

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه تربیت معلم آذربایجان

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد

رشته شیمی - گرایش شیمی فیزیک

عنوان پایان نامه:

مطالعه برهم کنش برخی داروها با برخی پروتئین های انسانی توسط روش های شبیه سازی مولکولی

استاد راهنما:

دکتر جابر جهان بین سردرودی

استاد مشاور:

دکتر علیرضا راستکار ابراهیم زاده

پژوهشگر:

میترا موسوی

بهمن ۱۳۹۰

تبریز- ایران

تقدیم به :

همسر عزیزم

که مهربانی های زلالش همیشه روشنگر راه من بوده است

و

پدر بزرگوارم

که صداقت کلامش همچون پشتوانه ای محکم برای سختی های

راهم بوده است

و

مادر مهربانم

که نگاه زیبایش امیدی پابرجا برای رسیدن من به

خواسته هایم بوده است

و

خانواده ای عزیزم که مشوق من در تمام مراحل تحصیل بوده اند.

میترا موسوی

بهمن ۱۳۹۰

تبریز، ایران

قدردانی

اکنون که به شکرانه ی الهی و در سایه ایزد منان ، این پایان نامه به اتمام رسیده است، بر خود وظیفه می دانم تا از تمامی عزیزانی که راهگشای این تحقیق بوده اند ، تشکر و قدردانی نمایم . امید است که سپاس بی دریغ اینجانب را بپذیرند .

از استاد راهنمای محترم، جناب آقای دکتر جابر جهان بین سردودی که به عنوان استاد راهنما بسیار بیشتر از آن چه که می باید به بنده لطف داشته اند ، نهایت تشکر و قدردانی را دارم .
از استاد مشاور، جناب آقای دکتر علیرضا راستگار ابراهیم زاده که بی دریغ همواره مرا از نقطه نظرات خود بهره مند ساخته اند، تشکر می نمایم .

و در نهایت از تمام اساتید محترمی که از تجربیاتشان در طول تحصیل بهره مند شده ام، به خصوص مدیر گروه محترم جناب آقای دکتر محمد قلعه اسدی و جناب آقای دکتر سید مسعود سید احمدیان ، قدردانی می نمایم .

از دوستان عزیزمی که به نحوی در انجام این پایان نامه به بنده لطف داشته اند، به خصوص جناب آقای دکتر جعفر عظمت، خانم ها نگار راد یوسف نیا ، خانم دکتر مریم آتابای ، خانم دکتر معصومه ایقایی، خانم دکتر مینا یعقوبی ، خانم زهرا نعیمی فر ، خانم بتول ستاری شیرفروش و خانم لعیا صامی سپاسگذاری می نمایم .

میترا موسوی

بهمن ۱۳۹۰

تبریز، ایران

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده.....	هفت
مقدمه.....	۱
هدف.....	۱
اهمیت کار.....	۱
پیشینه.....	۱
فصل اول - مقدمه و تئوری.....	۳
۱-۱- معرفی داروی لاموتریژن و گیرنده ی آن در بدن.....	۴
۱-۱-۱- کانال های یونی.....	۶
۱-۱-۱-۱- ویژگی های اساسی.....	۷
۱-۱-۱-۲- انواع تقسیم بندی کانال های یونی.....	۷
کانال های سدیمی حساس به ولتاژ.....	۷
۱-۱-۱-۳- باز شدن کانال ها توسط حس کننده ی ولتاژ.....	۹
۱-۲- تئوری شیمی محاسباتی.....	۱۲
۱-۲-۱- نظریه تابعیت چگالی.....	۱۲
۱-۲-۲- تئوری شبیه سازی دینامیک مولکولی.....	۱۴
۱-۲-۲-۱- تکنیک های مورد استفاده در شبیه سازی رایانه ای.....	۱۶
مرزهای سیستم.....	۱۶

۱۷	شرایط مرزی متناوب.....
۱۹	۱-۲-۲-۲- دینامیک مولکولی در دما و فشار ثابت.....
۲۰	الف) دمای ثابت.....
۲۵	ب) فشار ثابت.....
۲۷	۱-۲-۲-۳- الگوریتم های دینامیک مولکولی.....
۲۸	الگوریتم ورله.....
۳۱	۱-۳- میدان های نیرو.....
۳۱	۱-۳-۱- برهم کنش های پیوندی.....
۳۱	الف) انرژی کششی.....
۳۲	ب) انرژی خمشی.....
۳۲	ج) انرژی پیچشی.....
۳۳	د) انرژی پیچشی نامتعارف.....
۳۳	۱-۳-۲- برهم کنش های غیر پیوندی.....
۳۳	الف) انرژی واندوالسی.....
۳۴	ب) انرژی کولنی.....
۳۴	۱-۴- ویژگی های مشترک میدان های نیرو.....
۳۶	۱-۵- پارامتری کردن میدان نیرو.....
۳۹	فصل دوم - روش ها و نتایج.....
۴۰	۱-۲- نظریه تابعیت چگالی.....

