مقاله پژوهشی

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره سوم شماره دوم. ص ۱۱۷-۱۰۰، ۱۳۹۵

مطالعه برهم‌کنش‌های نانو موتورهای عملکردی و پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا به عنوان استراتژی نوین ضد آلزایمر توسط مدل‌سازی و شبیه‌سازی رایانه‌ای

سعیده جعفری‌نژاد[۱]، محمود دهقانی اشکذری[۲]، علی جبالی[۳]*

• **دریافت مقاله:** ۹۵/۴/۱۶ • **پذیرش مقاله:** ۹۵/۶/۱۸

مقدمه: در این تحقیق عملکرد ۳ نانوموتور بر روی ۱۵ پپتید ترانس ممبرن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا از طریق شبیه‌سازی دینامیک مولکولی انجام گرفت.

روش: در این مطالعه ۱۴ نوع موتانت و ۱ نوع نرمال پپتید ترانس ممبرن پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا از پایگاه داده NCBI به دست آمده و سپس شبیه‌سازی با استفاده از نرم افزار Designer Ascalaph انجام شد. ۱۵ پپتید با ساختارهای ۳ بعدی پایدار سنتز شده، برای ورود به مرحله شبیه‌سازی انتخاب و سپس با استفاده از نرم‌افزار HyperChem، به مدت ۳۰,۰۰۰ پیکو ثانیه پپتیدها در مجاورت نانوموتورهای بیست الکله، هایپرسینی و رتینولی سنتز شده قرار داده شدند. سرانجام ۴ پارامتر؛ انرژی آزاد، انرژی بین مولکولی، پتانسیل و مجذور مربع اختلاف مقادیر، از نرم افزار استخراج و نسبت تغییرات آن‌ها محاسبه گردید.

نتایج: هر نانوموتوری نسبت به پپتیدهای متفاوت دارای عملکردی متفاوت است. نانوموتور هایپرسینی بر پپتید ۵، نانوموتور رتینولی بر پپتید ۱۰ و نانوموتور بیست الکل نیز تا حدودی بر روی پپتید ۴ بهترین عملکرد را داشتند. اما چون هر نانوموتوری تنها بر روی پپتید موتانتی خاص تأثیرگذار است و آلزایمر ناشی از موتاسیون‌های مختلف می‌باشد، نمی‌توان برای درمان آلزایمر تنها از یک نوع نانوموتور بهره برد.

نتیجه‌گیری: می‌توان نتیجه گرفت که در تحقیقات درمانی آلزایمر با در نظر گرفتن ساختار سه بعدی و پارامترهای دینامیکی، نانوموتور رتینولی بر روی پپتید موتانت ترانس ممبرن بسیار ایده آل بوده و می‌تواند راهکار درمانی مناسبی باشد.

کلید واژه‌ها: پروتئین پیش ساز آمیلوئید، آلزایمر، شبیه‌سازی، نانوموتور

• **ارجاع:** جعفری‌نژاد سعیده، دهقانی اشکذری محمود، جبالی علی. مطالعه برهم‌کنش‌های نانو موتورهای عملکردی و پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا به عنوان استراتژی نوین ضد آلزایمر توسط مدل‌سازی و شبیه‌سازی رایانه‌ای. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۵؛۳(۲): ۱۱۷-۱۰۰.

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر، یزد، ایران.
۲. استادیار سلولی و تکوین، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر، یزد، ایران.
۳. استادیار نانوفناوری پزشکی (دکتری تخصصی)، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اشکذر، یزد، ایران.
* **نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اشکذر، یزد، ایران.
• **شماره تماس:** ۰۹۳۹۰۳۴۸۴۷۸ • **Email**: alijebal2011@gmail.com

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

مقدمه

شبیه‌سازی به عنوان آزمایش مجازی زمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد که تعیین ساختار تجربی اطلاعات کامل و دقیقی از عملکرد یک ماکرو مولکول به ما ندهد و یا این که اجرای آزمایش در شرایط خاصی مشکل یا ناممکن باشد. بسیاری از روش‌های شبیه‌سازی بر مبنای پتانسیل‌های مدل تجربی برای توصیف برهم‌کنش میان اتم‌های سیستم قرار دارد. چندین روش دینامیک مولکولی، مونت‌کارلو، حداقل‌سازی انرژی یا نیرو و دینامیک شبکه‌ای، همگی بر پایه دانستن پتانسیل بین‌اتمی بنا شده‌اند [۱-۳]. دینامیک ملکولی (Molecula MD(Dynamics با استفاده از معادله‌های حرکت نیوتن و فورس فیلدها، انعطاف و دینامیک مولکول‌ها را در بازه زمانی معین بررسی می‌کند [۳،۴]. برای ترسیم کامل نقشه تاخوردگی یک پروتئین نیاز به بررسی تمام وضعیت‌های پروتئین در طول مسیر از وضعیت ذاتی تا نخورده (N)، حالت گذرا (Ts)، حالت واسطه (I) وضعیت دناتوره (D) و همچنین شناسایی مکانیسم‌های تبدیل این حالت‌ها به یکدیگر تا کسب فولدینگ نهایی است. چنین شناسایی به دلیل دینامیک پویا، هتروژنوس بودن و ماهیت گذرای حالت‌های اکتسابی دشوار است [۵]. شبیه‌سازی MD پروتئین‌ها به منظور تکمیل و گسترش اطلاعات حاصل از آزمایش تجربی، ترسیم نقشه کامل از واکنش‌های عدم تاخوردگی تا تاخوردگی پروتئین، نمایش مسیرهای کینتیک و فعل و انفعالات دقیق بین ذرات حلال و پروتئین‌ها در طی یک بازه زمانی مشخص استفاده می‌شود و در صورتی که ناحیه خاصی از پروتئین مانند جایگاه فعال موردنظر باشد، به‌جای شبیه‌سازی حلال در تمامی نقاط مولکول‌های آب تنها در ناحیه موردنظر به شکل مستقیم شبیه‌سازی خواهند شد [۵،۶]. شبیه‌سازی MD در زمینه‌های متعدد؛ بیوشیمی ساختاری، بیوفیزیک، آنزیمولوژی، زیست‌شناسی مولکولی، شیمی دارویی و بیوتکنولوژی قابل استفاده است و به جنبه‌های متفاوت بیومولکول‌ها مانند: ثبات ماکرو مولکول‌ها، بررسی دقیق حرکت‌های مولکولی، خواص آلوستریک و کنفورماسیونی، شناسایی ویژگی کمپلکس‌های انتقال یون‌ها و مولکول‌ها، تاخوردگی و آپوشی پروتئین‌ها می‌پردازد [۷]. همچنین امکان کسب جزئیات ساختارهای سه‌بعدی پروتئین‌های به‌دست‌آمده با NMR و X-Ray، پیشگویی دقیق و یافتن ساختار سه‌بعدی پروتئین‌هایی که به دلیل محدودیت اندازه قابل بررسی با این روش‌ها نیستند، رفع کاستی‌های بین بانک اطلاعاتی توالی و بانک اطلاعاتی ساختار سه‌بعدی پروتئین‌ها و بررسی پایداری ساختارها در اثر تغییرات داخلی یا خارجی را میسر می‌کند [۸،۹]. بیماری آلزایمر AD (Alzheimer Disease)، شایع‌ترین نوع دمانس، یک اختلال عصبی پیشرونده است که از نظر پاتولوژی مانند بیماری‌های پارکینسون، هانتیگتون، بیماری‌های پریونی و دیابت نوع ۲، بر اثر تاخوردگی نادرست پروتئین ایجاد می‌شود [۱۰]. مغز بیمار آلزایمری از طریق: پلاک‌های پیری خارج نورونی، کلاف‌های نوروفیبریلاری داخل نورونی، القای فعالیت آپوپتوز و در نهایت آسیب به غشای نورون‌ها و مرگ نورون‌ها شناسایی می‌شود [۱۱-۱۴]. بروز AD در ۹۰٪ موارد به علت عوامل اسپورادیک است که ۱۵٪ بیماران در سن ۶۵ سالگی و بالاتر و ۴۵٪ در سن ۸۵ سالگی و بالاتر می‌باشند. در۱۰٪ موارد آلزایمر به دلیل اختلال خانوادگی است که ۵۰٪ موارد، ناشی از جهش در سه ژن پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا (APP)، پرسینیلین ۱ و پرسینیلین ۲ است و الگوی توارث به‌صورت اتوزومال غالب با سن شروع ابتلاء قبل از ۶۵ سالگی است [۱۵،۱۶]. دانشمندان معتقد هستند که پلاک‌های پیری متشکل از پلی پپتید 4Kda شامل؛ پروتئین‌های پرسینیلین ۱، پرسینیلین ۲، آپو لیپوپروتئین E، آلفا یک آنتی کیمو تریپسین، آلفا دو ماکروگلوبین، یوبی کوئیتین و پپتید آمیلوئید بتا Aβ42، در بروز AD دخیل هستند که در نواحی نئوکورتکس و هیپوکمپ مغز در دیواره عروق خونی مننژ و مغز یافت می‌شوند [۱۵، ۱۸-۱۷]. از آن‌جا که جزء اصلی این پلاک‌ها، پپتید آمیلوئید بتا (Aβ42) است، لذا بیشتر تحقیقات بر روی این پپتیدها و (APP) پروتئین پیش ساز آن‌ها متمرکزشده‌اند. APP در انسان به‌عنوان یک گلیکو پروتئین گذرنده از عرض غشاء به یک خانواده از پروتئین‌های تکمیلی و ساختاری، شامل APP، APLP1 (مشابه APP770) و APLP2 (مشابه APP695) تعلق دارد [۲۳- ۱۹]. ژن hous keeping آن با پروموتری فاقد CAAT BOX و TATA BOX با ۱۸ اگزون و اندازه 240Kbp بر روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد [۱۹]. با پیرایش متناوب اگزون هشتم APP770 mRNA ایزوفرم APP751 در سلول‌های غیرعصبی، پیرایش اگزون ۷ و ۸، APP695 در سلول‌های عصبی، پیرایش اگزون ۱۵ ایزوفرم L-APP در آستروسیت‌ها، میکروگلیا و لوکوسیت‌ها، حذف اگزون ۲ و ۷ و ۸ ایزو فرم APP639 در بافت جنینی و کبد بزرگسالان و با حذف اگزون ۷ ایزوفرم APP714 تولید می‌شود که APP770/APP751/APP695 در طی رشد و تکامل مغز با نسبت ۱:۱۰:۲۰ درکورتکس مغز بیان می‌شوند

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

[۲۳ ، ۱۹]. بیش از ۹۰ ٪ متابولیسم APP در مسیر non-amyloid genesis انجام می‌شود که در این مسیر آمیلوئید بتا (Aβ) تولید نمی‌شود. در ۱۰٪ مسیر amyloid genesis نیز بیش از ۹۰٪ قطعات Aβ 40 و ۱۰٪ قطعات Aβ42 و Aβ43 تولید می‌شوند که قطعات Aβ42 بیشتر مستعد الیگومریزاسیون و بروز بیماری آلزایمر می‌باشند [۲۴، ۲۰]. تولید قطعات آمیلوئیدی در هر مغز نرمالی انجام و پاک‌سازی آن‌ها توسط آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای اطراف نورون‌ها صورت می‌گیرد [۲۰] اما مونومرهای Aβ42 می‌توانند به دلایل ناشناخته با تغییر شکل فضایی از حالت مارپیچ آلفا به‌صورت صفحات بتا، به اشکال بزرگ‌تری مانند الیگومرهای بزرگ، پروتوفیبریل‌ها و فیبریل‌ها تبدیل و از تجمع فیبریل‌ها به همراه سایر پروتئین‌ها پلاک‌های آمیلوئیدی تشکیل شود که الیگومرهای بزرگ و پروتوفیبریل‌ها بیشتر از پلاک‌ها برای نورون‌ها سمّی هستند و منجر به اختلال در سیناپس‌ها و مرگ نورون‌ها می‌شوند [۲۵]. در سال‌های ۲۰۰۰- ۲۰۱۰ علی رغم کاهش ۱۶٪، ۲۳٪ و ۸٪ نسبت مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی، سکته مغزی و سرطان پروستات، نسبت فوت ناشی از AD ، ۶۸٪ افزایش یافته بود [۲۶]. شیوع آلزایمر در ایران و جهان در حال افزایش است و این پدیده، نگرانی عمومی برای سلامت جامعه جهانی را به دنبال دارد. بدین‌جهت روش‌های جدید برای کنترل و درمان بیماری در حال بررسی است. از آنجا که اختلال در APP نقش مهمی در بروز بیماری آلزایمر دارد، لذا هدف قرار دادن موتانت‌هایAPP، پپتیدهای آمیلوئید بتا و فیبریل‌های Aβ استراتژی خوبی برای درمان و پیشگیری بیماری آلزایمر است. اما با توجه به عدم موفقیت کامل در درمان این بیماری ناشی از عدم اطلاعات دقیق مولکولی در مورد نحوه عملکرد داروها، استفاده از شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای برای درک جایگاه دقیق اتصال داروها و چگونگی تأثیر آن‌ها در طی برهم‌کنش با عامل هدف ضروری است. بر این اساس مدل‌سازی این پروتئین کلیدی به‌عنوان عامل هدف با استفاده از نرم‌افزار Designer Ascalaph و شبیه‌سازی آن هنگام مواجه شدن با نانو موتورها به‌عنوان دارو در محیط آبی، با استفاده از نرم‌افزار Hyperchem در این مقاله به انجام رسیده است.

