

# مروری بر شبیه سازی های دینامیک مولکولی در شناخت ساز و کار پدیده های زیستی در مقیاس نانو

مریم عظیم زاده ایرانی

دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

## چکیده

شبیه سازی دینامیک مولکولی شاخه ای شناخته شده در علم بیوانفورماتیک است که پیچیدگی فرایندهای زیستی را در محیط دینامیک آبی مشابه جهان سلولی و در مقیاس نانو مورد مطالعه قرار می دهد. در طول پنج دهه گذشته از انجام اولین شبیه سازی دینامیک مولکولی بر یک پروتئین، ادراک زیست شناسی از ساز و کار فرایندهای مولکولی از چندین منظر به وسیله این شبیه سازی ها متحول شده است. در این مقاله، ضمن مروری بر مهم ترین مطالعات شبیه سازی دینامیک زیست مولکول ها به تشریح سه نقطه اصلی تحول ایجاد شده پرداخته می شود. این نقاط شامل: تاخوردگی پروتئین ها، نقش غشای سلولی در عملکرد گیرنده ها و تاثیر مولکول های آب است. نهایتاً نحوه تعیین زمان شبیه سازی و تعداد اتم ها در سیستم بررسی می شود.

**واژه های کلیدی:** شبیه سازی دینامیک مولکولی، تا خوردگی پروتئین، غشای سلول، گیرنده سلولی، حلال آب

ایمیل نویسنده مسئول: [M\\_azimzadeh@sbu.ac.ir](mailto:M_azimzadeh@sbu.ac.ir)

## ۱-مقدمه

پیچیدگی فرایندهای بی شمار زیستی متأثر از دینامیک زیست مولکول ها در جهان سلولی است. در تمام شاخه های زیست سلولی و مولکولی همواره این پدیده ها به صورت برآیند برهم کنش هایی ایستا بررسی می شوند. این رویکرد ناگزیر است چرا که در روش های عملی همچون بلورنگاری پرتو ایکس<sup>۱</sup>، تصویر برداری با میکروسکوپ الکترونی<sup>۲</sup>، رزونانس مغناطیسی هسته ای<sup>۳</sup> و پراش پرتو ایکس در زوایای کوچک<sup>۴</sup> یک یا چند ساختار سه بعدی از زیست مولکول ها فراهم می گردد. با ایجاد و توسعه شبیه سازی های کامپیوتری در سال ۱۹۷۷ میلادی اولین شبیه سازی دینامیک مولکولی بر روی پروتئین مهارکننده تریپسین پانکراس گاوی<sup>۵</sup> توسط اندرو مک کامن<sup>۶</sup> و همکارانش انجام گرفت. این شبیه سازی سرآغاز تحول درک مولکولی از

فرایندهای زیستی و کاربردهای گسترده شبیه سازی در انواع روش های زیست محاسباتی بود. در این مقاله مروری، تمرکز بر روی اهم نقاط تحول دانش زیست شناسی در کشف ساز و کار فرایندهای مولکولی با استفاده از شبیه سازی های دینامیک مولکولی در مقیاس اتمی خواهد بود. نقش دینامیک مولکولی در طراحی دارو، انواع ابزارهای شبیه سازی و یادگیری ماشین در اینجا بحث نشده است. همچنین این مقاله با فرض تسلط خوانندگان بر تئوری دینامیک مولکولی، میدان نیرو و بررسی ساختارهای سه بعدی زیست مولکول ها نگاشته شده. در صورت نیاز به پیشینه علمی منبع [۱] توصیه می شود.