- ۲-۱-۱-۱- روند پارامتری کردن میدان نیرو..... ۴۰
- ۲-۱-۲- نتایج حاصل از Optimization روی مولکول لاموتریژن..... ۴۱
- الف) تغییرات انرژی مربوط به این ساختارها..... ۴۱
- ب) پیکربندی دارو در پایدارترین حالت و کمترین انرژی..... ۴۲
- ج) بارهای مربوط به حالتی که کمترین انرژی را دارد..... ۴۲
- ۲-۱-۳- نتایج حاصل از محاسبات Hessian و single point..... ۴۳
- الف) بارهای مربوط به این ساختار..... ۴۳
- ب) فرکانس مربوط به مدها..... ۴۳
- ۲-۱-۴- خواص اتمی داروی لاموتریژن..... ۴۵
- ۲-۱-۵- داده های مربوط به پیوندها..... ۴۶
- ۲-۱-۶- داده های مربوط به زاویه ها..... ۴۷
- ۲-۱-۷- داده های مربوط به دی هدرال ها..... ۴۸
- ۲-۱-۸- انرژی لنارد - جونز..... ۴۹
- ۲-۲- شبیه سازی دینامیک مولکولی..... ۵۰
- ۲-۲-۱- نرم افزارهای مورد استفاده..... ۵۱
- الف) نرم افزار NAMD..... ۵۱
- ب) نرم افزار VMD..... ۵۱
- ۲-۲-۲- فایل های ورودی مورد نیاز برای انجام شبیه سازی دینامیک مولکولی..... ۵۱
- الف) یک ساختار آغازی (.pdb)..... ۵۱
- ب) یک توصیفی از اتصالات ساختاری و نوع اتم ها (.psf)..... ۵۱
- ج) یک میدان نیرو برای انواع اتم (.par)..... ۵۲
- د) یک متن یا فایل ورودی برای برنامه دینامیک مولکولی..... ۵۲

- ۲-۲-۳ مراحل مختلف شبیه سازی و توضیح روش کار..... ۵۳
- ۲-۲-۳-۱- شبیه سازی مخلوط دارو و آب و به تعادل رسانی مولکول لاموتریژن در داخل آب..... ۵۳
- ۲-۲-۳-۲- نتایج حاصل از شبیه سازی مرحله اول و به تعادل رسانی دارو و آب..... ۵۴
- الف) شرایط شبیه سازی..... ۵۴
- ب) نمودارهای مربوط به انرژی..... ۵۴
- ج) نمودارهای مربوط به دما و فشار متوسط..... ۵۵
- د) نمودار مربوط به تعداد پیوندهای هیدروژنی تشکیل شده ما بین داروی لاموتریژن و آب در هر فرم..... ۵۶
- ه) نمودار تابع توزیع شعاعی (DFT)..... ۵۷
- ۲-۲-۳-۳- شبیه سازی مخلوط پروتئین و آب و به تعادل رسانی پروتئین در داخل آب..... ۵۷
- ۲-۲-۳-۴- نتایج حاصل از شبیه سازی مرحله دوم و به تعادل رسانی پروتئین و آب..... ۵۸
- الف) شرایط شبیه سازی..... ۵۸
- ب) نمودارهای مربوط به انرژی..... ۵۹
- ج) نمودارهای مربوط به دما و فشار متوسط..... ۶۰
- د) نمودار مربوط به تعداد پیوندهای هیدروژنی تشکیل شده ما بین پروتئین و آب در هر فرم..... ۶۱
- ه) نمودار تابع توزیع شعاعی (DFT)..... ۶۱
- و) نمودار مربوط به RMSD..... ۶۲
- ۲-۲-۳-۵- شبیه سازی مخلوط دارو ، پروتئین و آب و به تعادل رسانی سیستم..... ۶۲
- ۲-۲-۳-۶- نتایج حاصل از شبیه سازی مرحله سوم و به تعادل رسانی سیستم..... ۶۳
- دارو و پروتئین و آب ۶۳
- الف) شرایط شبیه سازی..... ۶۳

