

سری درسهای علوم و تحقیقات (۶)

مباحث نوین در مکانیک مولکولی و کوانتومی

ساختار غشاء سلول  
و اصول شبیه سازی پروتئین ها در غشاء

مؤلفان:

مجید منجمی

(عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات)

سیما افشار نژاد

(عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد)

فاطمه ملا امین

(عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم)

|                         |                                                                                                      |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| سرشناسه                 | : منجمی، مجید، ۱۳۳۶                                                                                  |
| عنوان و پدیدآور         | : ساختار غشاء سلول و اصول شبیه سازی پروتئین ها در غشاء / مجید منجمی، سیما افشار نژاد، فاطمه ملا امین |
| مشخصات نشر              | : تهران، مجید منجمی، سیما افشار نژاد، فاطمه ملا امین، ۱۳۸۶.                                          |
| مشخصات ظاهری            | : ۲۶۴ ص. مصور، نمودار.                                                                               |
| فروست                   | : سری درسهای علوم و تحقیقات؛ ۶.                                                                      |
| شابک                    | : 978-964-04-1377-7                                                                                  |
| وضعیت فهرست نویسی: فیبا |                                                                                                      |
| یادداشت                 | : بالای عنوان: مباحث نوین در مکانیک مولکولی و کوانتومی.                                              |
| یادداشت                 | : کتابنامه: ص. ۲۵۵-۲۶۴.                                                                              |
| عنوان دیگر              | : مباحث نوین در مکانیک مولکولی و کوانتومی                                                            |
| موضوع                   | : غشای یاخته ای - شبیه سازی کامپیوتری.                                                               |
| شناسه افزوده            | : افشار نژاد، سیما                                                                                   |
| شناسه افزوده            | : ملا امین، فاطمه، ۱۳۵۲                                                                              |
| رده بندی کنگره          | : ۱۳۸۶ س ۸/م ۱/۶۰۱ QH۶۰                                                                              |
| رده بندی دیویی          | : ۵۷۱/۶۴                                                                                             |
| شماره کتابشناسی ملی     | : ۱۱۷۶۰۶۷                                                                                            |

نام کتاب : : ساختار غشاء سلول و اصول شبیه سازی پروتئین ها در غشاء

تألیف : : مجید منجمی، سیما افشار نژاد ، فاطمه ملا امین

چاپ اول : : بهار ۱۳۸۷

چاپ : : دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم و تحقیقات

شابک : : ISBN 978-964-04-1377-7

قیمت : : ۴۰۰۰۰ ریال

## پیشگفتار

بی گمان پنجاه سال پیش که نخستین کامپیوترها پا به عرصه علم و فن آوری گذاشتند هیچ کس حتی تصور هم نمی کرد روزی فرا برسد که علوم تجربی همچون شیمی فیزیک و حتی زیست شناسی تا این حد وابسته به مباحث پیشرفته در زمینه روش های تئوری باشد. در این میان علم شیمی فیزیک گوی سبقت را از سایر علوم ربوده است. نگاه گذرا به هزاران مقاله علمی که سالانه در سراسر جهان منتشر می شود موید این ادعا است.

اما نکته حائز اهمیت که می بایستی تمامی محققان به آن بیش از پیش بپردازند، نگرش به علوم بین رشته ای و تلفیقی است.

لذا بر آن شدیم تا جهت استفاده هر چه بیشتر محققان مطالبی را در زمینه مباحث نوین از عمق مقالات ISI و معتبر علمی استخراج کنیم تا راهگشای دانش پژوهانی گردد که مصمم به چاپ مقالات در زمینه کارهای تحقیقاتی خویش می باشند.

مجموعه مطالب گردآوری شده توسط گروه تحقیقاتی ما در قالب یک سری مباحث پیشرفته به تدریج تحت عناوین خاص چاپ می گردد.

سری (۱) این مجموعه تحت عنوان تانسورهای پوشیدگی رزونانس مغناطیسی

هسته ای، سری (۲) روشهای محاسبات ترکیبی کوانتوم مکانیک- مولکولار مکانیک، سری (۳) خشت های شیمی محاسباتی: "مروری بر مجموعه توابع پایه"، سری (۴) طراحی و شبیه سازی با استفاده از روشهای مکانیک مولکولی-دینامیک مولکولی و سری (۵) آموزش Arguslab منتشر گردید. هم اکنون سری (۶)، یعنی کتاب حاضر تدوینی از تمامی روابط و مفاهیم اصول شبیه سازی پروتئینها در غشاء سلول با استفاده از مباحث تئوری میباشد که از مقالات استخراج شده است.