## ۲- تا خوردگی پروتئین<sup>۷</sup>

پروتئین ها به عنوان ماشین های حیات<sup>۸</sup> شناخته می شوند [۲]. در تمامی فرایندهای سلولی ساخت خود پروتئین ها، یک یا مجموعه ای از پروتئین ها دخیل هستند. ساز و کار رایج شناخته شده در تا خوردگی پروتئین ها شامل ساخته شدن یک زنجیره پلی پپتیدی توسط ریبوزوم و سپس، کنار هم قرارگیری اسید آمینه های آبگریز در مرکز و آرایش اسید آمینه های آب دوست در سطح ساختار پروتئین است [۳]. حاصل فرایند مذکور تا خوردگی رشته پلی پپتیدی به شکل ساختاری سه بعدی است

<sup>۱</sup> X-ray Crystallography

<sup>۲</sup> Electron microscopy

<sup>۳</sup> Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

<sup>۴</sup> Small-angle X-ray scattering (SAXS)

<sup>۵</sup> Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor

<sup>۶</sup> James Andrew McCammon

<sup>۷</sup> Protein folding

<sup>۸</sup> Machinery of life

اتصال قندها<sup>۱۶</sup> [۱۶-۱۴]. آرایش یافته‌اند. این نواحی عموماً شامل: ناحیه خارج سلولی، ناحیه درون غشایی و ناحیه درون سلولی است [۲۰-۱۷]. ارتباط میان نواحی خارج سلولی و داخل سلولی از طریق بخش درون غشایی انجام می‌گیرد. نحوه برهم کنش گیرنده‌ها با غشای سلولی و آرایش آن‌ها در میان غشا نقش کلیدی در درک عملکرد آن‌ها ایفا می‌کند. اما مطالعه این برهم کنش‌ها در آزمایشگاه ناممکن یا بسیار پرهزینه است [۲۱].

در سال ۲۰۱۳، با همکاری تیم پژوهشی دیوید شای<sup>۱۷</sup> و جان کورین<sup>۱۸</sup> در دانشگاه کلمبیا و برکلی شبیه‌سازی دینامیک مولکولی بر روی گیرنده فاکتور رشد انسانی در درون غشا انجام گرفت [۲۲]. گیرنده فاکتور رشد<sup>۱۹</sup> از مهمترین گیرنده‌های تیروزین کیناز دخیل در سرطان است [۲۳]. که با اتصال به فاکتور رشد در سطح سلول، پیام‌های منجر به تولید تومور را انتقال می‌دهد [۲۳]. حالت فعال گیرنده فاکتور رشد به شکل ساختار دوتایی<sup>۲۰</sup> است که با کنار هم قرار گرفتن دو گیرنده تک<sup>۲۱</sup> در سه بخش خارج سلولی<sup>۲۲</sup>، درون غشایی<sup>۲۳</sup> و درون سلولی<sup>۲۴</sup> روی می‌دهد. مطالعه نقش غشای سلول در فعال سازی و عملکرد این گیرنده‌ها همواره مورد توجه بوده است. اما به دست آوردن پیکربندی گیرنده در درون غشا در روش‌های تجربی مانند بلور نگاری پرتو ایکس بسیار دشوار است [۲۴]. زیرا پروتئین‌ها پیش از خالص سازی از محیط طبیعی خود در میان فسفولیپیدهای غشا خارج می‌شوند [۲۴] در مطالعه فوق با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی گیرنده فاکتور رشد در درون غشا نشان داده شد که فعال شدن این گیرنده‌ها به تشکیل ساختار دوگانه بخش درون غشایی از پایانه N<sup>۲۵</sup> وابسته است [۲۲] و تنها شکل گیری چنین ساختاری در درون غشا منجر به تشکیل حالت فعال دوگانه در بخش کیناز درون سلولی خواهد شد [۲۲]. همچنین، نشان داده شد که با جدا کردن فاکتور رشد از بخش خارج سلولی گیرنده، این بخش از حالت ایستاده بر سطح غشا خارج شده و با ایجاد برهم‌کنش با گروه‌های قطبی