- ب) نمودارهای مربوط به انرژی ۶۳
- ج) نمودارهای مربوط به دما و فشار متوسط ۶۴
- د) نمودار مربوط به تعداد پیوند های هیدروژنی تشکیل شده ما بین داروی
لاموتریژن و آب در هر فرم ۶۵
- ه) نمودار تابع توزیع شعاعی (DFT) ۶۶
- و) نمودار مربوط به RMSD ۶۶
- فصل سوم - بحث و نتیجه گیری ۶۷
- ۳-۱- نظریه تابعت چگالی ۶۸
- ۳-۱-۱- اوربیتال های مولکولی ۶۸
- ۳-۱-۱-۱- نتایج حاصل از کار در رابطه با سطح انرژی اوربیتال های مولکولی هومو و لومو ۶۹
- ۳-۱-۲- ترکیب خطی اوربیتال های اتمی ۷۱
- ۳-۲- شبیه سازی دینامیک مولکولی ۷۲
- ۳-۲-۱- کنترل کیفی ۷۵
- ۳-۲-۱-۱- بررسی همگرایی ترم های انرژی و دما و فشار مربوط به شبیه سازی مخلوط
لاموتریژن و بخشی از کانال سدیم و آب ۷۵
- ۳-۲-۱-۲- جذر میانگین مربع نوسانات ۷۸
- ۳-۲-۱-۳- همگرایی جذر میانگین مربع نوسانات ۷۹
- ۳-۲-۲- نمودارهای پیوند هیدروژنی ۸۱

پیشنهادات..... ۸۳

فهرست منابع و مآخذ..... ۸۴

چکیده

{ هنگامی که مجابم کرد
نهالی خرد بود در معرضی بی آفتاب
کنونش درختی می ببینم
بربالیده و گسترده شاخسار
که سایه اش به فتح زمین سوزان می رود..... }^۱

امروزه داروهای ضد صرع از جمله داروهایی هستند که مورد توجه زیادی واقع شده اند. در این پایان نامه به مطالعه ی داروی لاموتریژن که نوعی داروی ضد صرع می باشد، توسط نظریه تابعیت چگالی و شبیه سازی دینامیک مولکولی پرداخته شده است. پارامترهای میدان نیروی متعلق به این دارو برای اولین بار محاسبه شده است. برای رسیدن به پارامترهای میدان نیروی مورد نظر از طریق نظریه تابعیت چگالی از نرم افزار G09 استفاده شده است. سپس برهم کنش این دارو با بخشی از گیرنده ی آن در بدن با استفاده از نرم افزار Namd شبیه سازی شده است. نمایش و تجزیه و تحلیل نتایج شبیه سازی با استفاده از نرم افزار Vmd انجام گرفته است. نتایج حاصل از کار می توانند برای پزشکان، داروسازان، شیمیدانان و زیست شناسان بسیار مفید باشند.

کلمات کلیدی: برهم کنش دارو - پروتئین، لاموتریژن، کانال سدیمی حساس به ولتاژ، نظریه تابعیت چگالی، میدان نیرو، شبیه سازی دینامیک مولکولی

• مقدمه

امروزه محاسبه به عنوان شاخه ای از علم شناخته شده است که در کنار روش های تجربی و نظری با استفاده از آن می توان سیستم های مختلف را بررسی و مطالعه کرد. شبیه سازی^۱ رایانه ای به عنوان بخشی از علوم محاسباتی، کاربردهای بسیاری در مطالعه ی فرآیندهای شیمیایی، فیزیکی، زیست شناختی و ... دارد. شبیه سازی های رایانه ای نقش ارزشمندی در حل بعضی از مسائل مکانیک آماری ایفا می کنند، مسائلی که بدون وجود شبیه سازی فقط با استفاده از روش های تقریبی قابل حل هستند و گاهی نیز اساساً روش دیگری برای حل آن ها وجود ندارد. شبیه سازی ها از یک سو ابزاری برای آزمودن نظریه ها فراهم می کنند و از سوی دیگر می توان نتایج حاصل از شبیه سازی ها را به طور مستقیم با نتایج تجربی مقایسه کرد. شبیه سازی های رایانه ای ویژگی های میکروسکوپی یک سیستم (جرم اتم ها، برهم کنش های آن ها، ساختار هندسی مولکولی و ...) را به خواص ماکروسکوپی آن (معادله حالت، ضرایب انتقال، پارامترهای ترتیب ساختاری و ...) پیوند می دهند، خواصی که از دیدگاه تجربی از اهمیت چشم گیری برخوردار است.