روش

۱-۱- انتخاب توالی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید بتا

این مطالعه از نوع مطالعه شبیه‌سازی رایانه‌ای بود. نخست توالی ژنتیکی ژن App در افراد سالم از طریق چندین پایگاه داده مانند: Genome Euro، NCBI بررسی و توالی پروتئینی APP695 انسانی ایزو فرم APP770 (با کد شناسایی P05067 در Uniport) از پایگاه داده NCBI با فرمت A FAST گرفته شد. سپس از ۵۰ موتاسیون گزارش شده در ژن App، ۲۷ جهش مرتبط با فنوتیپ آلزایمر بررسی و بعد از تطابق این جهش‌ها با نواحی اگزون‌های کد کننده پروتئین با بررسی ۱ جهش در اگزون ۱۲، ۳ جهش از ۶ جهش در اگزون ۱۶ و ۱۳ جهش از ۲۵ جهش گزارش شده در اگزون ۱۷ مرتبط با AD، با برآورد بیشترین موتاسیون missense در اگزون شماره ۱۷ دارای قسمت ترانس ممبرن (TM)، موتاسیون‌های این دمین TM دارای پپتید آمیلوئید بتا به همراه توالی نرمال این قسمت به عنوان کنترل انتخاب شدند که جزئیات این موتاسیون‌ها در جدول ۱ جمع‌بندی شده است.

جدول ۱: موتاسیون‌های گزارش‌شده ژن App در اگزون ۱۷ (APP770)

نوع جهش	موقعیت ژنومی	تغییر کدون	تغییر آمینواسید پروتئین	cDNA پیش‌بینی‌شده	ناحیه ژنومی	ناحیه پروتئین	فنوتیپ	میانگین سن شروع	میانگین سن مرگ
Point mutation	g.275305 C→G	CTC→GTC	Leu705Val p.L705V	c.2113 C→G	Exon 17	TM	AD	64 y	60.5y
Point mutation	g.275329 G→A	GCG→ACG	Ala713Thr p.A713T	c.2137 G→A	Exon 17	TM	AD	64.3y	33y
Point mutation	g.275332 A→G	ACA→GCA	Thr714Ala p.T714A	c.2140 A→G	Exon 17	TM	AD	50.2y	67y
Point mutation	g.275333 C→T	ACA→ATA	Thr714Ile P.T714Ieu	c.2141 C→T	Exon 17	TM	AD	36.3y	42.5y
Point mutation	g.275335 G→A	GTG→ATG	Val715Met p.V715M	c.2143 G→A	Exon 17	TM	AD	47y	51y
Point mutation	g.275336 T→C	GTG→GCG	Val715Ala p.V715A	c.2144 T→C	Exon 17	TM	AD	45.3y	51y

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

جدول ۱: موتاسیون‌های گزارش‌شده ژن Appدر اگزون ۱۷ (APP770) (ادامه)

Point mutation	g.275338 A→G	ATC→GTC	Ile716Val p.I716V	c.2146 A→G	Exon 17	TM	AD	53y	51y
Point mutation	g.275338 A→T	ATC→TTC	Ile716Phe p.I716F	c.2146 A→T	Exon 17	TM	AD	31y	33y
Point mutation	g.275339 T→C	ATC→ACC	Ile716Thr p.I716T	c.2147 T→C	Exon 17	TM	AD	36y	43y
Point mutation	g.275341 G→A	GTC→ ATC	Val717Ile p.V717I	c.2149 G→ A	Exon 17	TM	AD	51.8y	62.8
Point mutation	g.275341 G→C	GTC→CTC	Val717Leu p.V717L	c.2149 G→C	Exon 17	TM	AD	44.7y	52.8y
Point mutation	g.275341 G→T	GTC→TTC	Val717Phe p.V717F	c.2149 G→T	Exon 17	TM	AD	41.2y	50y
Point mutation	g.275342 T→G	GTC→GGC	Val717Gly P.V717G	c.2150 T→G	Exon 17	TM	AD	51y	51y
Point mutation	g.275360 T→C	CTG→CCG	Leu723Pro p.L723P	c.2168 T→C	Exon 17	TM	AD	50.5y	60y

با تطابق جهش‌های گزارش‌شده و نواحی اگزون ۱۷ در APP770 با APP695، در نهایت توالی نرمال ۲۴ آمینواسیدی TM-APP1 دارای توالی Aβ شامل gaiiglmvggvviatvivitlvml؛ در aa624-647 APP695 (معادل آمینواسیدهای aa700-723 در APP770) با ۱۴ نوع موتانت آن مطابق جدول ۲ مورد هدف قرار گرفتند.

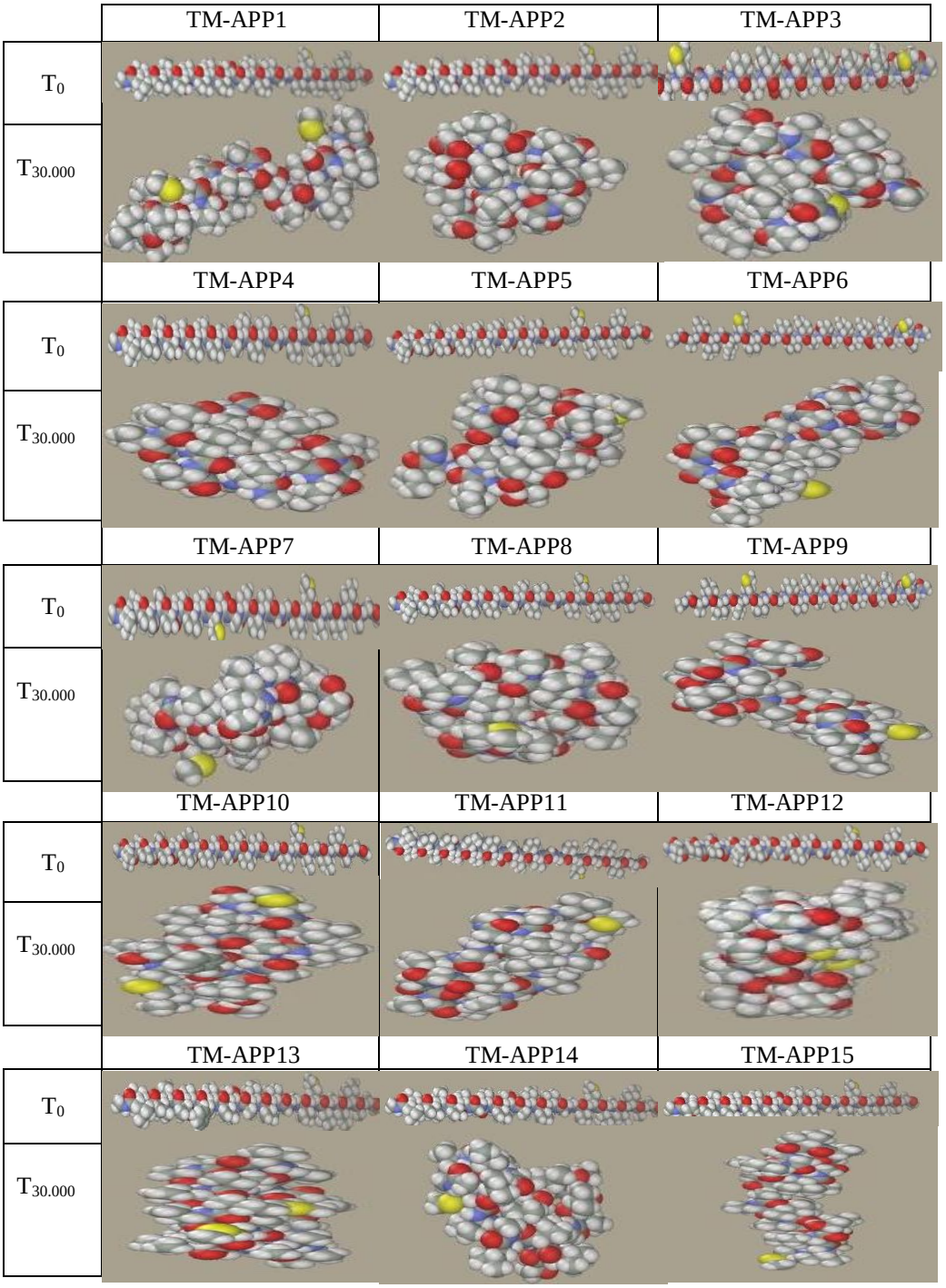
جدول ۲: توالی نرمال و ۱۴ نوع موتانت TM-APP در APP695

نوع پپتید	توالی آمینواسیدها	آمینواسید متغیر
TM-APP1	Gaiiglmvggvviatvivitlvml	Normal sequense
TM-APP2	Gaiigvmvggvviatvivitlvml	$Leu_{629} \rightarrow Val_{629}$
TM-APP3	Gaiiglmvggvvittvivitlvml	$Thr_{637} \rightarrow Ala_{637}$
TM-APP4	Gaiiglmvggvviaavivitlvml	$Ala_{638} \rightarrow Thr_{638}$
TM-APP5	Gaiiglmvggvviaivivitlvml	$Ile_{638} \rightarrow Thr_{638}$
TM-APP6	Gaiiglmvggvviataivitlvml	$Ala_{638} \rightarrow Val_{639}$
TM-APP7	Gaiiglmvggvviatmivitlvml	$Met_{638} \rightarrow Val_{639}$
TM-APP8	Gaiiglmvggvviatvvvitlvml	$Ile_{640} \rightarrow Val_{640}$
TM-APP9	Gaiiglmvggvviatvtvitlvml	$Ile_{640} \rightarrow Thr_{640}$
TM-APP10	Gaiiglmvggvviatvfvitlvml	$Ile_{640} \rightarrow Phe_{640}$
TM-APP11	Gaiiglmvggvviatviiitlvml	$Ile_{641} \rightarrow Val_{641}$
TM-APP12	Gaiiglmvggvviatvilitlvml	$Leu_{641} \rightarrow Val_{641}$
TM-APP13	Gaiiglmvggvviatvifitlvml	$Phe_{641} \rightarrow Val_{641}$
TM- APP14	Gaiiglmvggvviatvigitlvml	$Gly_{641} \rightarrow Val_{641}$
TM-APP15	Gaiiglmvggvviatvivitlvmp	$Leu_{647} \rightarrow Pro_{647}$