امید است این تلاش صادقانه مورد استقبال شما قشر دانشگاهی قرار گیرد و دعای خیر خود را بدرقه راهی که گشوده ایم، نماید.

انشا...

مولفان

## فهرست مطالب

|    |                                                                        |
|----|------------------------------------------------------------------------|
| ۹  | فصل اول- غشاء و اجزاء لیپیدی سازنده آن                                 |
| ۱۰ | مدل موزائیک سیال سینگر- نیکلسون                                        |
| ۱۲ | مدل موزائیک دینامیک                                                    |
| ۱۴ | دو لایه لیپیدی                                                         |
| ۱۹ | کنفورماسیون فسفولیپیدها                                                |
| ۱۹ | ۱- کنفورماسیون سری های قطبی فسفولیپیدها                                |
| ۲۲ | ۲- کنفورماسیون زنجیره های هیدروکربنی فسفولیپیدها                       |
| ۲۴ | تشکیل خود به خودی دو لایه فسفولیپیدی                                   |
| ۲۷ | ریز قطره های لیپیدی به وسیله یک تک لایه فسفولیپیدی احاطه شده اند       |
| ۳۱ | فصل دوم- لیپوزوم ها                                                    |
| ۳۲ | تقسیم بندی لیپوزوم ها                                                  |
| ۳۳ | انواع فسفولیپیدهای مورد استفاده در لیپوزوم                             |
| ۳۳ | مزیت استفاده از کلسترول در لیپوزوم                                     |
| ۳۴ | تقسیم بندی لیپوزوم ها بر اساس خصوصیات فسفولیپیدهای به کار رفته در غشاء |
| ۳۴ | روش های تهیه لیپوزوم ها                                                |
| ۳۵ | روش کلی تهیه                                                           |
| ۳۶ | لیپوزوم های چند جداره ای بزرگ (MLVs)                                   |
| ۳۷ | لیپوزوم های یک جداره کوچک (SUVs)                                       |
| ۳۷ | لیپوزوم های یک جداره ای بزرگ LUV                                       |
| ۳۹ | فصل سوم- دو لایه لیپیدی سیالی دوبعدی                                   |
| ۴۱ | تاثیر دما بر رفتار فازی و سیالیت غشاء                                  |

|     |                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------|
| ۴۸  | کالریمتری روشی تفاضلی Differential Scanning Calorimetry           |
| ۵۱  | اثر حلال بر رفتار فازی سیالیت غشاء                                |
| ۵۲  | چهار ناحیه مدل لایه لیپیدی                                        |
| ۵۵  | فصل چهارم-دینامیک و عدم تقارن غشاء                                |
| ۵۸  | عدم تقارن غشاء و تاثیر آن در عملکرد شان                           |
| ۶۰  | گلیکولیپیدها روی سطح همه غشاءهای پلاسمایی یافت می شوند.           |
| ۶۲  | فیلپازها و نقش آنها در ایجاد عدم تقارن لیپیدی غشاء                |
| ۶۴  | ایجاد عدم تقارن لیپیدی در غشاء                                    |
| ۶۵  | حفظ عدم تقارن غشاء پلاسمایی به وسیله ناقل های لیپیدی              |
| ۷۷  | عدم تقارن انتشار پروتئین های غشاء                                 |
| ۸۰  | محصور شدن پروتئین ها و لیپیدها در یک ناحیه خاص از غشاء            |
| ۸۴  | میان کنش بین پروتئین های غشاء پلاسمایی با پروتئین های اسکلت سلولی |
| ۸۷  | فصل پنجم- پروتئین های غشاء                                        |
| ۸۸  | اتصال پروتئین های غشاء به دو لایه لیپیدی                          |
| ۹۰  | محلکول های نگهدارنده لیپید.                                       |
| ۹۱  | جداسازی پروتئین های محیطی و سرتاسری از یکدیگر                     |
| ۹۲  | جداسازی پروتئین های غشاء با شوینده ها                             |
| ۹۵  | ساختار پروتئین های غشاء                                           |
| ۹۵  | هیدروفوبیسته بر پایه محلول                                        |
| ۹۶  | اهمیت پیوند هیدروژنی                                              |
| ۹۸  | ساختار ثانویه پروتئین های داخلی غشاء                              |
| ۹۹  | ساختار سوم پروتئین های داخلی غشاء                                 |
| ۱۰۰ | ساختار لنگری پروتئین های محیطی غشاء                               |
| ۱۰۱ | مشخصه های ساختاری پروتئین های غشاء                                |
| ۱۰۲ | پیش بینی ساختار پروتئین های غشاء                                  |
| ۱۰۴ | مقایسه پروتئین های بتا بارل با پروتئین های آلفا هلیکس             |
| ۱۰۶ | بیشتر پروتئین های گذرنده از غشاء پلی پتیدهایی مارپیچ آلفا هستند   |
| ۱۱۱ | بیشتر پروتئین های غشاء گلیکوزیله هستند                            |