• هدف

هدف ما از این مطالعه به دست آوردن پارامترهای میدان نیرو^۲ مربوط به داروی لاموتریژن^۳ به کمک نظریه تابعیت چگالی^۴ است که قبلاً این پارامترها وجود نداشته است. سپس از طریق مطالعات تئوری رایانه ای یعنی شبیه سازی دینامیک مولکولی^۵ مطالعه مختصری روی رفتار این دارو انجام داده ایم.

• اهمیت کار

داروی لاموتریژن یکی از کارآمدترین انواع داروهای ضد صرع می باشد که مزیت های بسیاری نسبت به سایر داروهای ضد صرع دارد (در ادامه راجع به این دارو توضیح خواهیم داد)، به همین دلیل نتایج حاصل از این کار برای داروسازان و پزشکان و زیست شناسان و شیمیدانان مفید خواهد بود.

• پیشینه

در سال ۱۹۹۸ Marcal de Oliveira Neto و همکارانش خواص داروی لاموتریژن و دو آنالوگ آن را به کمک

1 Simulation
2 Force field
3 Lamotrigine
4 Density functional theory (DFT)
5 Molecular Dynamic simulation

محاسبات MOPAC_AM1 مورد مطالعه قرار داده اند. در این مطالعه پتانسیل های الکترواستاتیک مولکولی نشان داد که ناحیه ی بین دو اتم کلر می تواند جایگاهی برای برهم کنش های الکترواستاتیک با گیرنده باشد [۱].

در کار دیگری که در سال ۲۰۰۱ توسط Silvina M. Tasso و همکارانش انجام شد ، پنج داروی ضد صرع که بلوکه کننده ی کانال سدیم می باشند به کمک روش های نیمه تجربی (AM1) ، تئوری تابعی چگالی (Gaussian 98) و روش Abinitio (HF_MP2) مورد مطالعه قرار گرفتند. در این کار برای این داروها با استفاده از این مطالعات یک مدل فارماکوفور شامل خواص الکترونی، کنفورماسیونی و ساختاری تعریف نمودند [۲].

در یک مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ توسط YONG QIAN, PENG-CHENG LV و همکارانش انجام گردید خواص ضد باکتری لاموتریزن و مشتقات آمونیوم آن به کمک کارهای تجربی بررسی گردیده که این بررسی ها نشان می دهد که اکثر این داروها فعالیت بسیار خوبی علیه باکتری های گرم مثبت انجام می دهند [۳].

در یک مطالعه ی دیگر هم که در سال ۲۰۰۲ توسط Nora B. Cronin و همکارانش انجام گرفت تغییرات کنفورماسیونی کانال سدیم را در اثر اتصال داروهای لاموتریزن و باتروچوتوکسین مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که در اثر اتصال این داروها ساختار Helix افزایش می یابد [۴].

به غیر از کارهای ذکر شده یک سری کارهای تجربی دیگری هم روی این دارو انجام شده به عنوان مثال در یک کار نحوه ی اتصال داروی لاموتریزن را با سرم گونه های حیوانی مختلف مورد بررسی قرار داده اند [۵].

در پایان نامه ای که در پیش رو دارید ابتدا پارامترهای مربوط به دارو را از طریق DFT و به کمک برنامه ی Gaussian پیدا خواهیم کرد، سپس دارو را در داخل آب به تعادل می رسانیم و بهترین کنفورماسیون را برای آن انتخاب می کنیم. در مرحله ی بعد پروتئین یا گیرنده ی خود را که بخشی از کانال سدیم می باشد در داخل آب به تعادل می رسانیم و بهترین پیکربندی را برای آن هم پیدا می کنیم و در نهایت روی مخلوط پروتئین و دارو و آب شبیه سازی MD انجام می دهیم که در هر سه مرحله شبیه سازی های MD توسط برنامه ی NAMD_2.7 انجام خواهد گرفت [۶] و نتایج حاصل توسط برنامه ی VMD_1.8.7 آنالیز خواهد گردید [۷].

فصل اول

مقدمه

و

تئوری

۱-۱- معرفی داروی لاموتریژن و گیرنده ی آن در بدن

امروزه به خاطر اهمیت داروها در زندگی بشری مطالعات گسترده ای روی آن ها انجام می گیرد. بیشتر داروها به صورت مولکول هستند ولی اکثر مولکول ها ، دارو نیستند. هر ساله میلیون ها مولکول جدید کشف می شود ولی بخش خیلی کوچکی از آن ها به عنوان دارو شناسایی می شوند. یک ترکیب شیمیایی باید ویژگی های خاصی داشته باشد تا از شکل یک مولکول معدنی به صورت یک مولکول دارو درآید. در حرفه پزشکی دارو به موادی گفته می شود که بیماری را متوقف یا معالجه کند ، علائم بیماری را التیام بخشد ، درد را تسکین دهد و فواید دیگر در بر داشته باشد [۸].

