



دانشگاه کردستان

دانشکده علوم

گروه شیمی

عنوان:

بررسی نظری برهم کنش فلزهای واسطه در حالت اتمی و در حالت جذب
شده بر فولرن C_{60} با دی متیل دی سولفید با روش DFT

پژوهشگر:

صبح رسولی

استاد راهنما:

دکتر خالد عزیزی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش شیمی فیزیک

مهر ماه ۱۳۹۲

کلیه حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع
این پایان نامه (رساله) متعلق به دانشگاه کردستان است.

*****تعهد نامه*****

اینجانب صباح رسولی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته شیمی گرایش شیمی فیزیک دانشگاه کردستان، دانشکده علوم پایه گروه شیمی تعهد می‌نمایم که محتوای این پایان نامه نتیجه تلاش و تحقیقات خود بوده و از جایی کپی برداری نشده و به پایان رسانیدن آن نتیجه تلاش و مطالعات مستمر اینجانب و راهنمایی و مشاوره اساتید بوده است.

با تقدیم احترام

صبحاح رسولی

۱۳۹۲/۷/۱۷

تقدیم به:

پدر دلسوزم،

مادر فداکارم،

و

استاد گرامی ام

تقدیر و تشکر

الهی، با زبانی قاصر ثنا گوی الطاف بی کرانت هستم که تقدیر زندگی این بنده خاکی را به گونه ای نگاشتی که سالی چند از عمر و جوانی خود را در کسب دانش و معرفت سپری نمایم.

بدین وسیله، مراتب تقدیر و تشکر خود را از زحمات استاد ارجمندم جناب آقای دکتر خالد عزیزی که با راهنمایی ها و مساعدت های بی شائبه شان مرا در به انجام رساندن این پایان نامه یاری فرموده و ادای وظیفه معلمی را در حق اینجانب به کمال رساندند ابراز می دارم. از داوران محترم، جناب آقای دکتر رحمت صادقی و جناب آقای دکتر مهدی ایرانی که وقت خود را جهت بررسی این رساله اختصاص دادند بسیار سپاسگذارم. در محضر ریاست محترم دانشکده جناب آقای دکتر خوشنوازی و مدیر محترم گروه شیمی جناب آقای دکتر قادرمزی که مساعدت و یاری شان در انجام و اتمام این کار تحقیقی بسیار راه گشا بوده تشکر و سپاس ویژه دارم. از سرکار خانم علی پور بخاطر مساعدت و صبر و حوصله ای که در انجام امور تحصیلی دانشجویان کارشناسی ارشد و بویژه اینجانب تقبل می نمایند بسیار سپاسگذارم.

چکیده

در این کار تحقیقی با استفاده از محاسبات نظری قابلیت کاربرد مولکول دی‌متیل دی‌سولفید (DMDS) به عنوان یک مدل مناسب برای مولکول سیستین (Cystine) که واحدهای در بردارنده پیوند دی‌سولفیدی گلیکو پروتئین ۱۲۰ می باشند، مورد بررسی قرار گرفته است. امکان برهم‌کنش فلزهای واسطه (TM) گروه های ۴ تا ۶ جدول تناوبی در حالت اتمی با پیوند دی‌سولفیدی DMDS با روش تابعی چگالی الکترون (DFT) بررسی شده و خواص ساختاری و الکترونی برای پایدارترین ساختار هندسی استخراج شده است. با مقایسه مقادیر انرژی تصعید TM و مقادیر انرژی حاصل از واکنش بین TM و DMDS قابلیت کاربرد نانو ذرات فلزهای واسطه برای تخریب یا تغییر ماهیت پیوند دی‌سولفیدی DMDS یا سیستین مورد ارزیابی قرار گرفته است. فرآیند جذب بر سطح خارجی فولرن C₆₀ و نحوه تشکیل TM-C₆₀ برای اتم‌های فلزهای Cu، Y، Mo، Zr و نیز برهم‌کنش بین پایدارترین ساختار هندسی TM-C₆₀ و DMDS با استفاده از روش DFT بررسی و خواص ساختاری و الکترونی گونه های شیمیایی حاصل استخراج شده است. برطبق مقادیر انرژی در دسترس و مقادیر محاسبه شده در این تحقیق برای فلزهای واسطه Sc، Ti، Cr، Ni، Mo، Rh، Pd، W، Ir، Pt و Au انرژی واجذب از C₆₀ به مراتب کمتر از انرژی تصعید است. بنابر این ساختارهای TM-C₆₀ این فلزها می‌توانند کارایی موثرتری را در تخریب پیوند دی‌سولفیدی نسبت به نانو ذرات آنها داشته باشند.