که ارتباط مستقیم با عملکرد پروتئین دارد [۴]. مطالعه برهم کنش‌های اتمی دخیل در ایجاد این تا خوردگی سه بعدی تنها برای ۸۰۰۰۰ - ۴۰۰۰۰ پروتئین موجود در بدن انسان [۵] امری پیچیده و خارج از توان ابزاری، زمانی و هزینه‌ای آزمایشگاه‌ها است. استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی توسط مارتین کارپلاس<sup>۹</sup> و جان کورین<sup>۱۰</sup> در سال ۲۰۰۵ در دانشگاه هاروارد و برکلی، برای نخستین بار بررسی این فرایند را ممکن ساخت [۶]. در این مطالعه فرایند کامل تا خوردگی یک پروتئین سه آلفا هلیکسی دسته‌ای<sup>۱۱</sup> با شبیه‌سازی دینامیک مولکولی انجام گرفت. پس از چند صد بار شبیه‌سازی تا خوردگی این پروتئین، نشان داده شد که به غیر از حالت طبیعی پروتئین<sup>۱۲</sup> که حالت مطلوب با بیشترین بار فراوانی است ساز و کار دیگری نیز در تا خوردگی این پروتئین دخیل است. در حالت طبیعی تا خوردگی این پروتئین با ایجاد تک به تک سه هلیکس و سپس، روی هم قرارگیری آن‌ها روی می‌دهد [۶]. اما در ساز و کار دیگری که در شبیه‌سازی‌ها مشاهده شد، رشته پلی پپتیدی ابتدا به شکل یک گوی درهم در می‌آید و سپس، سه هلیکس به طور همزمان بر روی هم قرار می‌گیرند [۶]. این نخستین بار بود که فرایند تا خوردگی یک پروتئین در مقیاس اتمی و در محیطی مشابه فضای سلول بررسی می‌شد. یکی از جنبه‌های اهمیت چنین مشاهداتی در هنگام طراحی مولکولی برای مهار یا افزایش عملکرد پروتئین‌ها است. چرا که تنها با اکتفا کردن به ساز و کار پیش‌بینی شده احتمال شکست بسیار بالا خواهد بود. این مطالعه با ایجاد تحول در شناخت تا خوردگی پروتئین‌ها در مقیاس اتمی در مجله PNAS به چاپ رسید و تا کنون بیش از ۱۰۰۰ ارجاع علمی دریافت کرده است. پس از آن مطالعات فراوانی به بررسی تا خوردگی و بازگشت تا خوردگی انواع پروتئین‌ها [۷-۸]. با بکارگیری انواع روش‌های دینامیک مولکولی [۹-۱۲] انجام گرفت.

### 3- غشای سلولی<sup>۱۳</sup> در عملکرد گیرنده‌ها<sup>۱۴</sup>

گیرنده‌های سلولی راه‌های ارتباطی سلول با جهان خارج سلولی هستند و به منزله آنتن‌های دریافت کننده پیام‌ها از سطح سلول و انتقال دهنده آن‌ها به درون سلول می‌باشند [۱۳]. گیرنده‌ها پروتئین‌هایی پیچیده هستند که عموماً از چند ناحیه تشکیل شده‌اند و با فرایندهای پسا ترجمه‌ای<sup>۱۵</sup> همچون