۲-۱- سنتز و ارزیابی ساختار سوم از طریق مدل‌سازی

ساختار خطی هر ۱۵پپتید به ازای هر آمینواسید، در نرم‌افزار Ascalaph Designer تعریف شد و سرانجام در دمای ۳۱۰،۱۵ درجه کلوین و pH خنثی در مدت زمان ۳۰،۰۰۰ پیکو ثانیه (ps) ساختار سوم سنتز شد. با توجه به پایداری ساختار سوم ۱۵ مدل سنتز شده که در ادامه توضیح داده خواهد شد، از ۱۵ پپتید به عنوان هدف تحقیق استفاده شد که در شکل ۱ نشان داده شده‌اند.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]



شکل ۱: ساختار خطی و سه‌بعدی ۱۵ پپتید TM-APP سنتز شده در زمان t=0 , t=30.000 ps

۳-۱- سنتز و ارزیابی نانو موتورها

نخست برای سنتز نانو موتورها، نانو تیوپ‌های کربنی (CNTs) در ابعاد ۱×۱/۲nm با استفاده از نرم‌افزار HyperChem نسخه ۸.۰.۱۰ محصولی از شرکت MakoLab بر روی لپ‌تاپ ASUS با CPU Core i5-4200 U, 1.6 GHz ساخته شد. سپس میزان پایداری CNTs با بررسی سطح انرژی نهایی آن‌ها نسبت به سطح انرژی اولیه طی زمان ۳۰,۰۰۰ پیکو ثانیه با نرم‌افزار Ascalaph Designer مورد ارزیابی قرار گرفت. با پایدار بودن نانولوله‌ها، ترکیبات هایپرسین، دوپامین، رتینول و تانیک اسید و گروه‌های عاملی الکلی، آمینی، کربوکسیلی مؤثردر تغییر ساختار ۳ بعدی APP شناسایی و بررسی شدند که از این میان ترکیبات هایپرسین، رتینول و بیست الکل

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

به‌عنوان چرخ‌های نانو موتور انتخاب و تک‌تک اتم‌های چرخ‌ها بر روی بدنه CNT قرار داده شدند. در نهایت ۳ نوع نانوموتور: بیست الکل، هایپرسینی، رتینولی یا ویتامین A سنتز و پارامترهای میدان‌های نیرو (Force Feilds) و توپولوژی با پارامترهای پیش‌فرض AMBER بررسی گردید. همچنین مدل آب TIP3P با یک جعبه مکعب (۱۲ Å) برای حلال پوشی تمام ساختارها مورد استفاده قرار گرفت تا پپتیدها به انفورماسیون پایدار در محیط آبی برسند. بعد از سنتز برای ارزیابی عملکرد، سرعت حرکت نانو موتور با در نظر گرفتن سرعت چرخش دورانی نانو موتور بر اساس گراف‌های پتانسیل به‌دست‌آمده از هر ۳ نوع نانوموتور با نرم‌افزار Designer Ascalaph و سرعت حرکت خطی نانوموتور هنگام برهم‌کنش با پپتید، بر اساس فاصله اتم‌های سولفید هر پپتید محاسبه شد.

۴-۱- شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و جابه‌جایی نانو موتورها

با استفاده از نرم‌افزار Ascalaph Designer برای برهم‌کنش هرکدام از ۳ نانو موتور با حداقل ۱۴۰ اتم (بدنه نانو موتورها شامل ۱۰۰ اتم کربن) با هر یک از ۱۵ پپتید سنتز شده (تقریباً دارای ۳۷۰ اتم)، فاصله قطع برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک ۱۲ Å و واندروالسی بین ۱۴-۱۲ Å در نظر گرفته شد. پس از به حداقل رساندن انرژی سیستم، شبیه‌سازی MD به‌طور جداگانه برای ۳۰،۰۰۰ پیکوثانیه در NVT با ۳۱۰ درجه کلوین و فشار ۱/۰ اتمسفر انجام و درجه حرارت با استفاده از یک ترموستات لانگوین تنظیم و با مقیاس‌بندی مرتبه‌ای ایزوتروپیک ثابت نگه داشته شد. در نهایت ۴۵ مدل از ساختار نهایی نانوموتور و پپتید در بازه زمانی $T_{0\text{-}30.000\ ps}$ به دست آمد. در پایان این شبیه‌سازی بر پایه مولکولار دینامیک و مونت کارلو، برای ارزیابی عملکرد هر کدام از نانو موتورها و ۱۵ پپتید، ۴ پارامتر اصلی انرژی آزاد (Free-Energy)، پتانسیل (Potential)، مجذور مربع اختلاف مقادیر (IRMSD) و انرژی بین‌مولکولی (Intermolecular Energy) از نرم‌افزار استخراج شد و نهایتاً در مجموع ۲۷۰ snapshot بررسی شد.

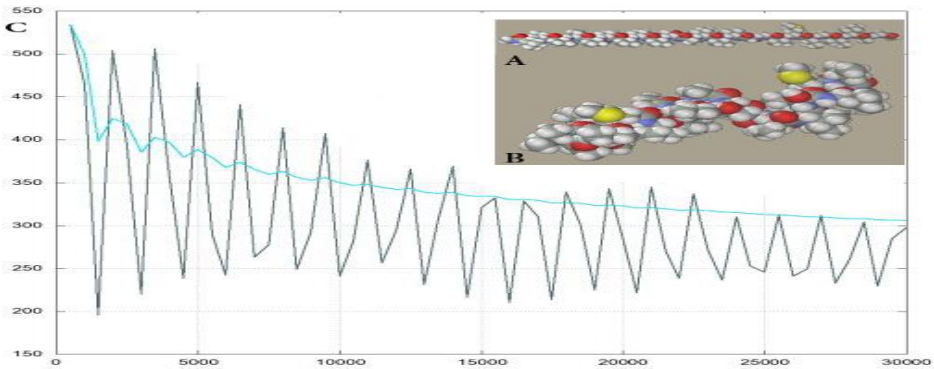
۵-۱- تست نانو موتورها با پپتیدهای سنتز شده

برای بررسی میزان تأثیر هر نانوموتور بر روی پپتید نرمال (کنترل) و پپتیدهای موتانت (نمونه بیمار)، مقدار عددی پارامتر-های حاصل از برهم‌کنش۳ نانوموتور و ۱۵ پپتید را جمع‌بندی و اختلاف تغییرات (Ratio change) هر پارامتر پپتید موتانت در بازه زمانی $T_{0\text{-}30.000\ ps}$ نسبت به اختلاف تغییرات همان پارامتر در پپتید نرمال بر اساس فرمول زیر محاسبه شد.

$$\text{ratio change} = \frac{\Delta M}{\Delta N} = \left|\frac{(\alpha\, t30.000 - \alpha\, t0)m}{(\alpha\, t30.000 - \alpha\, t0)n}\right|$$

۶-۱- ارزیابی مدل‌سازی

برای ارزیابی صحت و کیفیت مدل‌های پپتیدی، با استفاده از داده‌های کمی گراف‌های انرژی آزاد (Free-Energy) حاصل از نرم‌افزار Ascalaph Designer در بازه زمانی $T_{0\text{-}30.000\ ps}$، انرژی اولیه ساختار خطی هر پپتید (t_0) با انرژی نهایی ساختار سوم آن ($t_{30.000}$) مطابق شکل ۲ مقایسه شد. سپس جمع‌آوری داده‌ها با توجه به گراف‌های انرژی طبق جدول ۳ نشان داد که ۱۵ پپتید تقریباً بعد از ۳۰،۰۰۰ پیکو ثانیه، منحنی انرژی ثابتی دارند. کاهش شیب نمودار هر پپتید دال بر پایدار شدن آن‌ها در طی فولدینگ و کسب ساختار سوم نسبت به پپتید اولیه بود. بنابراین قبل از افزودن نانوموتور ۱۵ پپتید دارای سطح انرژی کم و پایداری لازم بودند.



شکل ۲: توالی نرمال پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا (TM-APP1)؛ (A) ساختار اولیه (T=0 ps)، (B) ساختار نهایی (T=30.000 ps)، (C) گراف انرژی آزاد (kcal / mol)

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

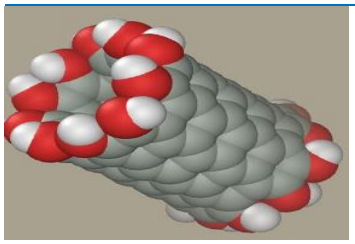
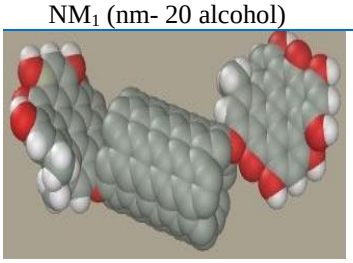
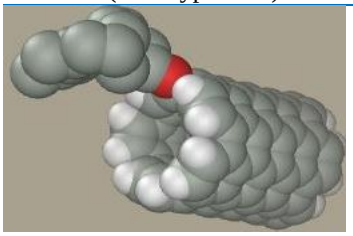
جدول ۳: مقایسه پارامتر انرژی ساختار خطی و سه بعدی پپتیدهای سنتز شده TM-APP

APP	سطح اولیه انرژی (kcal/mol)	سطح پایانی انرژی (kcal/mol)	ΔE
TM-APP1	۵۵۰	۳۰۰	۲۵۰
TM-APP2	۵۵۰	۳۰۰	۲۵۰
TM-APP3	۶۵۰	۳۰۰	۳۵۰
TM-APP4	۶۵۰	۳۲۰	۳۳۰
TM-APP5	۵۷۰	۳۵۰	۲۲۰
TM-APP6	۵۵۰	۳۳۰	۲۲۰
TM-APP7	۵۵۰	۳۰۰	۲۵۰
TM-APP8	۵۵۰	۳۰۰	۲۵۰
TM-APP9	۵۰۰	۲۵۰	۲۵۰
TM-APP10	۶۰۰	۳۰۰	۳۰۰
TM-APP11	۶۰۰	۳۴۰	۲۶۰
TM-APP12	۶۵۰	۲۸۰	۳۷۰
TM-APP13	۶۲۰	۳۲۰	۳۰۰
TM- APP14	۶۵۰	۳۰۰	۳۵۰
TM-APP15	۶۵۰	۳۵۰	۳۰۰

۷-۱- ارزیابی نانوموتورهای سنتز شده

با سنتز نانو تیوب‌های کربنی به وسیله نرم‌افزار Hyperchem، عملکرد هر نانوموتور در نرم‌افزار Ascalaph Designer با محاسبه سرعت چرخش دورانی نانوموتور قبل از مجاورت با پپتید و سرعت حرکت خطی نانوموتور بعد از مجاورت پپتید، ارزیابی و نتایج حاصل در جدول ۴ تنظیم شد.