کلمات کلیدی: دی‌متیل دی‌سولفید، سیستین، پیوند دی‌سولفیدی، gp120، فولرن C₆₀،

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول (مقدمه و پیشینه تحقیق)	۱
۱-۱- ایدز.....	۲
۱-۱-۱- ساختار ویروس ایدز.....	۳
۱-۱-۲- بررسی اجمالی همانندسازی HIV-1.....	۵
۱-۱-۳- ساختار پوشش.....	۷
۲-۱- فناوری نانو و کاربرد آن در علوم پزشکی.....	۹
۱-۲-۱- نقش فناوری نانو در طراحی عوامل ضد ویروسی.....	۱۰
۲-۲-۱- برهمکنش نانوذرات با HIV-1.....	۱۲
۳-۲-۱- سیستم‌های نانوذرات دارای فعالیت ضد ویروسی.....	۱۳
۳-۱- فولرن‌ها.....	۱۷
۱-۳-۱- واکنش پذیری C ₆₀	۱۹
۲-۳-۱- متالو فولرن‌ها.....	۲۰
۳-۳-۱- خواص دارویی و سمیت فولرن‌ها.....	۲۲
۴-۱- کاربرد فلزهای واسطه در علوم دارویی.....	۲۳
فصل دوم: روش‌های محاسباتی در مکانیک کوانتومی	۲۶
۱-۲- شیمی محاسباتی و مدل.....	۲۶
۲-۲- انتخاب روش.....	۲۷
۳-۲- مکانیک مولکولی.....	۲۷
۴-۲- نظریه ساختار الکترونی.....	۲۸
۱-۴-۲- روش‌های نیمه تجربی.....	۲۹
۲-۴-۲- روش‌های آغازین.....	۳۰
۱-۲-۴-۲- همبستگی الکترونی.....	۳۰
۱-۱-۲-۴-۲- روش تابعی چگالی الکترون (DFT).....	۳۱
۵-۲- مجموعه پایه.....	۳۲
۱-۵-۲- مجموعه پایه حداقل.....	۳۳

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۳۳	۲-۵-۲- مجموعه پایه ظرفیت شکافته.....
۳۴	۲-۵-۳- مجموعه پایه نفوذی.....
۳۴	۲-۵-۴- مجموعه پایه قطبش پذیر.....
۳۴	۲-۵-۵- مجموعه پایه LanL2DZ.....
۳۵	۲-۶- دستور Extrabasis.....
۳۵	۲-۷- محاسبات بهینه‌سازی ساختار هندسی.....
۳۶	۲-۸- محاسبات انرژی و ارییتال پیوندی طبیعی (NBO).....
۳۸	۲-۹- محاسبه انرژی فرآیند.....
۳۹	۲-۱۰- نرم افزارها.....
۳۹	۲-۱۰-۱- نرم افزار نانوتیوب مودلر.....
۳۹	۲-۱۰-۲- نرم افزار گوس ویو.....
۳۹	۲-۱۰-۳- نرم افزار گوسین.....
۴۰	فصل سوم (بحث و نتایج).....
۴۰	۳-۱- مقدمه و هدف تحقیق.....
۴۱	۳-۲- مقایسه ساختار سیستمین و دی متیل دی سولفید.....
۴۲	۳-۳- بررسی برهمکنش پیوند دی سولفیدی با فلزهای واسطه در حالت اتمی.....
۴۷	۳-۴- بررسی جذب فلزهای واسطه در حالت اتمی بر سطح خارجی C ₆₀
۵۷	۳-۵- برهمکنش اتم‌های TM جذب شده بر C ₆₀ با مولکول دی متیل دی سولفید.....
۶۳	۳-۶- دیاگرام انرژی.....
۶۶	۳-۷- نتایج تحقیق.....
۶۷	منابع.....

فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱- خلاصه‌ای از فلزها و نقش بیولوژیکی آن‌ها، جرم هر فلز برای انسانی با وزن میانگین ۷۰ کیلوگرم بیان شده است.....	۲۵
جدول ۱-۲- روش‌های اصلی و محاسبات قابل انجام در گوسین و پارامترهای محاسباتی.....	۲۹
جدول ۱-۳- خواص ساختاری مولکول‌های سیستمین و دی‌متیل دی‌سولفید.....	۴۲
جدول ۲-۳- انرژی پایداری نسبی ساختارهای هندسی بهینه شده در سیستم‌های مختلف از TM-DMDS که دارای بیش از یک ساختار هندسی بودند.....	۴۳
جدول ۳-۳- بار مولیکن و NPA برای اتمهای S و TM و همچنین سطوح انرژی هومو و لومو و شکاف انرژی هومو- لومو مربوط به سیستم‌های TM-DMDS.....	۴۵
جدول ۳-۴- آنتالپی تصعید فلزها [۱۴۰ و ۱۴۱]، انرژی برهم‌کنش فلز با دی‌متیل دی‌سولفید و خواص ساختاری استخراج شده از ساختارهای هندسی بهینه شده TM-DMDS، (طول پیوند برحسب آنگستروم و زاویه برحسب درجه) که نتایج داخل پرانتز مربوط به سطح محاسباتی MPW1PW91/Lanl2dz می‌باشند.....	۴۶
جدول ۳-۵- بار الکتریکی مولیکن و NPA برای فلز در سیستم TM-DMDS و همچنین شکاف انرژی این ساختار و انرژی برهم‌کنش فلزات واسطه سری دوم و سوم با DMDS.....	۴۷
جدول ۳-۶- میانگین طول پیوندهای کربن-کربن (برحسب آنگستروم) درگیر در واکنش که جدول‌های ۱ و ۲ و ۳ و ۴ به ترتیب مربوط به حالت‌های ۴ و ۳ و ۵ و ۱ در شکل ۳-۴ هستند.....	۵۱
جدول ۳-۷- میانگین فاصله فلز با اتم‌های کربن در سطح فولرن <TM-C> و همچنین فاصله تقریبی فلز با سطح نشان داده شده است، که البته برای فلز مس این دو فاصله یکسان است (فاصله‌ها برحسب آنگستروم).....	۵۲
جدول ۳-۸- انرژی اربیتال‌های جلویی برای C ₆₀ و اتم فلز واسطه، شکاف انرژی برای برهم‌کنش بین TM و C ₆₀	۵۳
جدول ۳-۹- بار مولیکن و NPA در سیستم TM- C ₆₀ برای برخی از عناصر واسطه سری اول و دوم.....	۵۴

فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول ۳-۱۰- نتایج انتقال بار مولیکن بر اتم‌های کربن هم‌جوار فلز و درگیر در واکنش (برحسب $ e $).....	۵۴
جدول ۳-۱۱- نتایج انتقال بار NPA بر اتم‌های کربن هم‌جوار فلز و درگیر در واکنش (برحسب $ e $).....	۵۴
جدول ۳-۱۲- نتایج انتقال بار مولیکن و NPA بر اتم‌های کربن هم‌جوار فلز Y (برحسب $ e $).....	۵۴
جدول ۳-۱۳- مقادیر انرژی مربوط به معادله ۳-۶ و انرژی تصعید مولی فلزات واسطه.....	۵۷
جدول ۳-۱۴- مقایسه شکاف انرژی HOMO-LUMO سیستم TM-C ₆₀ با مقادیر مربوط به C ₆₀ و اتم‌های TM (انرژی‌ها برحسب Kcal/mol).....	۵۷
جدول ۳-۱۵- زاویه دو وجهی C-S-S-C و زاویه C-TM-C در دو سیستم C ₆₀ TM-DMDS و TM-DMDS.....	۶۰
جدول ۳-۱۶- میانگین فاصله فلز با اتم‌های کربن در سطح فولرن <TM-C> و همچنین فاصله تقریبی فلز با سطح فولرن در سیستم C ₆₀ TM-DMDS (فاصله برحسب آنگستروم).....	۶۰
جدول ۳-۱۷- هیبریداسیون پیوندهای مورد نظر در مولکول DMDS و گونه‌های TM-DMDS و C ₆₀ TM-DMDS.....	۶۲
جدول ۳-۱۸- نتایج بار مولیکن برای برخی از اتم‌های سیستم C ₆₀ TM-DMDS که برحسب $ e $ است.....	۶۳
جدول ۳-۱۹- نتایج بار NPA برای برخی از اتم‌های سیستم C ₆₀ TM-DMDS که برحسب $ e $ است.....	۶۳
جدول ۳-۲۰- انرژی‌های مربوط به دیاگرام شکل ۳-۵ برای فلزهای مختلف.....	۶۵