<sup>۱۶</sup> Glycosylation

<sup>۱۷</sup> David E. Shaw

<sup>۱۸</sup> John Kuriyan

<sup>۱۹</sup> Epidermal Growth Factor Receptor

<sup>۲۰</sup> Dimer

<sup>۲۱</sup> Monomer

<sup>۲۲</sup> Extracellular domain

<sup>۲۳</sup> Transmembrane domain

<sup>۲۴</sup> Intracellular domain

<sup>۲۵</sup> N terminal

<sup>۹</sup> Martin Karplus

<sup>۱۰</sup> John Kuriyan

<sup>۱۱</sup> Three-Helix bundle protein

<sup>۱۲</sup> Native state

<sup>۱۳</sup> Cell membrane

<sup>۱۴</sup> Cell receptor

<sup>۱۵</sup> Post-translational modification

بلور نگاری پرتو ایکس به دست آمده از آغازگر ترجمه E۴ حضور داشتند و در شبیه‌سازی دینامیک همواره با تشکیل شبکه ای پایدار از پیوند های هیدروژنی پاکت اتصال را فعال نگه می دارند [۳۵]. لازم به ذکر است که تا کنون تمرکز شبیه‌سازی‌ها تا حد قابل توجهی بر انواع مدل های مولکولی آب [۳۶]، لایه های آب پوشی<sup>۳۳</sup> اطراف زیست مولکول‌ها [۳۷] و نوع اعمال حلال به صورت مدل پیوسته [۳۸<sup>۳۴</sup>] و یا اتمی بوده است. از آنجا که این مطالعات درباره پیشبرد روش های شبیه‌سازی و دور از حوزه تمرکز بحث هستند، در اینجا به آن‌ها پرداخته نشده است. اما مطالعه ذکر شده در منبع [۳۵] سرآغاز شناخت اهمیت مولکول‌های آب در عملکرد زیست مولکول‌ها با مقیاس اتمی است [۳۹-۴۲].

فسفولیپیدها، به شکل خوابیده روی غشا و غیر فعال در می آید [۲۲]. این مشاهدات متحول کننده نسل های جدید طراحی دارو برعلیه سرطان با هدف‌گیری بخش درون غشایی و راه گشای مقابله با مقاومت دارویی در انواع سرطان ها بود. همچنین توصیف کننده برهم کنش حالت غیر فعال این گیرنده‌ها با غشا بود. این مطالعه در مجله Cell به چاپ رسید و تا کنون ۴۶۰ ارجاع علمی دریافت کرده است. پس از آن مطالعات فراوان دیگری بر روی آرایش گیرنده ها در میان غشای سلولی با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی انجام شد [۲۵-۳۰].

#### 4- مولکول‌های آب

مهم‌ترین ویژگی محیط سلول افزون‌بر دینامیک بودن، آبی بودن است. تمامی دستگاه های مولکولی سلول در محیط آبی با یکدیگر تعامل می‌کنند و نقش مولکول‌های آب در تمامی این تعاملات انکار ناپذیر است. مهم‌ترین نوع واکنشی که مولکول های آب ایجاد می کنند، پیوند هیدروژنی<sup>۳۶</sup> است. پیوند هیدروژنی در تعریف عمومی هنگامی روی می‌دهد که یک پروتون بین دو اتم الکترونگاتیو به اشتراک گذاشته شود [۳۱]. پیوندهای هیدروژنی در ساختار و عملکرد پروتئین‌ها نقش کلیدی دارند. مهم‌ترین اجزای ساختار ثانویه<sup>۳۷</sup> پروتئین ها مارپیچ های آلفا<sup>۳۸</sup> و صفحات بتا<sup>۳۹</sup> هستند که تشکیل دهنده پیوندهای هیدروژنی میان اکسیژن کربونیل و نیتروژن آمید هستند [۳۲]. در ساختار DNA<sup>۴۰</sup> پیوند های هیدروژنی سبب کنار هم قرار گیری جفت بازها در مارپیچ دو رشته ای هستند [۳۳]. همچنین، مهم‌ترین برهم کنش ساختارهای کربوهیدراتی پیوندهای هیدروژنی هستند [۳۴]. ولی بررسی انواع برهم کنش های اتمی و نحوه اثر مولکول های آب در ساز و کار پدیده های سلولی در آزمایشگاه نا ممکن یا بسیار دشوار است. در سال ۲۰۱۷، نقش مولکول های آب در بر هم کنش میان پروتئین و RNA با شبیه سازی دینامیک مولکولی بررسی شد [۳۵]. در این مطالعه، نقش شبکه ای حفاظت شده از مولکول های آب در پاکت اتصال پروتئین آغازگر ترجمه یوکاریوتی E<sup>۴۱</sup> که برای شناسایی کلاهک ۵ پریم mRNA<sup>۳۲</sup> حیاتی است توصیف شد [۳۵]. این مولکول‌های آب در تمامی ساختارهای