یک دسته از مهمترین داروهایی که امروزه مورد توجه زیادی واقع شده اند داروهای ضد صرع می باشند.

صرع یک بیماری نیست بلکه فقط نشانه ایست که می گوید قسمتی از مغز کار خود را همیشه بخوبی انجام نمی دهد. وقتی مغز به طور طبیعی کار کند یک سری امواج الکتریکی از خود ایجاد می نماید که این امواج مانند الکتریسیته در مسیر اعصاب مغزی عبور می کند. اپی لپسی یا صرع^۱ حالتی است که یکسری از این تشنجهای و طوفانهای الکتریکی در مغز به طور مرتب و با فاصله ی زمانی، خود به خود ایجاد شده و خاموش می شوند، یکبار تشنج هیچگاه صرع نیست بلکه دو تا سه بار تشنج می باید رخ دهد تا پزشک تشخیص صرع را مطرح نماید [۹].

گاه علت صرع وجود یک اختلال ساختمانی در مغز است اما در اغلب موارد هیچ علت خاصی یافت نمی شود، در برخی از کودکان مبتلا، حملات تشنجی به دنبال یک محرک جسمی مثل نورهای درخشان و شدید بروز می کند و در برخی دیگر هیچ عامل شروع کننده ای وجود ندارد. در صرع نشاندار، حملات ناگهانی را می توان در یکی از چندین علت شناخته شده جستجو کرد که شامل تومورهای مغزی، بیماری هایی که بر رگ های خونی مرکزی اثر می گذارند و انواع سموم می باشند، به غیر از صرع علل متعدد دیگری نیز برای تشنج وجود دارد که یکی از آن ها تب بالاست.

انواع مختلفی از تشنجهای صرعی تاکنون شناخته و تعریف شده است. در بچه ها تشنجهای تونیک - کلونیک^۲ شایعتر است، بیشتر از سه چهارم کودکان مبتلا به صرع ، از این نوع تشنج رنج می برند، صرع کوچک یا مخفی دومین نوع شایع صرع در کودکان است. صرع موضعی یا صرع حرکتی و صرع نسبی یا پارشیال^۳ خوش خیم از دیگر انواع صرع هستند.

شایع ترین نوع صرع، صرع اصلی است و هنگامی رخ می دهد که مناطق حرکتی مغز دچار عارضه شده باشند و اسپاسمهای شدید و بی هوشی را در بردارد. در اغلب موارد صرع اصلی، قبل از آغاز حمله و غش، به بیمار یک حالت درونی دست می دهد که اخطار خوانده می شود این حالت در لاتین Aura خوانده می شود و می تواند به صورت روانی یا جسمی

1 epilepsy

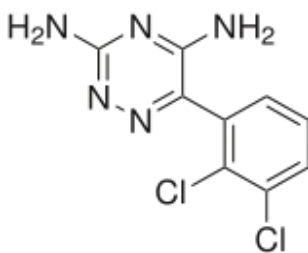
2 Tonic – clonic

3 Partial

باشد. وقتی این حالت درونی به بیمار دست داد بعد از چند لحظه بیمار بی هوش می افتد که این مرحله ی کوتاه تونیک است که تمام ماهیچه ها متشنج و و منقبض می شوند و تنفس بیمار قطع شده و رنگش نیز ممکن است کبود شده، مرحله ی بعدی کلونیک است که اندامها تکان های مختصری می خورند و در خلال این مدت بیمار ممکن است زبانش را گاز بگیرد. فرمی از ایپی لپسی است که کمتر شایع است، صرع نسبی یا پارشیال خوش خیم که سبب حرکات پرشی در یک سمت صورت یا یک اندام می شود، همچنین هوشیاری نیز ممکن است مختل گردد.

انواع مختلف صرع توسط داروهای ضد صرع درمان می گردند، امروزه داروهای ضد صرع مختلفی شناخته شده و مورد استفاده قرار می گیرند که یکی از انواع این داروها، داروی لاموتریژن می باشد که ما در کار خود به مطالعه ی این دارو پرداخته ایم.

لاموتریژن با نام تجاری لامیکتال یک داروی ضد صرع^۱ است که برای درمان تشنج های پارشیال و تشنج های تونیک - کلونیک ژنرالیزه که با سایر داروهای ضد صرع درمان نمی شود، بکار می رود.



