع پتانسیل مناسب است. انرژی پتانسیل کل یک سیستم شیمیایی مجموع انرژی پتانسیل داخلی،  $E_{\text{internal}}$ ، و انرژی پتانسیل خارجی،  $E_{\text{external}}$ ، است.

$$E_{\text{total}} = E_{\text{internal}} + E_{\text{external}} \quad (1)$$

انرژی های برهمکنش بین هسته ها را با استفاده از تقریب جفتی (pair wise) پتانسیل محاسبه می کنیم. مدل پتانسیل مورد استفاده برای حلال (آب) مدل TIP3 [۱۵-۱۶]، و برای حل شده (گلو تامات و کمپلکسهایش) مدل OPLS [۱۷] است. تابع پتانسیل برای هر دو مدل مجموع جمله های لنارد جونز و کولنی متمرکز بر روی هسته هاست:

$$E_{ij}^{AB} = q_i q_j e^2 / r_{ij} + A_{ij} / r_{ij}^{12} - C_{ij} / r_{ij}^6 \quad (2)$$

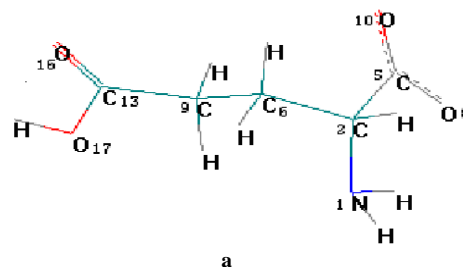
پارامترهای TIP در جدول ۱ و پارامترهای لنارد جونز برای اسیدهای آمینه [۲۲-۱۸] و یونهای فلزی [۲۳] در جدول ۲ و ۳ آورده شده اند.

چگونه بین یونهای همنام با میزان بار متفاوت انتخاب پذیری انجام می شود. به عنوان مثال چرا یک کانال، یونهای دو ظرفیتی را به تک ظرفیتی ترجیح می دهد. مثلا کانال کلسیم هنگامی که هیچ یون دو ظرفیتی نباشد یونهای تک ظرفیتی را هدایت می کند، ولی در صورت وجود یونهای دو ظرفیتی فقط آنها را هدایت می کند [۴]. تحقیقات نشان داده که انتخاب پذیری یونهای تک ظرفیتی و دو ظرفیتی مستقیما ناشی از برهم کنشهای الکترواستاتیکی با بارهای جزئی در دیواره کانالهاست [۵-۸]. برخی دیگر از دانشمندان علاوه بر برهمکنشهای الکترو استاتیکی، اندازه یون را نیز در انتخاب پذیری دخیل دانسته اند [۹-۱۰]. با این حال Corry و همکارانش خواص الکترواستاتیکی را برای توجیه انتخاب پذیری کانالها کافی دانسته اند [۱۱]. متاسفانه در اکثر این تحقیقات جزئیات برهمکنش کانالها و یونهای عبور کننده تعیین نشده است. هدف ما در این تحقیق پاسخ به این سؤال مهم در مورد طبیعت برهمکنش بین گلو تامات (بخش فعال کانالهای یونی) و یونهای فلزی به روشهای محاسباتی است. نتایج شبیه سازی مونت کارلوی ترکیبات گلو تامات با یونهای فلزی را مورد بحث قرار می دهیم و از آنجا انرژی آزاد تشکیل آنها مورد محاسبه قرار می گیرد.

## ۲. روش محاسبات

### ۲-۱. بخش مکانیک کوانتومی

ابتدا ساختار هندسی گلو تامات و کمپلکسهای فلزی آن با  $\text{Li}^+$ ،  $\text{K}^+$ ،  $\text{Na}^+$ ،  $\text{Ca}^{2+}$  به روش محاسبه آغازین بهینه شده اند. محاسبات مکانیک کوانتومی این ترکیبات با استفاده از نرم افزار گوسین ۲۰۰۳ [۱۲] و روش B3LYP/6-31G\* [۱۳-۱۴] در فاز گازی انجام شده است. مقادیر بارهای جزئی اتمها که در مرحله بعد به کار می رود، از محاسبات مکانیک کوانتومی به دست آمده اند. ساختارهای بهینه شده در شکل ۱ نشان داده شده اند.