|     |                                                                                        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|
| ۱۱۴ | ورود پروتئین ها به غشاء                                                                |
| ۱۱۵ | فرضیه علامت                                                                            |
| ۱۱۷ | ویژگی های اصلی ساخت غشاء                                                               |
| ۱۱۸ | قرار گیری پروتئین های غشاء و موازنه های ترمودینامیکی                                   |
| ۱۱۹ | ترمودینامیک پروتئین های غشاء                                                           |
| ۱۲۰ | مدل چهار مرحله ای شکل گیری پروتئین های اولیگومر غشاء                                   |
| ۱۲۱ | چگونه مارپیچ هایی بین غشایی با غشاء داخلی ارتباط دارند                                 |
| ۱۲۳ | برهم کنش بین پروتئین ها با لیپیدهای غشاء                                               |
| ۱۲۶ | چگونه لیپیدها بر روی ساختار و نظم پروتئین ها اثر می گذارند                             |
|     | ساختار پروتئین های غشاء به وسیله ی طول و بزرگی گرادیان دی الکتریک و ضخامت دو لایه های  |
| ۱۲۷ | لیپیدی تعیین می شود.                                                                   |
| ۱۲۸ | ضخامت دو لایه                                                                          |
|     | مشالی از چگونگی تثبیت ساختار سوم پروتئین از طریق تماس بین دو سطح پروتئین - لیپید: آنتی |
| ۱۲۸ | بیوتیک گرامسیدین.                                                                      |
| ۱۲۹ | باکتریورودوپسین یک پمپ نوری موجود در غشاء دو لایه                                      |
| ۱۳۲ | پروتئین های غشاء اغلب بسیار پیچیده عمل می کنند                                         |
| ۱۳۳ | فصل ششم - اصول نظری شبیه سازی پروتئین در غشاء                                          |
| ۱۳۴ | روشهای شبیه سازی کامپیوتری                                                             |
| ۱۳۵ | مکانیک کوانتومی                                                                        |
| ۱۳۵ | ۱- روش از اساس (ab initio)                                                             |
| ۱۳۶ | ۲- تقریب بورن - اینهایمر                                                               |
| ۱۳۸ | ۳- مدل واکنش خودسازگار SCRF                                                            |
| ۱۳۹ | ۴- روش هارتری - فاک برای مولکولها                                                      |
| ۱۴۱ | ۵- مکانیک کوانتومی NMR                                                                 |
| ۱۴۱ | اصول و مفاهیم کلیدی در اسپکتروسکوپی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)                        |
| ۱۴۲ | اسپین هسته ای                                                                          |
| ۱۴۳ | هامیلتونی جابجایی شیمیایی                                                              |
| ۱۵۳ | محاسبه خواص ترمودینامیکی ساده                                                          |