Lamotrigine (6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine)

به طور کلی داروی لاموتریژن به صورت قرص می باشد که به صورت خوراکی جذب می شود سپس در خون به پروتئینی که احتمالاً آلبومین می باشد متصل شده و توسط این پروتئین به سمت کانالهای سدیمی هدایت می گردد [۱۰].

در یک مطالعه [۵] به نحوه ی اتصال این دارو با سرم گونه های حیوانی مختلف نظیر اسب و موش و پرداخته اند و در این مطالعه در واقع مشخصات پیوند لاموتریژن با آلبومین خون را مورد بررسی قرار داده اند.

به طور کلی پروتئینهای ساده به دو دسته ی پروتئینهای کروی و پروتئینهای رشته ای تقسیم می شوند که آلبومین نوعی پروتئین اسیدی است که جزو پروتئینهای کروی می باشد [۱۱].

داده های پیوند با ارزیابی تعادل دیالیز لاموتریژن در حلال متانول-آب (۱:۱ و ۱:۳) با سرم اسب در دماهای ۲۰ و ۲۸ و ۳۷ درجه سانتیگراد حاصل شده اند [۵].

در این مطالعات مشاهده گردیده که ثابت پیوند با افزایش دما کاهش می یابد و همچنین با کاهش ثابت دی الکتریک

حلال، کاهش می یابد. نتایج به دست آمده نشان می دهد که در محل پیوند، برهم کنش های هیدروفوبیک اتفاق می افتد و در نواحی هیدروفوبیک پیوندها، نیروهای واندروالسی وجود دارد. اساس اتصال دارو-پروتئین به این صورت است که وقتی در ابتدا دارو و پروتئین با هم مخلوط می شوند مقداری کمپلکس دارو-پروتئین تشکیل می شود در عین حال تخریب این کمپلکس هم انجام می شود تا جایی که سیستم به تعادل برسد که در این حالت تعادل، حداکثر برهمکنش پروتئین-دارو وجود دارد.

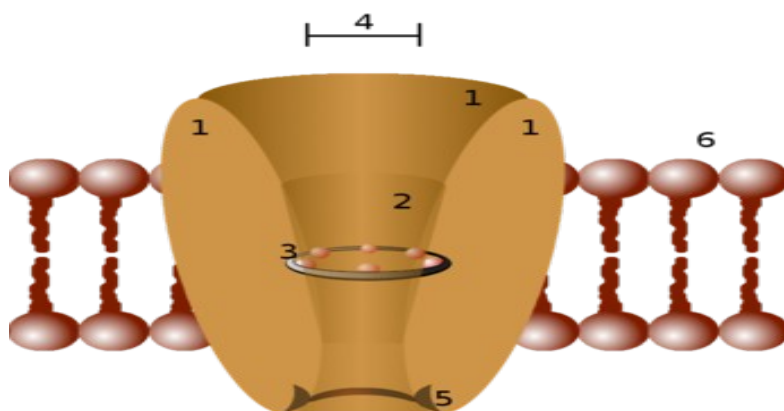
مطالعات ترمودینامیکی این برهمکنش نشان می دهد که $\Delta H < 0$ و $\Delta G < 0$ و $\Delta S > 0$ است که $\Delta H < 0$ نشان دهنده ی گرمازا بودن واکنش است همانطور که قبلاً هم بیان کردیم طی مطالعات متوجه شده اند که ثابت پیوند با افزایش دما کاهش می یابد که این مطلب هم مؤید گرمازا بودن واکنش می باشد و یک مقدار بزرگ منفی برای ΔH نشانگر عدم وجود برهم کنش الکترواستاتیک بین دارو و مولکول های پروتئین می باشد، $\Delta G < 0$ نمایانگر این است که فرآیند اتصال یک فرآیند خودبه خودی است و یک مقدار کوچک مثبت برای ΔS تأیید کننده ی برهم کنش های هیدروفوبیک است .

کاهش ثابت پیوند با افزایش دما به دلیل گرمازا بودن واکنش است و کاهش ثابت پیوند با کاهش ثابت دی الکتریک حلال به دلیل وجود برهم کنش های هیدروفوبیک در اتصال دارو-پروتئین می باشد [۵].

برطبق مطالعات فارماکولوژیک، لاموتریزن در کانالهای سدیمی حساس به ولتاژ^۱ اثر می کند [۱۲]، به همین دلیل در این جا توضیح مختصری راجع به کانال های یونی به ویژه کانال های سدیمی حساس به ولتاژ می دهیم .