جمله ها در تابع انرژی پتانسیل بصورت زیر تغییر می کنند:

$$q_i(\lambda) = \lambda q_i(B) + (1 - \lambda) q_i(A) \quad (5)$$

$$q_i(\lambda) = \lambda \varepsilon(B) + (1 - \lambda) \varepsilon(A) \quad (6)$$

$$\sigma(\lambda) = \lambda \sigma(B) + (1 - \lambda) \sigma(A) \quad (7)$$

نهایتا انرژی آزاد واکنش تشکیل کمپلکس گلو تامات با یونهای فلزی در محلول با استفاده از رابطه زیر به دست می آید:

$$\Delta G_T = \Delta G_{sol}(L \rightarrow 0) + \Delta G_{sol}(M \rightarrow 0) - \Delta G_{sol}(ML \rightarrow 0) \quad (8)$$

که در این رابطه  $\Delta G_{sol}(ML \rightarrow 0)$  و  $\Delta G_{sol}(L \rightarrow 0)$ ,  $\Delta G_{sol}(M \rightarrow 0)$  به ترتیب انرژی آزاد انحلال یون فلزی، گلو تامات و کمپلکس گلو تامات با یون فلزی است.

به منظور شبیه سازی مولکولی این ترکیبات در آب، ساختارهای بهینه شده در داخل مکعبی از حلال با اندازه  $22 \times 22 \times 22 \text{ \AA}$  در مجموعه کانونی (T, V, N) قرار می گیرد. به این ترتیب که در پیکربندی آب مایع حفره ای ایجاد می شود و هر یک از مولکولهای حل شده در آن قرار می گیرند. مولکولهای حلال به طریقی خارج می شوند که حجم و شکل حفره تقریبا برابر با حجم و شکل ماده حل شونده باشد. سپس مراحل متروپولیس مونت کارلو به اجرا گذاشته شده است. در تمامی مراحل شرایط مرزی، قطع پتانسیل (cut off) کروی به اندازه نصف بعد جعبه و نمونه برداری متروپولیس [۲۵] به کار رفته است. پس از تولید  $10^6$  پیکر بندی نهایتا سیستم به تعادل می رسد و بهینه می گردد. میزان جابجا یی ها و چرخش ها طوری تعیین شده است که حدوداً ۵۰٪ پیکر بندی ها (تقریبا  $5 \times 10^5$ ) پذیرفته شود.

### ۳. نتایج و بحث

همانطور که گفته شد، در این تحقیق کمپلکسهای گلو تامات بایونهای فلزی لیتیم، سدیم، پتاسیم و کلسیم مورد مطالعه قرار گرفته اند. یک مولکول از گلو تامات، کمپلکسهای آن و یونهای فلزی در مکعبی از مولکولهای آب قرار گرفتند و میانگین انرژی با استفاده از شبیه سازی مونت کارلو محاسبه شده است. یک روش شبیه سازی مقدار زیادی اطلاعات تولید می کند که این اطلاعات بایستی

جدول ۱- پارامترهای TIP3 برای آب.

Site	q	$10^{-3}A^2$	$C^2$
		kcal $\text{\AA}^{12}/\text{mol}$	kcal $\text{\AA}^6/\text{mol}$
O	-۰/۸۳۴	۵۸۲	۵۹۵
H	۰/۴۱۷	۰	۰

جدول ۲- پارامترهای OPLS برای آمینو اسیدها.

atom	$\varepsilon, \text{kcal/mol}$	$\sigma, \text{\AA}$
O (C=O)	۰/۲۱۰	۲/۹۶۰
C (C=O)	۰/۱۰۵	۳/۷۵۰
N	۰/۱۷۰	۳/۲۵۰
Other C	۰/۰۶۰	۳/۵۰۰
H on N	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
H on C	۰/۰۳۰	۲/۵۰۰

جدول ۳- پارامترهای لنارد جونز برای یونهای فلزی.

یون فلزی	$\varepsilon, \text{kcal/mol}$	$\sigma, \text{\AA}$
Li	۰/۰۱۸۳	۲/۱۲۶۴
Na	۰/۰۰۲۸	۳/۳۳۰۴
K	۰/۰۰۰۳	۴/۹۳۴۶
Ca	۰/۴۴۹۷	۲/۴۱۲۰

تفاوت انرژی آزاد بین دو حالت ۱ و ۲ از یک سیستم با استفاده از مکانیک آماری کلاسیکی به صورت معادله زیر با روش اختلال انرژی آزاد (FEP) به دست می آید [۲۴]:

$$\Delta G = G_B - G_A = -RT \ln \langle \exp - (E_B - E_A) / RT \rangle \quad (3)$$

$E_B - E_A$  تفاوت انرژی درونی بین دو حالت ۱ و ۲ سیستم است و  $\langle \rangle$  نشان دهنده میانگین مجموعه ای است.