فهرست شکل ها

صفحه

عنوان

- شکل ۱-۱- ساختار ویروس ایدز و گلیکوپروتئین های پوشاننده..... ۴
- شکل ۱-۲- گلیکوپروتئین ۱۶۰ که به گلیکوپروتئین های ۱۲۰ و ۴۱ تقسیم می شود. حوزه های متغیر و حوزه های نسبتا ثابت گلیکوپروتئین ۱۲۰ در شکل نشان داده شده است..... ۸
- شکل ۱-۳- نمایش شماتیکی از پیوندهای دی سولفیدی gp120..... ۸
- شکل ۱-۴- مجموعه ای از نانو سیستم ها که داروسازی نانویی را شامل می شود (اقتباس از شورای پژوهش های پزشکی اروپا)..... ۱۱
- شکل ۱-۵- شماتیکی از پیوند هیدروژنی بین گروه های NH_2 و NH_3^+ با Asp25 و Asp125..... ۱۴
- شکل ۱-۶- ساختارهای تطبیقی از آمینو اسیده فعال مشتق فولرن و نویراپین..... ۱۶
- شکل ۱-۷- طیف جرمی که حضور C_{60} را تایید می کند..... ۱۷
- شکل ۱-۸- طیف ^{13}C NMR برای C_{60} خالص..... ۱۸
- شکل ۱-۹- اربیتال های π مولکول های مجاور قرار گرفته به صورت استیک..... ۱۹
- شکل ۱-۱۰- نمودار اربیتال مولکولی C_{60} ۱۹
- شکل ۳-۱- ساختارهای بهینه شده (a) سیستمین و (b) دی متیل دی سولفید..... ۴۱
- شکل ۳-۲- ساختارهای هندسی بهینه شده سیستم های TM-DMDS با استفاده از مجموعه پایه 6-311g(d,p) و در روش MPW1PW91، اتم های TM شامل (a) Sc، (b) Ti، (c) Cr، (d) Mn، (e) Fe، (f) Ni، (g) Cu، (h) Zn می باشند..... ۴۴
- شکل ۳-۳- ساختار مولکول C_{60} کل مولکول با مجموعه پایه 3-21g و اتم های کربن رنگی با مجموعه پایه lanl2dz بهینه شده اند)..... ۴۹
- شکل ۳-۴- ساختار هندسی فلزات عناصر واسطه سری اول و دوم پس از جذب بر فولرن، که برای همه حالت ها بجز یکی از سه زاویه ی مختلف نشان داده شده است..... ۵۰
- شکل ۳-۵- ساختارهای هندسی بهینه شده ی برهمکنش TM با DMDS در حالت اتمی و در حالت جذب شده بر C_{60} که اتم های TM به صورت (a) Cu، (b) Y، (c) Zr و (d) Mo می باشند..... ۵۹
- شکل ۳-۶- دیگرام تغییر انرژی برای برهمکنش بین C_{60} -TM و مولکول DMDS..... ۶۴

فصل اول

مقدمه و پیشینه تحقیق

هدف از انجام این پروژه بررسی برهم‌کنش فلزهای واسطه با پیوند S-S در مولکول دی‌متیل دی‌سولفید به عنوان مدلی از مولکول سیستین^۱ است. علت این انتخاب این است که معلوم شده در گلیکوپروتئین^۲ gp120 ویروس ایدز پیوندهای دی‌سولفیدی وجود داشته و تغییر ماهیت یا شکسته شدن این پیوندها می‌تواند عملکرد ویروس را تحت تاثیر قرار دهد. این بررسی برای فلزها هم به صورت اتمی و هم در حالت جذب شده بر C₆₀ انجام می‌شود. بنابراین در این بخش ابتدا توضیحاتی در مورد ویروس ایدز و ساختار آن بیان خواهد شد. سپس، در مورد نقش نانو تکنولوژی در طراحی عامل‌های ضد ویروسی و همچنین در مورد فولرن‌ها به عنوان بازدارنده عفونت HIV^۳ (ویروس نقص ایمنی انسان) بحث خواهد شد و در پایان در مورد فلزهای واسطه و برخی از کاربردهای آن‌ها در پزشکی بحث خواهد شد.