<sup>۲۶</sup> Hydrogen bond

<sup>۲۷</sup> Secondary structure

<sup>۲۸</sup> Alpha helix

<sup>۲۹</sup> Beta sheet

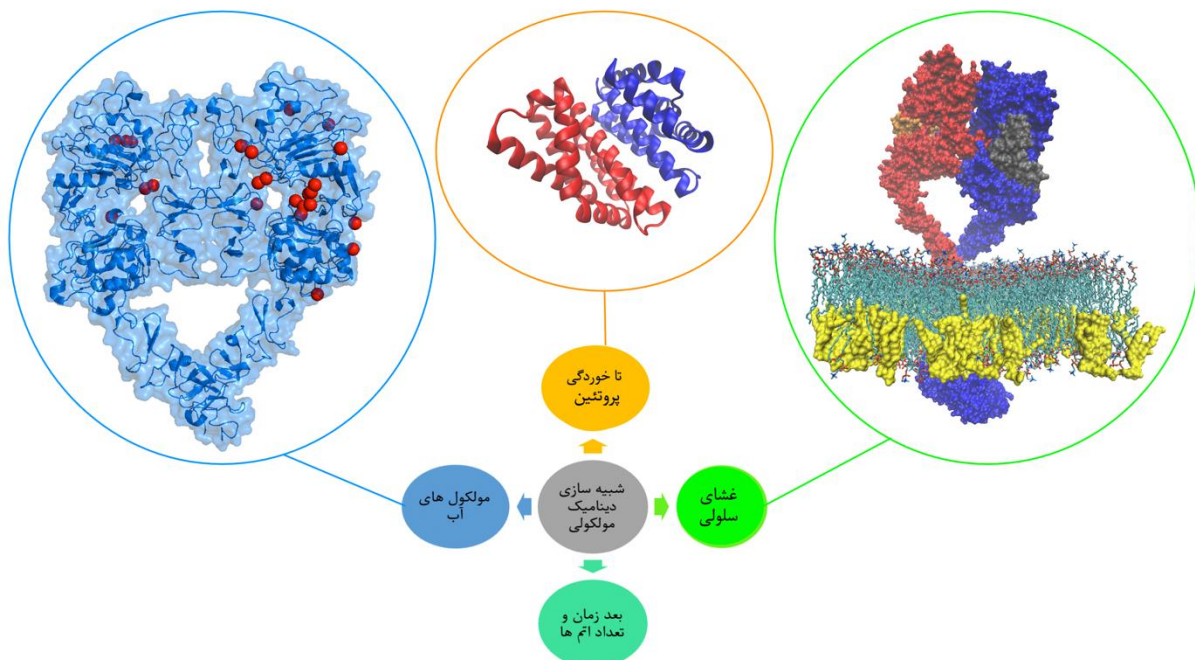
<sup>۳۰</sup> Deoxyribonucleic acid

<sup>۳۱</sup> Eukaryotic translation initiation factor 4E (EIF4E)

<sup>۳۲</sup> 5' mRNA cap-binding pocket

<sup>۳۳</sup> Hydration shell

<sup>۳۴</sup> Continuum solvent model



لیکن تعیین طول زمان شبیه سازی وابسته به هدف مطالعه است. به عنوان مثال، مقیاس زمانی بررسی برهم کنش پروتئین-پروتئین از چند ده نانوثانیه تا چند میلی ثانیه است [۴۵]. براس بررسی تغییرات پیکربندی پروتئین ها از چند ده میکرو ثانیه تا چند ثانیه شبیه سازی مورد نیاز است [۴۵] و تاخوردگی پروتئین ها در مقیاس ثانیه روی می دهد [۴۵]. با افزایش تعداد اتم ها در سیستم به دلیل افزایش برهم کنش های اتمی، زمان و منابع مورد نیاز برای شبیه سازی دینامیک افزایش خواهد یافت. از این رو در هنگام شبیه سازی دینامیک مولکولی برای زیست مولکول های بزرگ همچون پروتئین های چند بخشی، کمپلکس های نوکلئیک اسیدی و کربوهیدرات های رشته ای ضروری است که زمان شبیه سازی با حساسیت بالا و متناسب با تغییرات دینامیکی مورد مطالعه تعیین شود.