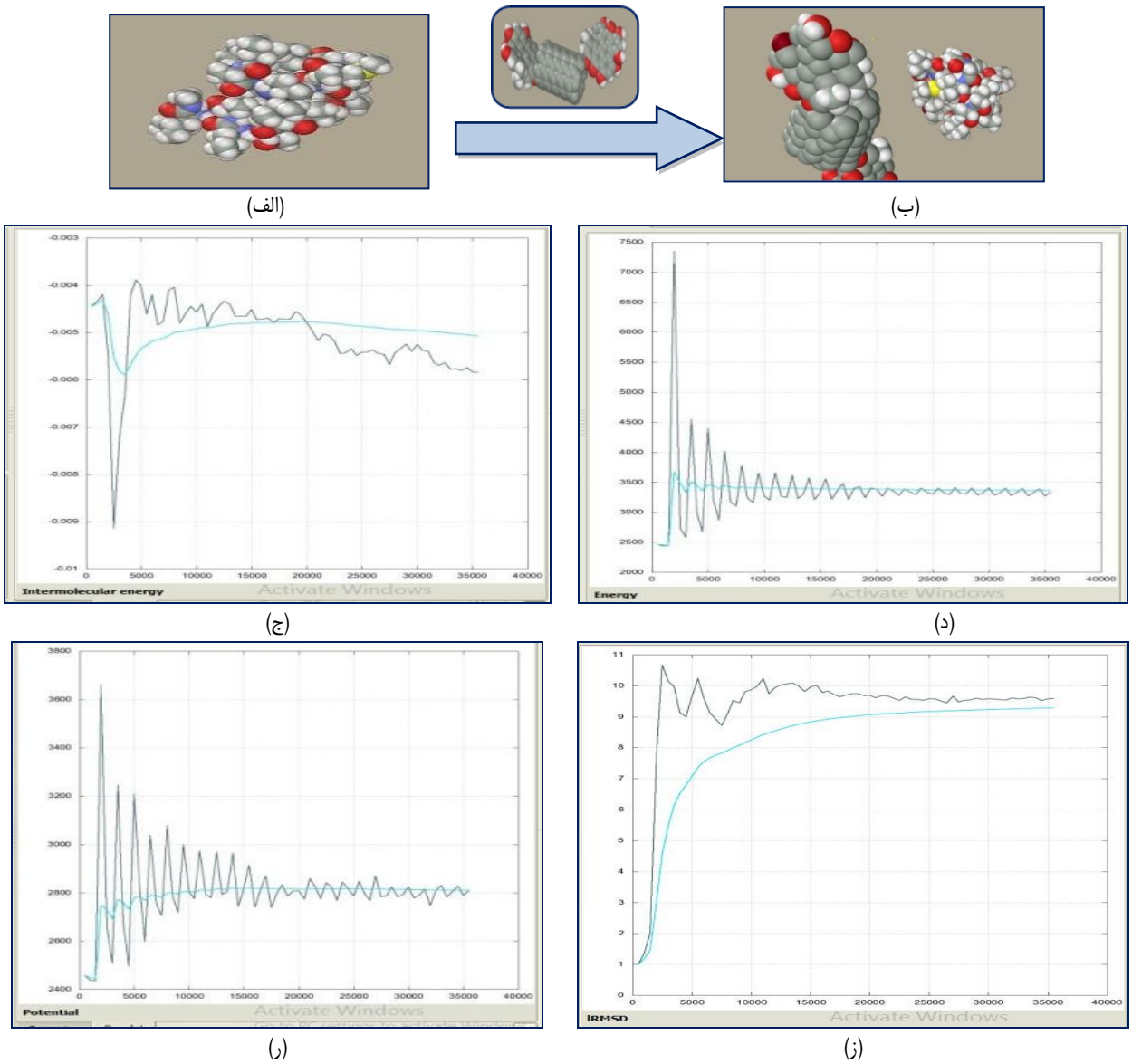
جدول ۴: مشخصات فیزیکی و شیمیایی نانوموتورها

تصویر نانوموتور	سایز تقریبی	سرعت چرخش دورانی	سرعت حرکت خطی	تعداد اتم	فرمول چرخ‌ها
 NM_1 (nm- 20 alcohol)	2×1 nm	6×10^8 rate per second	300×10^8 Angstrom per second	۱۴۰	OH
 NM_2 (nm- hypercine)	3.5×1 nm	7×10^8 rate per second	100×10^8 Angstrom per second	۱۵۴	$C_{30}H_{16}O_8$
 NM_3 (nm- retinol)	2.5×1 nm	6.6×10^8 rate per second	150×10^8 Angstrom per second	۱۵۱	$C_{20}H_{30}O_1$

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

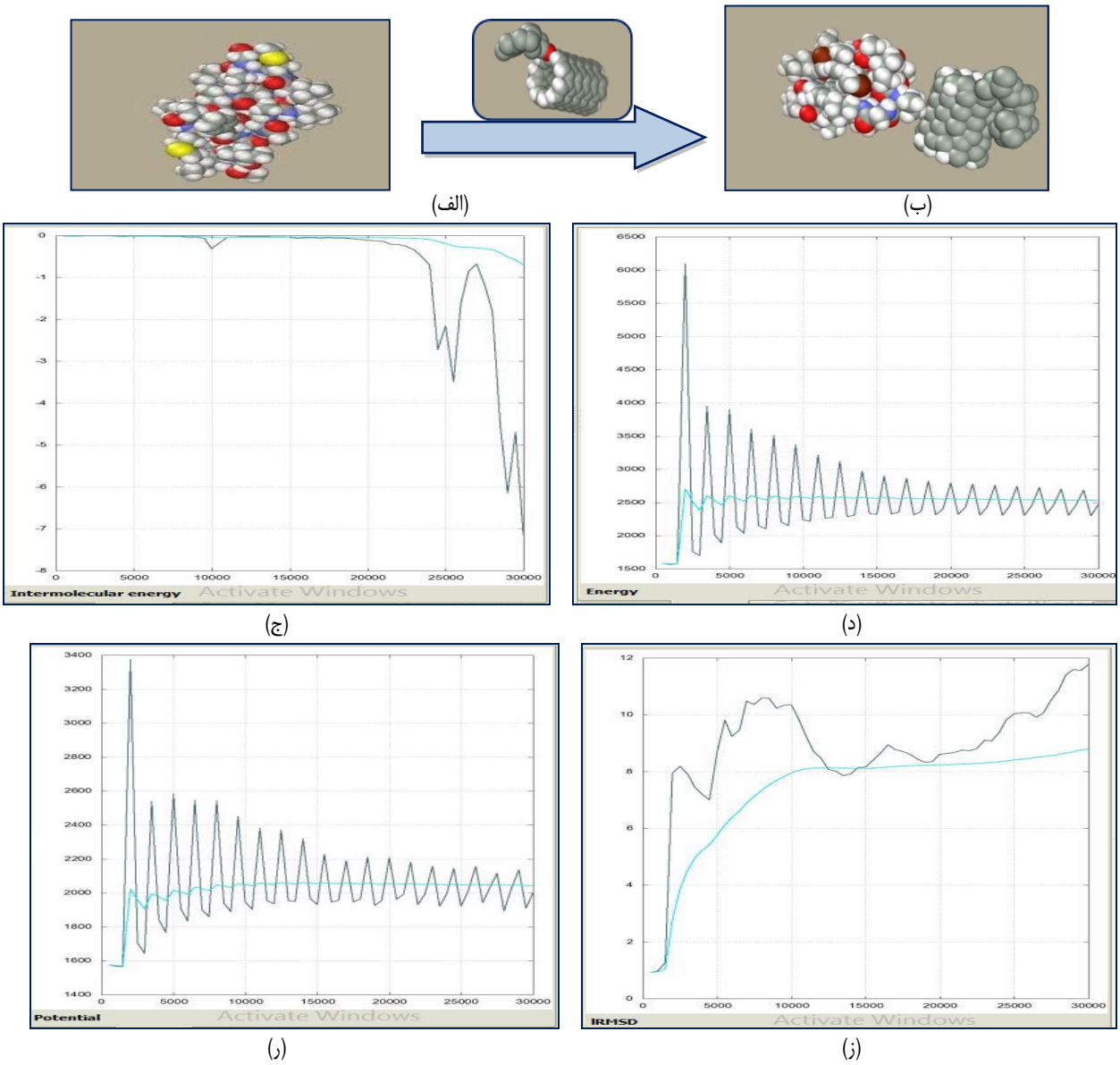
۸-۱- برهم‌کنش نانوموتورها و پپتیدهای سنتز شده

در طول شبیه‌سازی MD در محیط آبی فاصله بین دو اتم بارز هر پپتید (اتم‌های سولفیدی زرد رنگ) و فاصله چند آنگسترومی دو اتم منتخب از نانوموتور و پپتید بر اثر دور یا نزدیک شدن نانوموتور تغییر می‌کند و این تأثیر نانوموتور را بر تغییر ساختار پپتید در طی ۳۰،۰۰۰ ps نشان می‌دهد. در واقع با استفاده از این شبیه‌سازی، امکان بررسی تغییرات هندسی پپتیدها در طی برهم کنش با نانوموتورها ناشی از تغییرات انرژی به خصوص انرژی بین مولکولی نانوموتور و پپتید در طی گام‌های مختلف میسر شد. در پایان شبیه‌سازی ۴ پارامتر؛ انرژی بین مولکولی (ناشی از نیروهای دوقطبی- دوقطبی، پیوندهای هیدروژنی و نیروهای لاندون)، انرژی پتانسیل و مجذور مربع اختلاف مقادیر (RMSD) برای کاهش نوسانات زیادی هر متغیر و انرژی آزاد به عنوان یکی از مهم‌ترین پارامترهای اتصال نانوموتور به پروتئین (ΔG bind) که به انرژی آزاد برهم‌کنش بین ۲ مولکول نانوموتور و پروتئین (ΔG inter) + تغییرات انرژی درونی هر دو مولکول نانوموتور و پروتئین (ΔG intra;S+ΔG intra;L) انرژی آزاد حلال با نانوموتور و پروتئین (ΔG solv;L +ΔG solv;S) وابسته است، محاسبه شد. بنابراین با استفاده از پارامترهای اساسی در این شبیه‌سازی تقریب‌هایی از برخی نیروها را که نزدیک به واقعیت است، به دست آوردیم و در مجموع ۱۸۰ گراف و ۹۰ تصویر به دست آمده از ۳ نانوموتور و ۱۵ پپتید همانند شکل‌های ۳-۵ برای ارزیابی میزان تأثیر هر نانوموتور بر روی هر پپتید، بررسی شد.