در عمل یک پارامتر ( $\lambda$ ) تعریف می شود که با استفاده از آن انرژی آزاد سیستم در یک سری از حالتها نزدیک به هم محاسبه می شود. در این صورت خواهیم داشت:

$$\Delta G = \sum_{i=1}^n - RT \ln \langle \exp - [E\lambda(i+1) - E\lambda(i)] / RT \rangle_{\lambda_i} \quad (4)$$

همانطور که نتایج نشان می دهند انرژی آزاد تشکیل کمپلکس یون کلسیم با گلوتامات بیشتر از بقیه فلزات است. افزایش در نسبت  $Z/r$  منجر به کاهش پایداری کمپلکسها و در نتیجه کاهش انرژی آزاد تشکیل کمپلکس می شود.

حال می توان بحث کرد که چگونه کانالهای پروتئینی بین یونهای متفاوت انتخاب می کنند. کانال کلسیم هنگامی که هیچ یون دو ظرفیتی در محیط نباشد، یونهای تک ظرفیتی را انتخاب می کند. ولی با وجود یونهای دو ظرفیتی آنها را زودتر عبور می دهد [۱۱]. باز شدن و بسته شدن کانالها به قدرت اتصالات لیگاندها در محیط بستگی دارد. در واقع این انتخاب را می توان بر اساس انرژی آزاد تشکیل یونهای فلزی با کانال توضیح داد. همان طور که در جدول ۵ دیده می شود قدر مطلق انرژی آزاد تشکیل کمپلکس کلسیم با گلوتامات از بقیه کمپلکسها بیشتر است و بنابراین پایداریترین ترکیب است. پس یون کلسیم قویترین یون برای واکنش با کانالها بوده و پس از آن یون لیتیم پایداریترین کمپلکس را با گلوتامات می سازد. بنابراین می توان نتیجه گرفت که انتخاب پذیری بین یونها مستقیماً از برهمکنش بارهای جزئی در دیواره کانال ناشی می شود.

#### ۴. نتیجه گیری

در این تحقیق به منظور توجیه انتخاب پذیری کانالهای پروتئینی، انرژی آزاد تشکیل کمپلکسهای گلوتامات با برخی یونهای فلزی یک و دو ظرفیتی مورد محاسبه قرار گرفتند. نتایج نشان داد که کمپلکس گلوتامات-کلسیم انرژی آزاد تشکیل بالاتری نسبت به یونهای تک ظرفیتی دارد که تایید کننده انتخاب شدن بیشتر یونهای دو ظرفیتی توسط کانالهاست.

#### ۵. مراجع

- [1] C.R. Guimaraes, G. Barreiro, C.A. Fernandes de Oliveira and R. Bicca de Alencastro, *Brazilian Journal of Physics.*, 34 (2004) 126.
- [2] M. Sitges, *Neuropharmacology*, 53 (2007) 854.
- [3] S. Chung, S. Kuyucak, *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1565 (2002) 267.

درست تحلیل شوند تا ضمن استخراج خواص لازم، درستی محاسبات بررسی گردد. یکی از مهمترین عوامل تعیین کننده صحت محاسبات مونت کارلو، افت و خیزهای آماری میانگین مجموعه ای محاسبه شده است. خطاهای آماری اغلب به صورت انحراف استاندارد گزارش می شوند. میانگین انرژی های محاسبه شده و خطاهای شبیه سازی در این تحقیق در جدول ۴ آورده شده است. STDEV انحراف استاندارد از میانگین محاسبه شده در شبیه سازی است و N تعداد مولکولهای آب در مکعب شبیه سازی است. همانطور که در این جدول دیده می شود خطاهای شبیه سازی بین ۰.۱٪-۱.۵٪ است.