## 6. منابع

- [1] Leach. Pearson Education India; (2009).
- [2] H. Flechsig, AS. Mikhailov, J R Soc Interface, 16: 20190244, (2019).
- [3] M. Banach et al., Biomolecules, 10, 2020.
- [4] CA. Orengo et al., Current Opinion in Structural Biology, 374-382, (1999).
- [5] EA. Ponomarenko et al., International Journal of Analytical Chemistry, 1-6, (2016).
- [6] M. Karplus, J. Kuriyan, Proceedings of the National Academy of Sciences, 6679-6685, (2005).
- [7] TJ. Lane et al., Curr Opin Struct Biol, 23, 58-65, (2013).
- [8] S. Piana et al., Curr Opin Struct Biol, 24, 98-105, (2014).

شکل ۱. مهمترین نقاط تحول در شناخت ساز و کار پدیده های زیستی با استفاده از شبیه سازی دینامیک مولکولی. در تا خوردگی پروتئین ها، پروتئین گلوبین (PDB ID 4ZVA) در کادر نارنجی رنگ نمایش داده شده. در شبیه سازی غشای سلولی برای گیرنده ها، مدل شبیه سازی از منبع [13] در کادر سبز نشان داده شده. در بررسی نقش مولکول های آب، این مولکول ها به صورت گوی ها قرمز رنگ در ساختار گیرنده فاکتور رشد (PDB ID 3NJP) در کادر آبی رنگ نمایش داده شده. مقیاس زمانی و تعداد اتم ها در شبیه سازی که با دایره سبز تیره نمایش داده شده در تمامی موارد بالا باید متناسب با هدف شبیه سازی در نظر گرفته شود.

## 5- مقیاس زمانی و تعداد اتم ها

شبیه سازی دینامیک مولکولی حل گام به گام معادله حرکت نیوتن به صورت عددی است. آنچه که در این محاسبات حایز اهمیت است، وابستگی مشاهدات به زمان شبیه سازی است. مقیاس زمانی شبیه سازی دینامیک مولکولی متاثر از دو عامل منابع محاسباتی و موضوع پژوهش است. در نخستین شبیه سازی های پروتئین ها در اواخر دهه ۱۹۷۰ تا اواسط دهه ۱۹۸۰ میلادی، طول زمان حدود ۰٫۱ نانوثانیه بود [۴۳]. با پیشرفت کامپیوترها و افزایش قدرت پردازنده های گرافیکی<sup>۳۵</sup> امکان شبیه سازی های طولانی تر فراهم شد [۱۱]. در طول دهه ۲۰۰۰ میلادی طول شبیه سازی ها به سرعت از ۰٫۱ تا ۱۰۰۰۰۰ نانوثانیه افزایش یافت [۴۳]. از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰، طول رایج شبیه سازی ها در مقیاس میکروثانیه بوده است [۲۲و۴۲]. طولانی ترین شبیه سازی دینامیک مولکولی که بر یک پیپتید انجام گرفته تا ۲ میلی ثانیه بوده است [۷]. اگرچه افزایش توان محاسباتی در انجام شبیه سازی ها همواره حایز اهمیت است،

<sup>۳۵</sup> Graphical Processing Unit (GPU)