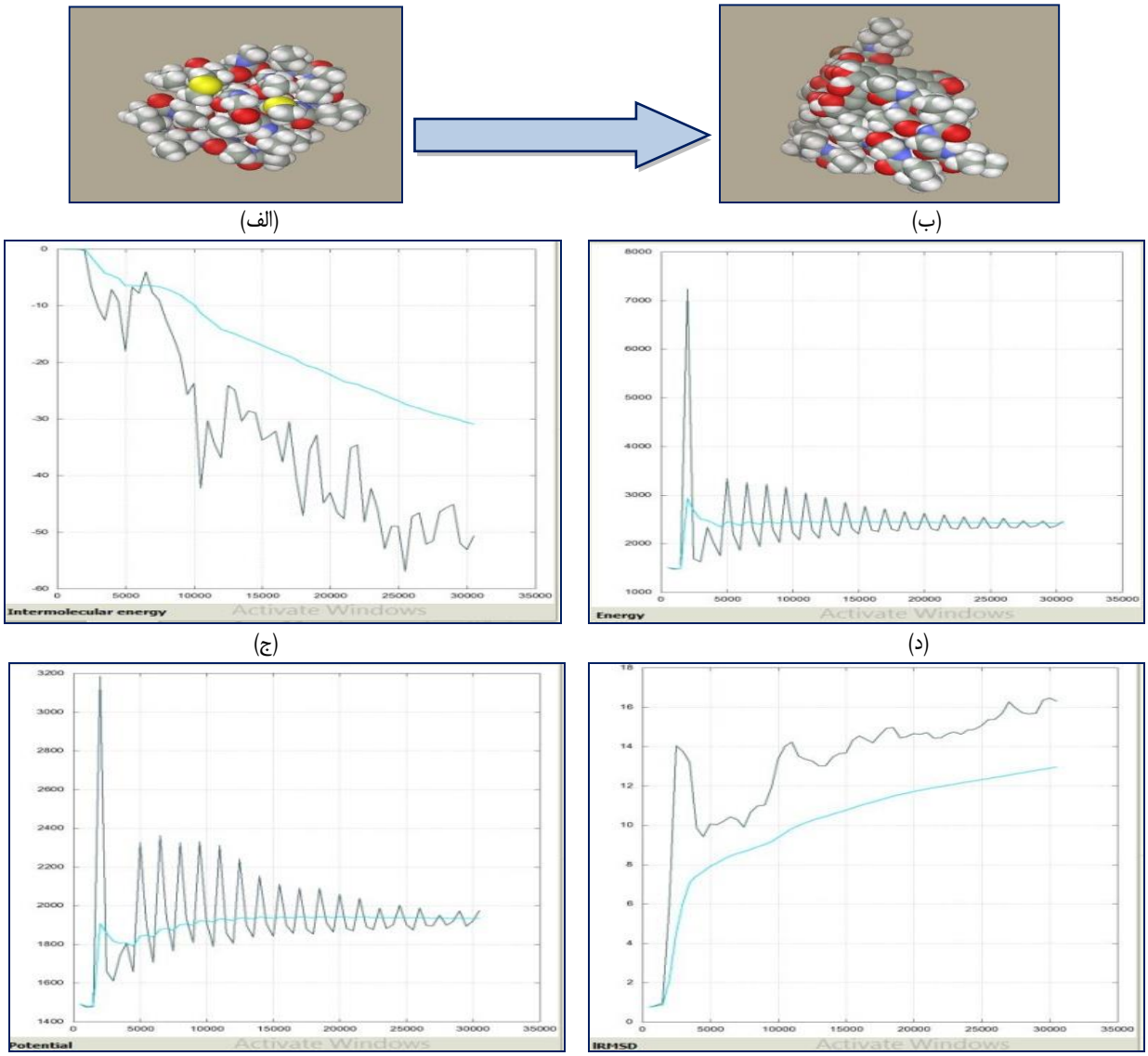
شکل ۳: بر هم‌کنش نانوموتور هایپرسینی و پپتید جهش یافته نوع ۴ (TM- APP5) در $T_{0\text{-}30.000}$ ps. (الف) ساختار نانوموتور و پپتید در T = 0 ps(ب) ساختار نانوموتور و پپتید در T = 30.000 ps (ج) انرژی بین مولکولی (د) انرژی آزاد (ر) پتانسیل (ز) irmsd

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]



شکل ۴: برهم‌کنش نانوموتور رتینولی و پپتید موتانت نوع ۹ (TM- APP10) در $T_{0\text{-}30.000}$ ps. (الف) ساختار نـانوموتور و پپتیـد در T = 0 ps (ب) ساختار نانوموتور و پپتید در زمان T = 30.000 ps (ج) انرژی بین مولکولی (د) انرژی آزاد (ر) پتانسیل (ز) irmsd

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]



شکل ۵: برهم‌کنش نانوموتور بیست الکل و پپتید موتانت نوع ۳ (TM- APP4) در $T_{0\text{-}30.000}$ ps. (الف) ساختار نانوموتور و پپتید در T = 0 ps (ب) ساختار نانوموتور و پپتید در T = 30.000 ps (ج) انرژی بین مولکولی (د) انرژی آزاد (ر) پتانسیل (ز) irmsd

در نهایت برای ارزیابی عملکرد نانوموتورها، صرف نظر از افزایش یا کاهش پارامترها، اختلاف تغییرات هر ۴ پارامتری که در پپتید موتانت نسبت به اختلاف تغییرات همان پارامتر در پپتید نرمال طی $T_{0\text{-}30.000}$ ps به ازای هر پپتید و هر نانوموتور محاسبه شده بود، مقایسه شد. به این ترتیب تنها در صورتی که نتیجه نسبت تغییرات، بزرگتر از ۱ می‌شد، بدین معنا بود که آن نانوموتور بر روی پپتید موتانت اثر بیشتری نسبت به پپتید نرمال داشته است. بر همین اساس با محاسبه نسبت تغییرات و بررسی داده‌های حاصل، عملکرد ۳ نانوموتور سنجیده و مقایسه برای تعیین بهترین عملکرد انجام شد.

نتایج

نتایج محاسبات ratio change حاصل از برهم‌کنش‌های ۳ نانوموتور و ۱۵ پپتید که در قالب جدول‌های ۱۷–۵ جمع‌بندی شده‌اند، نشان می‌دهد که در این مطالعه با توجه به در نظر گرفتن پارامترهای اصلی؛ تغییرات انرژی آزاد، پتانسیل، irmsd و انرژی بین مولکولی هر نانوموتور بر روی پپتیدی متفاوت مؤثر واقع بوده است. در جدول‌های ۵–۸ که داده‌های ratio change حاصل از این ۴ پارامتر را به ازای نانوموتور هایپرسینی و ۱۵ پپتید نشان می‌دهد، به ازای نانوموتور هایپرسینی و TM-APP5 (پپتید جهش یافته نوع ۴)، انرژی آزاد، پتانسیل، irmsd دارای مقادیر بیشتر از یک می‌باشند و

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

پارامتر مهم انرژی بین مولکولی، ۸ برابر انـرژی بـین مولکـولی این نانوموتور و پپتید سالم است. به علاوه از جـدول‌های ۹-۱۲ که داده‌های ratio change حاصل از این پارامترها بـه ازای نانوموتور رتینولی و ۱۵ پپتید جمع‌بندی شده‌اند، استنتاج شد که با توجه به تغییرات irmsd، انـرژی و مقـدار تغییـرات انـرژی بین‌مولکولی، نانوموتور رتینـولی (ویتـامین A) بـر روی TM-APP10 (پپتید جهش یافته نوع ۹) اثر بیشتری دارد، به ویـژه آن که ratio change پارامتر انرژی بین مولکـولی بـه ازای آن ۳۱/۸۱ برابر بیشتر از نوع نرمال آن (TM-APP1) اسـت. با بررسی جداول ۱۳-۱۶ نیز که داده‌های ratio change این ۴ پارامتر به ازای نانوموتور بیست الکله و ۱۵ پپتید را نشان می‌دهد، مشخص شد که ایـن نـاموتور بـر روی TM-APP4 (پپتید جهش یافته نوع ۳) تأثیر گذارتر از سایر پپتیدها است.

جدول ۵: مقدار تغییرات انرژی در سکانس‌های نرمال و موتانت پپتید TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor Hypercini ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۲۲۰۰	۳۰۰۰	۸۰۰	۱
APP 2	۲۳۰۰	۳۱۰۰	۸۰۰	۱
APP 3	۲۳۰۰	۳۲۰۰	۹۰۰	۱/۱
APP 4	۲۰۰۰	۲۸۵۰	۸۵۰	۱
APP 5	۲۵۰۰	۳۴۰۰	۹۰۰	۱/۱
APP 6	۲۴۰۰	۳۴۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 7	۲۳۰۰	۳۰۵۰	۷۵۰	۰/۹
APP 8	۲۷۰۰	۳۲۰۰	۵۰۰	۰/۶
APP 9	۲۳۰۰	۳۳۰۰	۱۰۰۰	۱/۲۵
APP 10	۲۴۰۰	۳۴۰۰	۱۰۰۰	۱/۲۵
APP 11	۲۴۰۰	۳۳۰۰	۷۰۰	۰/۸
APP 12	۲۴۵۰	۳۲۰۰	۷۵۰	۰/۹
APP 13	۲۵۰۰	۳۴۰۰	۹۰۰	۱/۱
APP 14	۲۰۰۰	۳۰۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 15	۲۳۰۰	۳۳۰۰	۱۰۰۰	۱/۲

جدول ۶: مقدار تغییرات irmsd سکانس‌های نرمـال و موتانـت پپتیـد TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor Hypercini ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۱	۹	۸	۱
APP 2	۱	۹/۵	۸/۵	۱/۰۶۲۵
APP 3	۱	۶	۵	۰/۶۲۵
APP 4	۱	۵	۴	۰/۵
APP 5	۱	۹/۳	۸/۳	۱/۰۳۷
APP 6	۱	۹	۸	۱
APP 7	۱	۶/۸	۵/۸	۰/۷۲۵
APP 8	۱	۹	۸	۱
APP 9	۱	۸/۵	۷/۵	۰/۹۳۷
APP 10	۱	۷/۵	۶/۵	۰/۸۱۲
APP 11	۱	۶	۵	۰/۶۲۵
APP 12	۱	۶	۵	۰/۶۲۵
APP 13	۱	۶/۵	۵/۵	۰/۶۸۷
APP 14	۱	۷/۵	۶/۵	۰/۸۱۲
APP 15	۱	۸/۵	۷/۵	۰/۹۳۷

جدول ۷: مقدار تغییرات پتانسیل سکانس‌های نرمال و موتانـت پپتیـد TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor Hypercini در طول شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۲۲۰۰	۲۵۰۰	۳۰۰	**۱**
APP 2	۲۲۵۰	۲۶۰۰	۳۵۰	۱/۱
APP 3	۲۲۵۰	۲۷۰۰	۴۵۰	۱/۵
APP 4	۲۰۵۰	۲۳۵۰	۳۰۰	۱
APP 5	۲۴۵۰	۲۸۰۰	۳۵۰	۱/۱
APP 6	۲۴۰۰	۲۸۰۰	۴۰۰	۱/۳
APP 7	۲۳۵۰	۲۵۵۰	۲۰۰	۰/۶
APP 8	۲۷۰۰	۲۸۰۰	۱۰۰	۰/۳
APP 9	۲۲۰۰	۲۷۵۰	۵۵۰	۱/۸
APP 10	۲۳۵۰	۲۸۰۰	۴۵۰	۱/۵
APP 11	۲۴۰۰	۲۷۰۰	۳۰۰	۱
APP 12	۲۴۵۰	۲۶۰۰	۱۵۰	۰/۵
APP 13	۲۴۰۰	۲۷۰۰	۳۰۰	۱
APP 14	۱۹۵۰	۲۴۰۰	۴۵۰	۱/۲
APP 15	۲۳۰۰	۲۷۰۰	۴۰۰	۱/۳

جدول ۸: تغییرات انرژی بین‌مولکولی سکانس‌های نرمال و موتانت پپتیـد TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor Hypercini در طول شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	change Ratio
APP 1	۰/۰۱	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۱
APP 2	۰/۰۰۵	۰/۰۰۸	۰/۰۰۳	۰/۶
APP 3	۰/۰۰۴۳	۰/۰۰۴	۰/۰۰۱	۰/۲
APP 4	۰/۰۴۵	۰/۰۶۵	۰/۰۲۰	۴
APP 5	۰/۰۴۵	۰/۰۰۵	۰/۰۴	۸
APP 6	۰/۰۰۴	۰/۰۰۳۹	۰/۰۰۰۵	۰/۱
APP 7	۰/۰۰۵	۰/۰۱۱	۰/۰۰۶	۱/۲
APP 8	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴۳	۰/۰۰۰۳	۰/۰۶
APP 9	۰/۰۰۴	۰/۰۰۵	۰/۰۰۰۶	۰/۱۲
APP 10	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴۷	۰/۰۰۰۱	۰/۰۲
APP 11	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴۱	۰/۰۰۰۶	۰/۱۲
APP 12	۰/۰۰۳	۰/۰۰۴۳	۰/۰۰۰۸	۰/۱۶
APP 13	۰/۰۰۳	۰/۰۰۴۵	۰/۰۰۱	۰/۲
APP 14	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴۳	۰/۰۰۰۴	۰/۰۸
APP 15	۰/۰۰۳	۰/۰۰۴۲	۰/۰۰۰۴	۰/۱۸