جدول ۴- میانگین انرژی محاسبه شده (کیلو کالری برمول) و خطای شبیه سازی.

solute	N	<E>	STDEV	Relative error
Glutamate	۳۴۲	-۵۸/۸۵۸۰	۱/۱۶۲۹	۰/۰۲۰۰
Glu-Li	۳۴۲	-۴۳/۳۹۳۹	۰/۶۵۶۸	۰/۰۱۵۱
Glu-Na	۳۴۱	-۶۴/۶۵۲۷	۳/۱۱۵۱	۰/۰۴۸۲
Glu-K	۳۴۳	-۶۴/۴۵۶۶	۰/۹۸۵۹	۰/۰۱۴۰
Glu-Ca	۳۴۴	-۷۲/۸۰۴۱	۱/۲۶۳۲	۰/۰۱۷۰

برای محاسبه انرژی آزاد تشکیل کمپلکسهای فلزی گلوتامات، ابتدا انرژی آزاد انحلال هر یک از گونه ها محاسبه گردید. همانطور که قبلاً ذکر شد به منظور محاسبه انرژی آزاد انحلال، از روش اختلال انرژی آزاد (FEP) استفاده کرده ایم. بدین منظور یک سری شبیه سازی روی سیستمهایی انجام شد که در آنها پارامترهای انرژی پتانسیل به صفر تقلیل می یابد. نهایتاً انرژی آزاد تشکیل کمپلکسها با استفاده از معادله ۸ محاسبه شده است. نتایج در جدول ۵ گرد آوری شده است.

جدول ۵- انرژی آزاد انحلال (AGsol) و انرژی آزاد واکنش تشکیل (AGr) کمپلکسهای فلزی گلوتامات (کیلو کالری برمول)

Species	$\Delta G_{sol}$	$\Delta G_r$
Glutamate	-۳/۷۷۲۱	-
Glu-Li	-۳/۰۶۸۲	-۳/۳۸۶۹
Glu-Na	-۱۲/۴۹۹۴	-۲/۰۱۵۸
Glu-K	-۱۴/۰۵۵۸	-۰/۱۲۰۵
Glu-Ca	-۴۷/۷۱۶۴	-۵/۱۴۳۱

- [16] W.L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 335.
- [17] J. Pranata, S.G. Wierschke, W.L. Jorgansen, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 2810.
- [18] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, J. Tirado-Riv, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 11225.
- [19] L. Jorgensen, N.A. McDonald, *Theochem.*, 424 (1998) 145.
- [20] W.L. Jorgensen, N.A. McDonald, *J. Phys. Chem. B.*, 102 (1998) 8049.
- [21] R.C. Rizzo, W.L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 4827.
- [22] E.K. Watkins, W.L. Jorgensen, *J. Phys. Chem.*, A.105 (2001) 4118.
- [23] J. Aqvist, *J. Phys. Chem.*, 94 (1990) 8021.
- [24] D.L. Beveridge, F.M. Annu, *ReV. Biophys. Biophys. Chem.*, 18 (1989) 431.
- [25] N. Metropolis, A.W. Rosenbulth, M.N. Rosenbulth, A.H. Teller, E. Teller, *J. Chem. Phys.*, 21(1953)1087.
- [4] D.A. Doyle, J.M. Cabral, R.A. Pfuetzner, A. Kuo, J.M. Gulbis, S.L. Cohen, B.T. Chait, R. MacKinnon, *Science.*, 280 (1998) 69.
- [5] B. Hille, *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed., Sinauer Associates, Sunderland, MA, (2001).
- [6] R.S. Eisenberg, *J. Membr. Biol.*, 150 (1996) 1.
- [7] R.S. Eisenberg, *J. Membr. Biol.*, 171(1999) 1.
- [8] E.W. McCleskey, *J. Gen. Physiol.*, 113 (1999) 765.
- [9] W. Nonner, D.P. Chen, B. Eisenberg, *J. Gen. Physiol.*, 113 (1999) 773.
- [10] C. Miller, *J. Gen. Physiol.*, 113 (1999) 783.
- [11] B. Corrya, T. TairaVorab, Shin-Ho Chung, *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1711 (2005) 72.
- [12] Gaussian 2003, M. J. Frisch & et.al, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- [13] G.A. Petersson and M.A. Al-Laham, *J. Chem. Phys.*, 94(1991)6081.
- [14] G.A. Petersson, A. Bennett, T.G. Tensfeldt, M.A. Al-Laham, W.A. Shirley, J. Mantzaris, *J. Chem. Phys.*, 89 (1988) 2193.
- [15] W.L. Jorgensen, Chandrasekhar, J.D. Madura, R.W. Impey, M.L. Klein, *J. Chem. Phys.*, 9 (1983) 926.