- [39] W. Wang. *Phys Chem Chem Phys* ;23: 777–784, (2021).
- [40] ML. Samways et al. *Chem Soc Rev*;50: 9104–9120, (2021).
- [41] S. Dastmalchi, IGI Global; (2016).
- [42] SP. Kadaoluwa Pathirannahalage et al. *J Chem Inf Model* ;61: 4521–4536, (2021).
- [43] T. Schlick, Springer Science & Business Media, (2013).
- [44] K. Kaszuba et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112, 4334–4339, (2015).
- [45] S. Aci-Sèche et al. *Future Med Chem*. 8: 545–566, (2016).
- [9] L. Duan et al, *Front Chem*, 7, 540, (2019).
- [10] HS. Chung, WA. Eaton. *Curr Opin Struct Biol*;48: 30–39, (2018).
- [11] SA. Hollingsworth SA, RO. Dror. *Neuron*, 99: 1129–1143, (2018).
- [12] P. Robustelli, S. Piana, DE. Shaw. *Proc Natl Acad Sci U S A* ;115: E4758–E4766, (2018).
- [13] K. Wilson, *Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology*, 660–708, (2010).
- [14] M. Azimzadeh Irani, *Molecular Simulation*, 743–748, (2018).
- [15] Z. Motamedi, H. Rajabi-Maham, M. Azimzadeh Irani, *J Mol Model*, 27, 361, (2021).
- [16] S. Rahnema et al., *Sci Rep*, 11, 1516, (2021).
- [17] ML. Casem ML. *Case Studies in Cell Biology*, 217–240, (2016).
- [18] M. Azimzadeh Irani M et al., *Proteins*, 85, 1529–1549, (2017).
- [19] M. Azimzadeh Irani, MR. Ejtehadi, *Glycobiology*, 29, 803–812, (2019).
- [20] M. Azimzadeh Irani, MR. Ejtehadi, *J Biomol Struct Dyn*, 40, 2575–2585, (2022).
- [21] L. Tiefenauer, S. Demarche, *Materials*, 2205–2242, (2012).
- [22] A. Arkhipov et al., *Cell*, 152, 557–569, (2013).
- [23] A. Wells, *Int J Biochem Cell Biol*, 31, 637–643, (1999).
- [24] AA. Kermani, *FEBS J*., 288, 5788–5804, (2021).
- [25] J. Grouleff et al., *Biochim Biophys Acta*, 1848, 1783–1795, (2015).
- [26] MP. Muller et al., *Chemical Reviews*, 6086–6161, (2019).
- [27] V. Corradi et al., *ACS Central Science*. 709–717, (2018).
- [28] K. Renard, B. Byrne. *Int J Mol Sci*;22, (2021).
- [29] V. Carnevale, L. Delemotte, RJ. Howard. *Trends Biochem Sci* ;46: 621–622, (2021).
- [30] R. Mahtarin et al. *J Biomol Struct Dyn* ;40: 4725–4738, (2022).
- [31] ZS. Derewenda et al., *J Mol Biol*, 252, 248–262, (1995).
- [32] RE. Hubbard, MK. Haider, eLS. (2010).
- [33] AJ. Dingley, S. Grzesiek, *Journal of the American Chemical Society*, 8293–8297, (1998).
- [34] MD. Battistel, HF. Azurmendi, DI. Freedberg. *New Developments in NMR*, (2017)
- [35] D. Lama et al., *Structure*, 25, 188–194, (2017).
- [36] P. Mark, L. Nilsson, *The Journal of Physical Chemistry A*, 9954–9960, (2001).
- [37] D. Laage et al., *Chem Rev*, 117, 10694–10725, (2017).
- [38] G. Copie et al., *Sci Rep*, 6, 38259, (2016).



# A Review on Molecular Dynamics Simulations in Understanding the Mechanism of Biological Phenomena at the nanoscale

M.Azimzadeh Irani

Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University

## Abstract

Molecular dynamics (MD) simulation is a well-known subject in the field of bioinformatics. MD simulations study the complexity of biological processes in the aqueous dynamic environment similar to the cellular world at the nanoscale. Over the last five decades since the first molecular dynamics simulations were performed on a protein, the biological understanding of the mechanism of molecular processes has been transformed from several perspectives by these simulations. In this review article, the most important molecular dynamics simulation studies on the biological systems are discussed. While reviewing the most important studies, the focus would be on the three main breakthroughs in this field. These Three turning points include: protein folding, the role of the cell membrane in the function of the cell receptors and the effect of water molecules in MD simulations. Finally, the means of determining the simulation time and the number of atoms in the system are discussed

**Key words:** *Molecular Dynamics simulation, Protein folding, Cell membrane, Cell receptor, Water solvent*