۱-۱-۱- کانال های یونی

کانال های یونی، روزه های انتقال دهنده ی تشکیل شده از پروتئین هستند که اجازه ی جریان یون ها به سلول ها را می دهند. این کانال ها در غشاهای وجود دارند و شامل تمام سلول های بیولوژیکی می شوند. صدها نوع کانال یونی وجود دارد که تفاوت آن ها در انتخاب پذیری یون ها و مکانیسم های حساسیتی می باشد [۱۳] .



شکل ۱-۱- کانال یونی: ۱-دومین های کانال ۲- دهلیز و گذرگاه پشتی ۳- فیلتر انتخاب کننده ۴- قطر فیلتر انتخاب کننده ۵- جایگاه فسفریلاسیون ۶- غشای سلولی.

۱-۱-۱- ویژگی های اساسی:

کانال های یونی، جریان یون ها از غشای تمام سلول ها را تنظیم می کنند. کانال های یونی اجتماع پروتئین های غشایی^۱ هستند یا به طور ویژه، مجموع چندین پروتئین می باشند. به عنوان مثال مجموعه های چند جزئی^۲ شامل یک آرایش دایره ای از پروتئین های مشابه می باشند که اطراف یک حفره ی پر شده از آب تجمع کرده اند. در اکثر کانال های یونی حساس به ولتاژ بخش تشکیل دهنده ی حفرات تحت عنوان α -subunit نام گذاری می گردند.

۱-۱-۱-۲- انواع تقسیم بندی کانال های یونی:

بیش از ۳۰۰ نوع کانال های یونی وجود دارد که بر مبنای مختلف تقسیم بندی می گردند. وقتی کانال های یونی با اجزای ترکیبی مختلف تشکیل می یابند تا نوع خاصی از جریان را ایجاد کنند، تنوع کانال های یونی افزایش می یابد. کانال های یونی ممکن است بر اساس نوع حساسیت تقسیم بندی گردند که شامل گروه های حساس به ولتاژ، حساس به لیگند، حساس به PH و ... می باشند [۱۴].

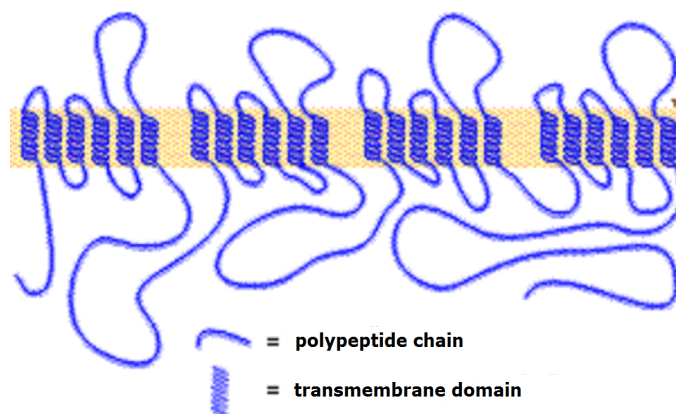
یک نوع از کانال های یونی حساس به ولتاژ، کانال های سدیمی حساس به ولتاژ می باشد که :

- کانال های سدیمی حساس به ولتاژ: کانال های سدیمی حساس به ولتاژ در واقع نوعی پروتئین هستند که در

1 Integral membrane proteins

2 Multi-subunit

غشای سلول ها قرار گرفته اند. این نوع از پروتئین ها در سلول های ماهیچه ای و عصبی یافت می شوند. قسمت اصلی این نوع کانال ها یک زنجیره ی پلی پپتیدی است که بیش از ۱۸۰۰ آمینواسید دارد.



شکل ۱-۲- کانال سدیمی حساس به ولتاژ

زمانی که ترتیب آمینواسیدهای هر پروتئین موجود در غشا مورد بررسی قرار می گیرد، به طور ویژه یک یا چند بخش از زنجیره ی پلی پپتیدی یافت می شود که حاوی آمینواسیدهایی با زنجیره های جانبی غیرقطبی می باشد، هر کدام از این بخش ها به عنوان یک ناحیه گذرنده از غشا نام گذاری می شوند که طولشان تقریباً با عرض غشا برابر است. ناحیه های گذرنده از غشا به سمت بیرون قرار گرفته اند تا به آسانی با لیپیدهای غشا برهم کنش دهند ولی در مقابل، پیوندهای پپتیدی که کاملاً قطبی هستند به سمت داخل قرار گرفته اند تا از لیپیدهای محیطی غشا جدا گردند.