|     |                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| ۱۵۳ | انرژی                                                                               |
| ۱۵۳ | ظرفیت گرمایی                                                                        |
| ۱۵۴ | تابع توزیع شعاعی                                                                    |
| ۱۵۵ | مکانیک مولکولی                                                                      |
| ۱۵۵ | یک میدان نیروی ساده                                                                 |
| ۱۵۸ | مدل همه - اتمها و مدل اتمی گسترش یافته                                              |
| ۱۵۹ | ۲-۲-۳ توسعه تابع انرژی پتانسیل                                                      |
| ۱۶۱ | گزینه‌های جانشینی برای تابع انرژی پتانسیل                                           |
| ۱۶۱ | میدانهای نیروی تجربی                                                                |
| ۱۶۱ | مروری بر میدانهای نیروی در دسترس                                                    |
| ۱۶۳ | شیبه سازی بر اساس دو روش مونت کارلو و دینامیک مولکولی                               |
| ۱۶۴ | انتخاب پیکربندی ابتدایی                                                             |
| ۱۶۵ | شرایط مرزی تناوبی                                                                   |
| ۱۶۶ | شیبه سازی مونت کارلو                                                                |
| ۱۶۷ | فرایندهای تصادفی و توابع احتمال                                                     |
| ۱۶۸ | روش دینامیک ملکولی                                                                  |
| ۱۷۲ | اصول کلی شیبه سازی دینامیکی                                                         |
| ۱۷۳ | پارامترهای میدان نیرو                                                               |
| ۱۷۵ | اندازه سیستم و شرایط مرزی در شیبه سازی دینامیک مولکولی                              |
| ۱۷۶ | عملیات واکنش‌های الکترواستاتیکی                                                     |
| ۱۷۸ | تعیین cutoff با برش‌های مناسب برای برهم کنش‌ها (فعل و انفعالات) الکترواستاتیک سیستم |
| ۱۷۹ | جمع Ewald در شیبه‌سازی دینامیک مولکولی                                              |
| ۱۸۲ | پایداری و طول شیبه‌سازی                                                             |
| ۱۸۳ | سایز یک غشاء شیبه سازی شده                                                          |
| ۱۸۳ | شیبه سازی در محیط حلال                                                              |
| ۱۸۴ | کنترل فشار و درجه حرارت (دما)                                                       |
| ۱۸۵ | تکنیک‌های تجربی بکار گرفته شده برای سیستم‌های غشاء                                  |
| ۱۸۶ | روشهای شکست                                                                         |

|     |                                                                                         |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ۱۸۶ | پیش مفاتیسی هسته‌ای                                                                     |
| ۱۸۶ | تکنیک‌های دیگر                                                                          |
| ۱۸۷ | اطلاعات بدست آمده از برخی شبیه سازی پروتئین‌ها در غشاء                                  |
|     | فصل هفتم - مروری بر روشهای رایج طیف بینی جهت تعیین جهت پروتئینهای غشاء در دو لایه       |
| ۱۸۹ | چربی                                                                                    |
| ۱۸۹ | مقدمه                                                                                   |
| ۱۹۰ | ۱- طیف‌بینی مادون قرمز                                                                  |
| ۱۹۴ | ۳- دیکروئسم (dichroism) خطی UV - VIS                                                    |
| ۱۹۸ | طیف‌بینی رامان                                                                          |
| ۲۰۰ | ۶- NMR                                                                                  |
| ۲۰۳ | نشان‌های پایانی - تکنیک‌های دیگر                                                        |
| ۲۰۳ | تعیین جهت پروتئین‌های غشایی با استفاده از روش دینامیک مولکولی                           |
| ۲۰۷ | فصل هشتم - راهکارهای کلی شبیه سازی پروتئین در غشاء                                      |
| ۲۰۹ | شبیه سازی دو لایه فسفولیپیدی غشاء                                                       |
| ۲۱۱ | محاسبات در فاز گازی                                                                     |
| ۲۱۱ | بهینه سازی ساختار ژئومتری مولکول در خلا                                                 |
| ۲۱۴ | بهینه سازی زوایای دایه‌درال سر مولکول                                                   |
| ۲۱۶ | تایید نهایی ساختار اولیه DPPC بهینه شده با استفاده از داده‌های عملی تکنیک NMR           |
|     | نتایج حاصل از مقایسه دو روش تجربی و تئوری NMR Shielding برای ساختار DPPC شبیه سازی شده. |
| ۲۱۷ |                                                                                         |
| ۲۱۸ | آبگذاری ملکول DPPC                                                                      |
| ۲۱۹ | مراحل کلی ساخت سیستم پروتئین غشاء                                                       |
| ۲۲۲ | هدف از شبیه سازی پروتئین در غشاء                                                        |
| ۲۲۳ | فصل نهم - شبیه سازی انواع مدل سیستم پروتئین-غشاء                                        |
| ۲۲۳ | مدل اول: بررسی تاثیر فسفولیپید غشاء بر فولدینگ پروتئین سرتاسری غشایی                    |
| ۲۲۴ | شبیه سازی پروتئین PV III در غشاء دو لایه                                                |
| ۲۲۶ | نتایج حاصل از تاثیر فسفولیپید DPPC بر آرایش هندسی پروتئین PV III                        |
| ۲۲۷ | شبیه سازی پروتئین PV III در فاز آبی                                                     |