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

جدول ۹: مقدار تغییرات انرژی سکانس‌های نرمال و موتانت TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor retinol ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۱۸۰۰	۲۷۰۰	۹۰۰	۱
APP 2	۱۴۰۰	۲۳۰۰	۹۰۰	۱
APP 3	۱۶۰۰	۲۴۰۰	۸۰۰	۰/۸
APP 4	۱۵۰۰	۲۴۰۰	۹۰۰	۱
APP 5	۱۷۰۰	۲۶۰۰	۹۰۰	۱
APP 6	۱۷۰۰	۲۷۰۰	۱۰۰۰	۱/۱
APP 7	۱۵۰۰	۲۵۰۰	۱۰۰۰	۱/۱
APP 8	۱۵۰۰	۲۳۰۰	۸۰۰	۰/۸
APP 9	۱۵۰۰	۲۵۰۰	۱۰۰۰	۱/۱
APP 10	۱۵۰۰	۲۵۰۰	۱۰۰۰	۱/۱
APP 11	۱۶۰۰	۲۵۰۰	۹۰۰	۱
APP 12	۱۸۰۰	۲۷۰۰	۹۰۰	۱
APP 13	۱۵۰۰	۲۵۰۰	۱۰۰۰	۱/۱
APP 14	۱۵۰۰	۲۴۰۰	۹۰۰	۱
APP 15	۱۷۰۰	۲۷۰۰	۱۰۰۰	۱/۱

جدول ۱۰: مقدار تغییرات irmsd سکانس‌های نرمال و موتانت TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor retinol در ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۱	۹/۵	۸/۵	۱
APP 2	۱	۷/۵	۶/۵	۰/۷
APP 3	۱	۸	۷	۰/۸
APP 4	۱	۷	۶	۰/۷
APP 5	۱	۹	۸	۰/۹
APP 6	۱	۸/۵	۷/۵	۰/۸
APP 7	۰/۸	۷/۶	۶/۸	۰/۷
APP 8	۱	۹	۸	۰/۹
APP 9	۰/۸	۸	۷/۲	۰/۸
APP 10	۱	۸/۸	۷/۸	۰/۹
APP 11	۱	۸/۶	۷/۶	۰/۸
APP 12	۱	۹/۵	۸/۵	۱
APP 13	۱	۸	۷	۰/۸
APP 14	۱	۷	۶	۰/۷
APP 15	۱	۸	۷	۰/۸

جدول ۱۱: مقدار تغییرات پتانسیل سکانس‌های نرمال و موتانت TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor retinol در ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۱۸۵۰	۲۲۵۰	۴۰۰	۱
APP 2	۱۴۰۰	۱۸۵۰	۴۵۰	۱/۱
APP 3	۱۶۰۰	۱۹۰۰	۳۰۰	۰/۷۵
APP 4	۱۵۰۰	۱۹۰۰	۴۰۰	۱
APP 5	۱۷۰۰	۲۷۰۰	۴۰۰	۱
APP 6	۱۷۰۰	۲۲۰۰	۵۰۰	۱/۲
APP 7	۱۵۰۰	۲۰۵۰	۵۵۰	۱/۳
APP 8	۱۵۰۰	۱۸۰۰	۳۰۰	۰/۷
APP 9	۱۵۵۰	۲۰۵۰	۵۰۰	۱/۲
APP 10	۱۶۰۰	۲۱۰۰	۵۰۰	۱/۲
APP 11	۱۶۵۰	۲۰۵۰	۴۰۰	۱
APP 12	۱۷۰۰	۲۳۰۰	۶۰۰	۱/۵
APP 13	۱۶۰۰	۲۰۰۰	۴۰۰	۱
APP 14	۱۵۰۰	۱۹۵۰	۴۵۰	۱/۱
APP 15	۱۸۰۰	۲۲۵۰	۴۵۰	۱/۱

جدول ۱۲: مقدار تغییرات انرژی بین‌مولکولی سکانس‌های نرمال و موتانت TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor retinol در ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۰/۰۴	۰/۰۱۸	۰/۰۲۲	۱
APP 2	۰/۰۰۹	۰/۰۱۴	۰/۰۰۵	۰/۲۲
APP 3	۰/۰۱	۰/۰۰۴	۰/۰۰۹۶	۰/۴۳
APP 4	۰/۰۱	۰/۰۲	۰/۰۱	۰/۴۵
APP 5	۰	۰/۴	۰/۴	۱۸/۱
APP 6	۰/۰۰۹	۰/۰۰۷۸	۰/۰۰۱۷	۰/۰۷۷
APP 7	۰/۰۱۲	۰/۰۱	۰/۰۰۲	۰/۰۹۰
APP 8	۰/۰۱	۰/۰۰۹۵	۰/۰۰۰۵	۰/۰۲۲
APP 9	۰/۰۱	۰/۰۱۲۵	۰/۰۰۲۵	۰/۱
APP 10	۰	۰/۷	۰/۷	۳۱/۸
APP 11	۰/۰۱	۰/۰۱	۰/۰۰۱۲	۰/۰۵
APP 12	۰/۰۰۸	۰/۰۱۳۵	۰/۰۰۵۵	۰/۲۵
APP 13	۰/۰۰۸	۰/۰۱۲	۰/۰۰۴	۰/۱۸
APP 14	۰/۰۱	۰/۰۱۵	۰/۰۰۵	۰/۲۲
APP 15	۰/۰۰۶۵	۰/۰۰۹۴	۰/۰۰۲۹	۰/۱۳

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

جدول ۱۳: مقدار تغییرات انرژی در سکانس‌های نرمال و موتانت TM- APP بعد از مواجهه با Nanomotor 20-Oh در ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۱۷۰۰	۲۵۰۰	۸۰۰	۱
APP 2	۱۹۰۰	۲۹۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 3	۱۶۰۰	۲۶۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 4	۱۵۰۰	۲۵۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 5	۱۶۰۰	۲۶۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 6	۱۶۵۰	۲۶۰۰	۹۵۰	۱/۱
APP 7	۱۹۰۰	۲۹۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 8	۱۵۰۰	۲۵۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 9	۲۴۰۰	۱۴۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 10	۱۸۰۰	۲۷۰۰	۹۰۰	۰/۹
APP 11	۱۷۰۰	۲۷۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 12	۱۶۰۰	۲۵۰۰	۹۰۰	۰/۹
APP 13	۱۹۰۰	۲۹۰۰	۱۰۰۰	۱/۲
APP 14	۱۳۰۰	۲۲۰۰	۹۰۰	۰/۹
APP 15	۱۴۰۰	۲۵۰۰	۱۱۰۰	۱/۳

جدول ۱۴: مقدار تغییرات irmsd سکانس‌های نرمال و موتانت TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor 20-Oh ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۱	۱۴/۵	۱۳/۵	۱
APP 2	۱	۸	۷	۰/۵
APP 3	۱	۷	۶	۰/۴
APP 4	۱	۱۳	۱۲	۰/۸
APP 5	۱	۹	۸	۰/۶
APP 6	۱	۹/۵	۸/۵	۰/۶
APP 7	۱	۱۱	۱۰	۰/۷
APP 8	۱	۱۱	۱۰	۰/۷
APP 9	۱	۱۰	۹	۰/۶
APP 10	۱	۱۲	۱۱	۰/۸
APP 11	۱	۱۳	۱۲	۰/۸
APP 12	۱	۹	۸	۰/۶
APP 13	۱	۱۰	۹	۰/۶
APP 14	۱	۱۰	۹	۰/۶
APP 15	۱	۱۱	۱۰	۰/۷

جدول ۱۵: مقدار تغییرات پتانسیل سکانس‌های نرمال و موتانت TM-APP بعد از مواجهه با Nanomotor 20-Oh ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۱۶۵۰	۲۱۰۰	۴۵۰	۱
APP 2	۱۷۰۰	۲۳۰۰	۶۰۰	۱/۳
APP 3	۱۶۰۰	۲۱۰۰	۵۰۰	۱/۱۱
APP 4	۱۴۵۰	۱۹۵۰	۵۰۰	۱/۱۱
APP 5	۱۶۰۰	۲۰۵۰	۴۵۰	۱
APP 6	۱۶۵۰	۲۱۵۰	۵۰۰	۱/۱۱
APP 7	۱۸۵۰	۲۳۰۰	۴۵۰	۱
APP 8	۱۵۰۰	۱۹۰۰	۴۰۰	۰/۸
APP 9	۱۳۵۰	۱۸۵۰	۵۰۰	۱/۱۱
APP 10	۱۸۰۰	۲۳۰۰	۵۰۰	۱/۱۱
APP 11	۱۶۰۰	۲۰۰۰	۴۰۰	۰/۸
APP 12	۱۵۵۰	۲۰۵۰	۵۰۰	۱/۱۱
APP 13	۱۷۵۰	۲۳۰۰	۵۵۰	۱/۲
APP 14	۱۷۰۰	۲۲۰۰	۵۰۰	۱/۱۱
APP 15	۱۶۰۰	۲۰۵۰	۴۵۰	۱

جدول ۱۶: مقدار تغییرات انرژی بین‌مولکولی سکانس‌های نرمال و موتانت --TM APPبعد از مواجهه با Nanomotor 20-Oh ابتدا و انتهای شبیه‌سازی

	T_0	T_{30000}	ΔT	Ratio change
APP 1	۰	۱۹	۱۹	۱
APP 2	۰	۰/۲	۰/۲	۰/۰۱
APP 3	۰	۲	۲	۰/۱
APP 4	۰	۳۰	۳۰	۱/۵
APP 5	۰	۶	۶	۰/۳
APP 6	۰	۳	۳	۰/۱
APP 7	۰	۹	۹	۰/۴
APP 8	۰	۱۶/۵	۱۶/۵	۰/۸
APP 9	۰	۱۳/۵	۱۳/۵	۰/۷
APP 10	۰	۱۷	۱۷	۰/۹
APP 11	۰	۳۰	۳۰	۱/۵
APP 12	۰	۱۱	۱۱	۰/۵
APP 13	۰	۸	۸	۰/۴
APP 14	۰	۱۸	۱۸	۰/۹
APP 15	۰	۲/۱	۲/۱	۰/۱

بحث و نتیجه‌گیری

در بیماری آلزایمر (AD) مسیرهای عصبی کولینرژیک تخریب می‌شود و به دنبال آن استیل کولین مغز کاهش می‌یابد. به همین دلیل از داروهای کولینرژیک جهت درمان اختلالات شناختی استفاده می‌شود. مهارکننده‌های استیل کولین مانند؛ تاکرین، دونپزیل، گالانتامین، ریواستیگمین، فیزوستیگمین، متریفونات و اپتاستیگمین بهبود تقریباً ۵٪ در درمان بیماری ایجاد می‌کنند. داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب نیز در بهبود اختلالات رفتاری بیمار آلزایمری می‌توانند مفید باشند اما اکثر داروهای موجود تنها به عنوان مسکن عمل می‌کنند و نقش مؤثری در درمان نداشته‌اند [۲۷]. با این که هر گامی با هدف قرار دادن پروتئین tau یا با تداخل در روند تجمع پپتید-های آمیلوئید بتا و پاک‌سازی فیبریل‌های آمیلوئیدی، یک راهکار درمان برای جلوگیری یا به تأخیر انداختن شروع AD محسوب می‌شود، اما تاکنون با وجود تعداد بازدارنده‌ها، واکسن‌ها و ترکیبات مورد آزمایش تمامی آن‌ها برای کاهش سرعت پیشرفت AD ارثی و اکتسابی ناموفق بوده‌اند.