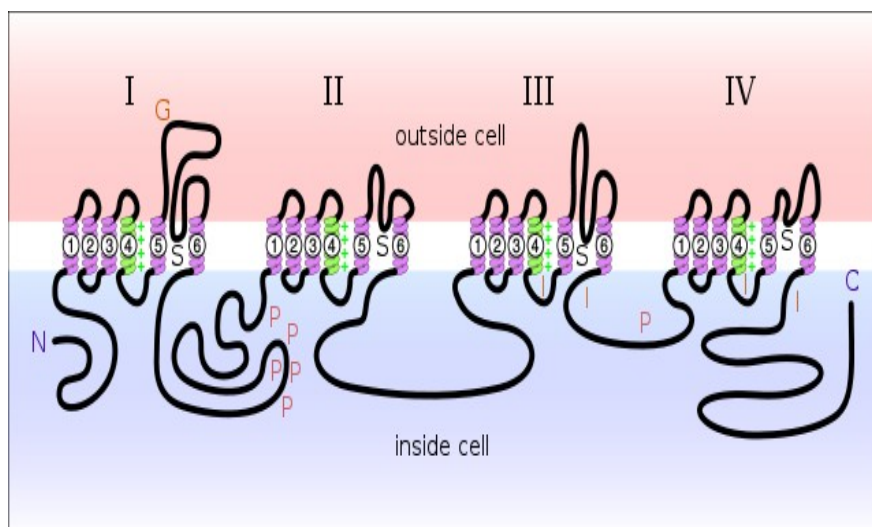
در کانال های سدیمی حساس به ولتاژ ۲۴ ناحیه گذرنده از غشا وجود دارد، این کانال ها خیلی سریع باز و بسته می شوند و اجازه ی نفوذ سدیم را بر اساس گرادیان غلظتی آن می دهند. چون پتانسیل عمل^۲ سدیم همانند کلسیم بسیار مثبت است لذا سدیم همیشه به سمت داخل جریان دارد.

بخش اعظم کانال های سدیمی از پروتئین α -subunit تشکیل شده است که به پروتئین های دیگر نظیر B-subunit متصل شده است. پروتئین α -subunit حفره های کانال ها را تشکیل می دهد. این پروتئین ۴ ناحیه تکراری دارد که از I تا IV نام گذاری شده اند و هر ناحیه حاوی ۶ غشا است که از S1 تا S6 نام گذاری شده اند [۱۵].

اغلب ناحیه ی S4 به عنوان حسگر ولتاژ کانال فعالیت می کند.

1 Transmembrane domain

2 Action potential



شکل ۱-۳- دومیین های کانال سدیمی حساس به ولتاژ

حساسیت به ولتاژ در این کانال ها ناشی از آمینواسیدهای مثبت جایگزین شده در هر ۳ ناحیه است ، زمانی که تغییر در ولتاژ گذرنده از غشا^۱ باعث تحریک می شود این نواحی به سمت خارجی غشای سلولی حرکت کرده و اجازه می دهند کانال ها برای یون ها نفوذپذیر گردند. بخش خارجی اکثر حفره های هر ۴ ناحیه از لپ های p (ناحیه ی بین S5 و S6) تشکیل یافته اند، این نواحی بخش های باریکی هستند و مسئول انتخاب یون ها می باشند. بخش داخلی حفره های هر ۴ ناحیه از ترکیب نواحی S5 و S6 تشکیل شده اند.

بخش متصل کننده ی ناحیه های III و IV حائز اهمیت می باشد چون این ناحیه بعد از فعالیت طولانی، کانال را می بندد و آن را غیر فعال می کند.

۱-۱-۱-۳- باز شدن کانال ها توسط حس کننده ی ولتاژ:

کانال های سدیمی حساس به ولتاژ چندین بخش فعالیت کننده دارند. یک بخش از کانال، یون مربوط به کانال را تشخیص می دهد، این بخش در کانال سدیمی به طور ویژه برای یون های سدیم انتخاب پذیر شده است، هر چند از لحاظ شیمیایی پتاسیم بسیار شبیه سدیم است ولی نمی تواند از این کانال ها عبور کند.

قسمت دیگر کانال به عنوان یک دریچه^۲ عمل می کند که می تواند باز و بسته شود. در اکثر کانال های یونی، دریچه در پاسخ به مولکول های خاصی که به قسمت داخلی یا خارجی کانال متصل می شوند باز می شود اما در مورد کانال سدیم

1 Transmembrane voltage

2 Gate