- ۲۲۸ نتایج حاصل از بهینه سازی مولکول در فاز آبی با روش دینامیک مولکولی
- ۲۲۸ بررسی فولدینگ پروتئین PV III در غشاء دو لایه فسفولیپیدی DPPC
- ۲۲۹ محاسبه نواحی پیوند هیدروژنی در مدل پروتئین DPPC-PVIII شبیه سازی شده.
- ۲۲۹ نتایج محاسبه پیوند هیدروژنی در مدل پروتئین PV III در غشاء
- ۲۳۲ مدل دوم: بررسی اثر دما بر روی برهم کنش پروتئین با بستر هیدروفوب DPPC غشاء
- ۲۳۳ مکانیسم عمل آنزیم کربونیک انهدراز
- ۲۳۴ بررسی اثر دما بر روی نواحی هیدروفوب کربونیک انهدراز
- نتایج حاصل از شبیه سازی اثر دما بر روی نواحی هیدروفوب دو فرم طبیعی و آپو آنزیم کربونیک  
انهدراز
- ۲۳۶
- ۲۴۰ اثر دما بر روی آرایش هندسی کربونیک انهدراز
- ۲۴۱ بررسی اثر دما بر برهم کنش آنزیم کربونیک انهدراز با غشاء
- ۲۴۱ نتایج اثر دما بر برهم کنش آنزیم کربونیک انهدراز با غشاء
- ۲۴۳ مدل سوم: بررسی برهم کنش بین غشاء لیپوزوم و آنتی بیوتیک های پپتیدی
- ۲۴۳ آنتی بیوتیک پپتیدی نیسین
- ۲۴۵ مکانیسم اثر نیسین
- ۲۴۶ شبیه سازی نیسین در غشاء
- ۲۴۸ نتایج حاصل از شبیه سازی نیسین در غشاء
- ۲۴۹ مدل چهارم: بررسی نحوه عملکرد پروتئین غشایی
- ۲۵۱ ساختمان اکواپورین
- ۲۵۲ مشخصات سیستم شبیه سازی شده اکواپورین
- ۲۵۳ بررسی عبور آب از طریق کانال با استفاده از مولکولار دینامیک
- ۲۵۴ منابع

## مقدمه

یک سلول زنده از تعداد زیادی واحدهای عملکردی یا ارگانها تشکیل شده است. اکثر این واحدها بوسیله یک یا چندین غشاء محصور شده‌اند که عملکردهای مهم بیولوژیکی مختلفی را برعهده دارند و برای عملکرد شان وجود این غشاء بسیار مهم و حیاتی است. غشاء پلاسمایی سلول را احاطه کرده، مرز و حد آن را مشخص می‌کند و تمایزات مهم بین سیتوزول و محیط خارج سلول را حفظ می‌کند. بخشهای اصلی سازنده غشاءهای بیولوژی، لیپیدها و پروتئین‌ها هستند که در آن به صورت یک ساختمان دو لایه سازمان یافته‌اند.

پروتئینهایی که در غشاء وجود دارند در تعداد زیادی از واکنشهای بیوشیمی شرکت می‌کنند و باعث می‌شوند که غشاء به جایگاه واکنش مهمی در سلول تبدیل شود. برخی از این پروتئین‌ها به عنوان حس گرهایی برای علائم خارجی عمل می‌کنند و به سلول اجازه می‌دهند که عملکرد خود را در پاسخ به علائم محیطی تغییر دهند.

همچنین اختلاف غلظت یون بین دو سوی غشاء که با فعالتهای پروتئینهای غشایی مشخص، برقرار می‌شود در تولید ATP مورد نیاز سلول مورد استفاده قرار می‌گیرد که باعث حرکت محلولهای انتخابی از طریق غشاء شده و یا در سلولهای عصبی و ماهیچه‌ای در تولید و انتقال پیامهای الکتریکی نقش اساسی ایفا می‌کند.

در غشاء پلاسمایی بیشتر پروتئینهایی که از عرض غشاء می‌گذرند مانند یک ساختار اتصال دهنده به کار می‌روند که اسکلت سلولی را به دو لایه لیپیدی خارج سلولی و سیتوپلاسم سلول متصل می‌کنند. برخی دیگر نیز مانند گیرنده پیامهای شیمیایی در محیط سلولها به کار می‌روند.

در این کتاب ما به ساختار و سازماندهی دو جز اصلی غشاءهای زیستی یعنی پروتئین‌ها و لیپیدها بالاخص فسفولیپیدها می‌پردازیم. بدلیل اینکه تمرکز اصلی روی ساختار غشاء است بیشتر جنبه‌های ساختمانی این اجزاء بحث خواهد شد.