دانشمندان بر این باور هستند که داروهای فعلی فاقد اختصاصیت و تمایل اتصال بهینه به الیگومرهای سمّی Aβ42

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

و فیبریل‌ها و قطعات حاصل از آن‌ها هستند. با وجود مطالعات آزمایشگاهی گسترده نیز محققان تاکنون به درک کاملی از چگونگی تشکیل هسته و سنتز سریع فیبریل‌های آمیلوئیدی دست نیافته‌اند و اطلاعاتی در مورد جزئیات این که چگونه بعضی از ترکیبات و مهارکننده‌ها در محیط کشت سلول‌های آلوده به الیگومرها، منجر به کاهش تشکیل فیبریل‌ها و سمّیت ناشی از آن‌ها می‌شوند، کسب نکرده‌اند [۲۸]. از طرفی شواهد آزمایشگاهی نشان می‌دهد که الیگومرهای کوچک Aβ42 گونه‌های سمّی اولیه هستند، اما با این وجود چون Aβ42 تمایل ذاتی بالایی برای کسب مجموعه‌ای از کنفورماسیون‌ها و پلی مورفیسم‌ها دارد، ابزارهای استاندارد بیولوژی برای ارائه ساختار کمپلکس مونومری و الیگومری Aβ42 با مهارکننده‌ها موفق نبوده‌اند و اطلاعات آزمایشگاهی جزئی در مورد الیگومرها وجود دارد [۲۹].

از سوی دیگر به دلیل حساسیت شرایط آزمایشگاهی از جمله: pH، دما، غلظت، قدرت یونی و استرس و... بررسی رشد فیبریل‌ها با استفاده از پپتیدهای Aβ مصنوعی (سنتز شده) یا برگرفته شده از مغز بیماران آلزایمری در شرایط in vitro دشوار می‌باشد [۳۰]. بنابراین، با توجه به محدودیت‌ها و عدم موفقیت کامل در درمان این بیماری، شبیه‌سازی‌های کامپیوتری برای کسب اطلاعات دقیق در رابطه با گردهم آیی و تجمع پپتیدهای آمیلوئیدی و مکانیسم‌های مولکولی مهار کننده‌ها ابزار مهمی هستند [۲۸]. شبیه‌سازی‌های رایانه‌ای در زمینه‌های مختلف در حال تبدیل شدن به بخش جدا نشدنی بسیاری از پژوهش‌ها است و به درک مسائل مختلف در سطح اتمی کمک می‌کند و فرصت مناسبی برای انجام انواع مطالعات شامل: طراحی مولکولی و پروتئین، طراحی داروهای جدید با کارایی و سرعت بالاتر و هزینه کمتر و همچنین مدل‌سازی فراهم کرده است [۷].

با وجود پیشرفت‌های مستمر در علوم کامپیوتر، شبیه‌سازی‌های اتمی کامل از تشکیل پلاک آمیلوئید به علت درجه آزادی بیش از حد اتم‌های فیبریل‌ها و ظرفیت زمانی محدود، هنوز دور از دسترس هستند. اما تاکنون تحقیقات بسیاری از این طریق بر روی مهارکننده‌ها و تأثیر آن‌ها بر روی پپتیدهای مونومری یا الیگومری شده با طول و توالی‌های مختلف انجام شده است [۲۸]. به دنبال مطالعات آزمایشگاهی و شبیه‌سازی، تأیید و درک چگونگی اثر بسیاری از ترکیبات از جمله؛ بروموکریپتین، کاروتن، کاتچین، رتینال، اسید رتینوئیک، ریفامپین، ریفامپیسین B، تتراسیکلین، پروتوپورفیرین روی، کورکومین، هیدروکلراید، لوودوپا، دوپامین، کامپفرول، پرفنازین و فتالوسیانین و ... بر روی مهار تجمع الیگومرهای آمیلوئید بتا نشان داده شده است [۳۱-۳۳،۲۴]. همان‌طور که Bramanti و همکاران با استفاده از روش FTIR به همراه تکنیک فلورسنس تیوفلاوین T (Th T)، با اندازه‌گیری‌های فلوئورسنس نشان دادند که هایپرسین با دوز مشخصی با کنفورماسیون‌های $\beta - Sheet$ الیگومرهای Aβ برهم‌کنش می‌دهد و مانع از تشکیل فیبر یل‌ها می‌گردد. ضمن این‌که با استنباط نتایج FTIR بیان کردند، ازآنجاکه در فرآیند تجمع بخشی از الیگومرهای Aβ (دایمرها، تریمرها و تترامرها) افزایش می‌یابند، بنابراین دوزهای $\beta - Sheet$ افزایش یافته و در نتیجه تعداد جایگاه‌های اتصال هایپرسین نیز بیشتر خواهد شد. بنابراین می‌توان از هایپرسین به عنوان مهارکننده تشکیل الیگومرهای بزرگتر و در نهایت تشکیل فیبریل‌ها استفاده کرد [۳۴].

در این مطالعه نیز که از شبیه‌سازی رایانه‌ای برای ارزیابی ساختار پپتیدهای آمیلوئید که شامل انواع موتانت و نرمال بود، هنگام مواجه شدن با چند نوع نانوموتور به عنوان دارو استفاده شد، نخست توالی ژنتیکی ژن app در افراد سالم از طریق چندین پایگاه داده مانند: GenomeEuro، NCBI بررسی و توالی پروتئینی APP695 انسانی ایزوفرم APP770 (با کد شناسایی P05067 در Uniport) از پایگاه داده NCBI با فرمت FAST A گرفته شد. سپس ۱۴ موتاسیون دمین ترانس ممبرن (TM)، دارای پپتید آمیلوئید بتا به همراه توالی نرمال این قسمت به عنوان کنترل انتخاب شدند و سنتز ساختار ۳ بعدی ۱۴ پپتید با طول ۲۴ آمینو اسید (TM-APP) در بیماران مبتلا به آلزایمر و توالی افراد سالم، در نرم‌افزار Ascalaph Designer انجام و ۱۵ پپتید به عنوان هدف انتخاب شدند. ضمن این که به طور جالب توجهی مشاهده شد که پپتیدهای سنتز شده تنها در دمای ۳۱۰،۱۵ درجه کلوین معادل دمای بدن انسان، به ساختار ۳ بعدی پایدار خواهند رسید و به عنوان عامل هدف می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. سپس سنتز نانو موتورها توسط نرم‌افزار Hyper Chem با نسخه ۸ .۰ .۱۰ محصولی از شرکت MakoLab بر روی لپ‌تاپ Asus با CPU Core i5- 4200 U, 1.6 GHz انجام شد و بعد از بررسی پایداری آن‌ها در نرم‌افزار Ascalaph، تک‌به‌تک اتم‌های چرخ‌ها بر روی بدنه CNT (نانو تیوپ‌های کربنی) قرار داده شد. درنهایت ۳ نوع نانو موتور سنتز و پارامترهای میدان نیرو و توپولوژی، با پارامترهای پیش‌فرض AMBER بررسی شد. همچنین مدل آب

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

TIP3Pبا یک جعبه مکعب (۱۲ A^o) برای حل کردن تمام ساختارها مورداستفاده قرار گرفت. فاصله قطع تعامل الکترواستاتیک بین APPs و CNT، ۱۲ Å و واندروالسی بین ۱۲-۱۴ Å بود. پس از به حداقل رساندن انرژی سیستم، شبیه‌سازی MD به‌طور جداگانه برای ۳۰،۰۰۰ پیکوثانیه (PS) در NVT با ۳۱۰ درجه کلوین انجام شد. درجه حرارت با استفاده از یک ترموستات لانگوین تنظیم و فشار در ۱/۰ اتمسفر با استفاده از مقیاس‌بندی مرتبه‌ای ایزوتروپیک ثابت نگه داشته شد. در پایان شبیه‌سازی، پارامترهای مختلف، از قبیل انرژی آزاد، انرژی مولکولی، انرژی پتانسیل و RMSD به طور جداگانه برای هر یک از ساختارها بررسی شدند. سپس، نسبت اختلاف تغییرات برای هر پارامتر محاسبه شد. در نهایت با برآوردهای ۴ پارامتر به ازای هر نانو موتور و ۱۵ پپتید، این مطالعه نشان داد به دلیل تفاوت در ساختار ۳ بعدی APP نرمال و انواع موتانت، میزان نیروهای متفاوتی از انواع نانوموتورها به پپتیدها وارد می‌گردد که منجر به درجاتی از تغییر ساختار در آن‌ها می‌شود. در واقع هر نانوموتوری برای نوعی موتاسیون مناسب است و فردی که دچار آلزایمر با موتاسیون خاصی است، باید برای درمان و پیشگیری از نانوموتورهای خاصی استفاده کند و یک نانوموتور جوابگوی تمام موتاسیون‌ها نیست. ضمن این که مشخص شد، برای درمان بیماری آلزایمر ناشی از TM-APP5 که آمینو اسید ترئونین ۷۱۴ واقع در ترانس ممبرن، به دلیل mutation misssense در نوکلئوتید ۲۷۵۳۳۳ توالی ژن app، به ایزولوسین تبدیل شده است، نانوموتور هایپرسینی مؤثرتر از سایر نانوموتورها می‌باشد. علاوه بر این نانوموتور رتینولی نیز بر روی TM-APP10 که آمینواسید ایزولوسین ۷۱۶ واقع در ترانس ممبرن، به دلیل جهش نقطه‌ای misssense در نوکلئوتید ۲۷۵۳۳۸ توالی ژن app، به فنیل آلانین تبدیل می‌شود، بسیار کارآمد هست. در عین حال نانوموتور بیست الکل نیز تا حدودی بر روی TM-APP4 که اسید آمینه ترئونین ۶۳۸ بر اثر جهش نقطه‌ای misssense در نوکلئوتید ۲۷۵۳۳۲ توالی ژن app با آلانین تعویض می‌شود، مثمر ثمر است. ناگفته نماند؛ با توجه به این که APP یک گلیکو پروتئین قطبی است و پپتیدهای ۲۴ آمینو اسیدی سنتز شده دارای گروه‌های قطبی هستند، نانوموتورهایی بیشتر بر روی تغییر ساختار پپتید و در نهایت جلوگیری از تشکیل فیبریل و پلاک و در واقع پیشگیری و درمان آلزایمر مؤثر هستند، که دارای چرخ‌هایی با گروه‌های قطبی باشند تا اثر و برهم کنش بیشتر آن‌ها بر روی قسمت ترانس ممبرن، منجر به تغییر شکل ساختار ۳ بعدی پروتئین APP شود. همان‌گونه که در سال Li و همکاران برای بررسی اثرات نانو پارتیکل‌های هیدروفوبیک (HP) بر روی قطعه اکتامر (۱۶-۲۲) Aβ، با ۳ شبیه‌سازی RMSD توسط نرم افزار GROMACS و نیروی میدان GROMOS9643A1 به این نتیجه رسیدند که در نبود نانو تیوب‌های کربنی SWCNT، (۱۶-۲۲) Aβ اکتامرهای غنی از $\beta - Sheet$ تشکیل می‌دهند. در حالی که وجود نانو تیوب‌ها باعث کاهش و ناپایدار شدن قابل توجه محتوای $\beta - Sheet$ های منظم پیش‌ساز فیبریلی و تشکیل تجمعات کویل نامنظم شده می‌شود [۳۵]. از طرفی بسیاری از خواص منحصر به فرد در نانو تیوپ‌های کربنی (CNTs) از جمله: ساختار منظم، مساحت سطحی، نسبت ابعاد بالا، وزن خیلی کم، قدرت مکانیکی بالا و... منجر به استفاده از آن‌ها به عنوان سنسورهای بیومولکولی در پزشکی، هم برای بر هم‌کنش مستقیم با عامل بیماری‌زا و هم برای تحویل دارو به جایگاه اختصاصی می‌شود. علاوه بر این برهم‌کنش‌های CNTs با پپتیدها، پروتئین‌ها، چربی‌های غشاء، قندها و اسید نوکلئیک‌ها، تغییرات ساختاری و عملکردی و کنفورماسیونی مولکول‌های جذب شده بر روی سطح CNT را نشان می‌دهد [۲۹]. از آنجا که نانولوله‌های کربنی تک دیواره-Single (Walled Carbon Nanotube)، ساختارهای لوله‌ای مانند با قطر ۰/۴_۳/۵ و هیدروفوبیک (HP) هستند، بدون ایجاد سمّیت کوتاه مدت یا بلند مدت در سلول از طریق دو لایه لیپیدی به راحتی وارد سیتوپلاسم و هسته می‌شوند. بنابراین نسبت به مهار کننده‌های پپتیدی و برخی مولکول‌های کوچک به دلیل مشکل نفوذپذیری سد خونی-مغزی که برای درمان قابل استفاده نمی‌باشند، برتری دارند. اما برخی محدودیت‌ها نیز برای استفاده از آن‌ها وجود دارد از جمله: در ابعاد بسیار بزرگ نانو لوله‌های کربنی می‌توانند بسیار سیتوتوکسیک باشند به طوری که قادر هستند دیواره سلول‌های زنده را تغییر بدهند [۳۵]. بر این اساس در مطالعات مبنی بر سلول، سایزهای محدود نانولوله‌های کربنی باید استفاده شود. ضمن این که CNTs در آب نامحلول هستند و حلالیت CNTs عامل‌دار شده به میزان زیادی افزایش می‌یابد. بنابراین می‌توان در محیط محلول با ترکیبات غیر کووالانسی آن‌ها را عامل‌دار کرد [۲۹].

نانو موتورها یا ماشین آلات مصنوعی نوید بزرگی برای آینده متفاوت برنامه‌های زیست‌پزشکی به ارمغان می‌آورند. پیشرفت

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

های اخیر در قسمت‌های مختلف پزشکی مانند: داروسازی هدفمند، افزایش دقت در جراحی‌های مغز و اعصاب، بیوپسی سلول، مرتب‌سازی سلول و سنجش‌های تشخیص علائم بیماری‌ها با استفاده از آن‌ها صورت گرفته است [۳۶]. این ذرات با استفاده از انرژی شیمیایی قادر به حرکت جهت‌دار در محیط-هایی مانند رگ‌های خونی هستند و می‌توانند اختلالاتی که در محیط به وجود می‌آید مانند نوسانات حرکتی را تحمل کنند [۳۷] و این مطالعه شواهد اولیه دال بر تأثیر مثبت برخی نانوموتورهای سنتز شده را به ما نشان داد. اما ضمن نتایج گرفته شده می بایست این شبیه‌سازی را به طور گسترده‌تر و با بررسی ساختار کامل پروتئین APP با استفاده از ابر کامپیوترها و در عمل نشان داد که نانوموتورها می‌توانند در این راستا کارآمد باشند. در صورت موفق بودن داده‌های تجربی می‌توان از این ساختارها به عنوان یک دارو در جهت درمان و پیشگیری استفاده نمود. همچنین مطالعات اولیه بر روی حیوان و انسان نیز در آینده باید انجام گردد و میزان ورودی این ساختارهای نوین به مغز و عملکرد آن‌ها در شرایط واقعی باید مورد ارزیابی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد سعیده جعفری نژاد از دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر می‌باشد. بدین وسیله از کلیه افرادی که در این تحقیق به ما یاری رسانیدند تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Jalili S. Computer simulations (molecular dynamics and Monte Carlo). 2th ed. Tehran: Nasir al-Din Tusi's Industrial School; 2007. Persian.
2. Scheraga HA, Khalili M, Liwo A. Protein-folding dynamics: overview of molecular simulation techniques. Annu Rev Phys Chem. 2007;58:57-83.
3. Beck DA, Daggett V. Methods for molecular dynamics simulations of protein folding/unfolding in solution. Methods. 2004;34(1):112-20.
4. Kantor AL, Long LN, Micci MM. Molecular dynamics simulation of dissociation kinetics. Journal of Thermophysics and Heat Transfer. 2001; 15(4): 478-83.
5. Daggett V. Molecular dynamics simulations of the protein unfolding/folding reaction. Acc Chem Res. 2002;35(6):422-9.
6. Leach AR. Molecular Modelling: Principles and Applications. 2th ed. UK: Prentice Hall; 2001.
7. Adcock SA, McCammon JA. Molecular dynamics: survey of methods for simulating the activity of proteins. Chem Rev. 2006;106(5):1589-615.
8. Karplus M, McCammon JA. Molecular dynamics simulations of biomolecules. Nat Struct Biol. 2002;9(9):646-52.
9. Leach AR, Gillet VJ. An introduction to chemoinformatics: Springer; 2007.
10. Moreno-Gonzalez I, Soto C. Misfolded protein aggregates: mechanisms, structures and potential for disease transmission. Semin Cell Dev Biol. 2011;22(5):482-7.
11. Irizarry MC. Mechanism of Neuronal Death in Alzheimer's Disease. Springer; 2002. p. 133-8.
12. Ondrejcak T, Klyubin I, Hu NW, Barry AE, Cullen WK, Rowan MJ. Alzheimer's disease amyloid beta-protein and synaptic function. Neuromolecular Med. 2010;12(1):13-26.
13. Li M, Chen L, Lee DH, Yu LC, Zhang Y. The role of intracellular amyloid beta in Alzheimer's disease. Prog Neurobiol. 2007;83(3):131-9.
14. Al-Hilaly YK, Williams TL, Stewart-Parker M, Ford L, Skaria E, Cole M, et al. A central role for dityrosine crosslinking of Amyloid-β in Alzheimer's disease. Acta Neuropathologica Communications. 2013; 1(83): 1-17.
15. Newman M, Musgrave IF, Lardelli M. Alzheimer disease: amyloidogenesis, the presenilins and animal models Biochim Biophys Acta. 2007;1772(3):285-97.
16. Kowalska A. Genetic basis of neurodegeneration in familial Alzheimer's disease. Pol J Pharmacol. 2004;56(2):171-8.
17. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis. The Lancet. 2013; 381(9882): 2016-23.
18. Price DL, Sisodia SS. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. Annu Rev Neurosci. 1998;21:479-505.
19. Dawkins E, Small DH. Insights into the physiological function of the β-amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease. J Neurochem. 2014;129(5):756-69.
20. van der Kant R, Goldstein LS. Cellular functions of the amyloid precursor protein from development to dementia. Dev Cell. 2015;32(4):502-15.
21. Glabe C. Intracellular mechanisms of amyloid accumulation and pathogenesis in Alzheimer's disease. J Mol Neurosci. 2001;17(2):137-45.
22. Zheng H, Koo EH. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. Molecular Neurodegeneration. 2006; 1(1): 5.
23. Nalivaeva NN, Turner AJ. The amyloid precursor protein: a biochemical enigma in brain development,

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

function and disease. FEBS Lett. 2013;587(13):2046-54.
24. Hamley IW. The amyloid beta peptide: a chemist's perspective. Role in Alzheimer's and fibrillization. Chem Rev. 2012;112(10):5147-92.
25. Kirkitadze MD, Kowalska A. Molecular mechanisms initiating amyloid beta-fibril formation in Alzheimer's disease. Acta Biochim Pol. 2005;52(2):417-23.
26. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2013;9(2):208-45.
27. Aminoff M, Greenberg D, Simon R. Clinical Neurology. Translated by Mirafzal A, Sadraei A, Alizadeh F. Tehran: Meyer's Book Publishing Cultural Institute; 2012. Persian.
28. Nguyen P, Derreumaux P. Understanding amyloid fibril nucleation and aβ oligomer/drug interactions from computer simulations. Acc Chem Res. 2014;47(2):603-11.
29. Jana AK, Sengupta N. Adsorption mechanism and collapse propensities of the full-length, monomeric Aβ(1-42) on the surface of a single-walled carbon nanotube: a molecular dynamics simulation study. Biophys J. 2012;102(8):1889-96.
30. Cheon M, Chang I, Mohanty S, Luheshi LM, Dobson CM, Vendruscolo M, et al. Structural reorganisation and potential toxicity of oligomeric species formed during the assembly of amyloid fibrils. PLoS Comput Biol. 2007;3(9):1727-38.
31. Bajic V, Milovanovic ES, Spremo-Potparevic B, Zivkovic L, Milicevic Z, Stanimirovic J, et al. Treatment of Alzheimer's disease: classical therapeutic approach. Current Pharmaceutical Analysis. 2016; 12(2): 82-90.
32. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. Cell. 2012;148(6):1204-22.
33. Re F, Airoldi C, Zona C, Masserini M, La Ferla B, Quattrocchi N, et al. Beta amyloid aggregation inhibitors: small molecules as candidate drugs for therapy of Alzheimer's disease. Curr Med Chem. 2010;17(27):2990-3006.
34. Bramanti E, Lenci F, Sgarbossa A. Effects of hypericin on the structure and aggregation properties of β-amyloid peptides. Eur Biophys J. 2010;39(11):1493-501.
35. Li H, Luo Y, Derreumaux P, Wei G. Carbon nanotube inhibits the formation of β-sheet-rich oligomers of the Alzheimer's amyloid-β(16-22) peptide. Biophys J. 2011;101(9):2267-76.
36. Wang J, Gao W. Nano/microscale motors: biomedical opportunities and challenges. ACS Nano. 2012; 6(7): 5745-51.
37. Kapral R. Perspective: nanomotors without moving parts that propel themselves in solution. J Chem Phys. 2013;138(2):020901

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2016; 3(2): 100-117

The Study of Interactions between Amyloid-Beta Precursor Protein and Functional Nanomotors as a New anti-Alzheimer's Disease Strategy by Modeling and Computer Simulation

Jafarinezhad Sa'ideh[1], Dehghani Ashkezari Mahmood[2], Jebali Ali*[3]

• **Received:** 6 Jul, 2016 • **Accepted:** 8 Sep, 2016

Introduction: The aim of this study was to evaluate the performance of three nanomotors on 15 transmembrane amyloid-beta precursor proteins by molecular dynamics simulation.
Method: In this study, 15 transmembrane APP (14 mutant forms and one normal) were obtained from National Center for Biotechnology Information (NCBI) and separately modeled in Designer Ascalaph. The synthesized peptides with three-dimensional stable structures were selected to be simulated and then were placed near synthesized nanomotors, hypericin, and retinol using HyperChem. At end of simulation, different parameters such as free energy, intermolecular energy, potential energy, and root mean square displacement (RMSD) were separately obtained for each APP. Finally, the ratio of changes was calculated for each parameter.
Results: The results showed that each nanomotor had different performance on different peptides. Hypericin on peptide 5, retinol on peptide 10, and nanomtor 20 oh partly on peptide 4 had a great performance. But because each nanomotor influences only special mutant peptide and Alzheimer's disease is caused by different mutations, only one type of nanomotors cannot be used to treat Alzheimer's disease.
Conclusion: According to the investigations performed on the treatment of Alzheimer's disease, it can be concluded that retinol with three-dimensional structure and dynamic parameters has great performance on transmembrane mutant peptide; therefore, it can be considered as a useful treatment strategy.

Keywords: Amyloid Precursor Protein, Alzheimer's disease, Simulation, Nanomotor

• **Citation:** Jafarinezhad S, Dehghani Ashkezari M, Jebali A. The Study of Interactions between Amyloid-Beta Precursor Protein and Functional Nanomotors as a New anti-Alzheimer's Disease Strategy by Modeling and Computer Simulation. Journal of Health and Biomedical Informatics 2016; 3(2): 100-117.

1. M.S.c Student, Medical Biotechnology Research Center, Islamic Azad University-Ashkezar Branch, Ashkezar, Iran.
2. Assistant Professor of Cellular and Developmental Biology, Medical Biotechnology Research Center, Islamic Azad University-Ashkezar Branch, Ashkezar, Yazd, Iran.
3. Ph.D. in Medical Nanotechnology Assistant Professor, Medical Biotechnology Research Center, Islamic Azad University-Ashkezar Branch, Ashkezar, Yazd, Iran.
***Correspondence:** Medical Biotechnology Research Center, Islamic Azad University-Ashkezar Branch, Ashkezar, Yazd, Iran.
Tel: 09390348478 **Email:** alijebal2011@gmail.com

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-10-11]