¹ Cystine

² Glycoprotein 120

³ Human immunodeficiency virus

۱-۱- ایدز

بیماری ایدز بیشتر از نیم قرن است که وارد زندگی اجتماعی انسان شده و مشکلات فراوانی را بوجود آورده است. این بیماری پدیده‌ای پزشکی- بهداشتی است، که ابعاد اجتماعی، فرهنگی و اقتصادی آن بسیار گسترده است. به علت پیش داوری و ترس از سرایت بیماری، بیماران درمورد انتخاب مسکن، شغل، مراقبت‌های بهداشتی و حمایت عمومی مورد تبعیض قرار می‌گیرند. رفتارهای نامناسب و تحقیرآمیز موجب انزوای بیمار گشته، و تا جایی که مقدر است خود را مخفی نگه می‌دارند که این خود موجب گسترش بیماری در شخص می‌شود. این بیماری حاصل تکثیر ویروسی به نام HIV است که باعث تخریب جدی دستگاه ایمنی بدن انسان می‌گردد. این وضعیت که خود زمینه‌ساز بروز عفونت‌هایی موسوم به «فرصت طلب»^۱ خواهد شد که یک بدن سالم معمولاً توانایی مبارزه با آن را دارد ولی بدن بیمار مبتلا به ایدز در برابر آن‌ها مقاومتی ندارد. در نهایت پیشرفت همین عفونت‌ها منجر به مرگ بیمار می‌گردد. از این‌رو، این بیماری صلاحیت علوم پزشکی و توانایی متخصصین را در مدیریت کارآمد مسائل بهداشت همگانی به چالش کشیده است [۱].

ویروس ایدز، یک ویروس ظریف اما مخرب است که در داخل سلول‌های ایمنی فرد رشد نموده و کیفیت دفاع علیه بیماری‌ها را تغییر می‌دهد [۳و۲]. آگاهی از چگونگی ساختار و سیکل عمر ویروس، کلید دستیابی به روش‌های مناسب جلوگیری از رشد و یا کنترل عفونت می‌باشد.

HIV ترکیبی از دو رشته RNA، ۱۵ نوع از پروتئین‌های ویروسی، و تعدادی پروتئین که از آخرین سلول میزبان بدست می‌آید، می‌باشد. تمام این مجموعه توسط یک غشای دولایه‌ای لپیدی احاطه شده‌است. همه این مولکول‌ها با همدیگر به ویروس اجازه می‌دهند تا سلول‌های ایمنی بدن را آلوده کنند و آن‌ها را مجبور می‌کند تا نسخه جدیدی از ویروس را بسازند. هر مولکول در ویروس از قدم اول که چسپیدن ویروس به سلول میزبان است تا مرحله نهایی رشد، نقش مختص به خود را در این فرایند ایفا می‌کند. ۲۵ سال تحقیق و بررسی بر روی ساختار زیست‌شناسی HIV، جزئیات اتمی

^۱ Opportunist

این پروتئین‌ها را آشکار کرده و جزئیات این ساختارها در پایگاه داده‌های پروتئین^۱ (PDB) برای عموم در دسترس است [۴]. خواص پیچیده ویروس ایدز باعث کندی سرعت فرآیند دسترسی به واکسن‌های کارآمد شده است. پوشش‌های پروتئینی آن پادزایی پایینی^۲ داشته و در شکل‌های متفاوتی وجود دارد [۵ و ۶].

ویروس ایدز به‌طور کلی به دو دسته HIV-1 و HIV-2 تقسیم می‌شود [۷]. HIV-1 و HIV-2 به‌طور همزمان وارد سلول میزبان می‌شوند و هر دو به یک صورت انتقال می‌یابند، اما HIV-2 عفونت‌زایی کمتری نسبت به HIV-1 دارد و زمان بروز عملکرد آن نیز نسبت به HIV-1 طولانی‌تر است. این امر به دلیل اختلاف‌های بیولوژیکی بین دو ویروس است و از این رو تعداد افراد آلوده به ویروس HIV-2 کمتر است [۸-۱۰].

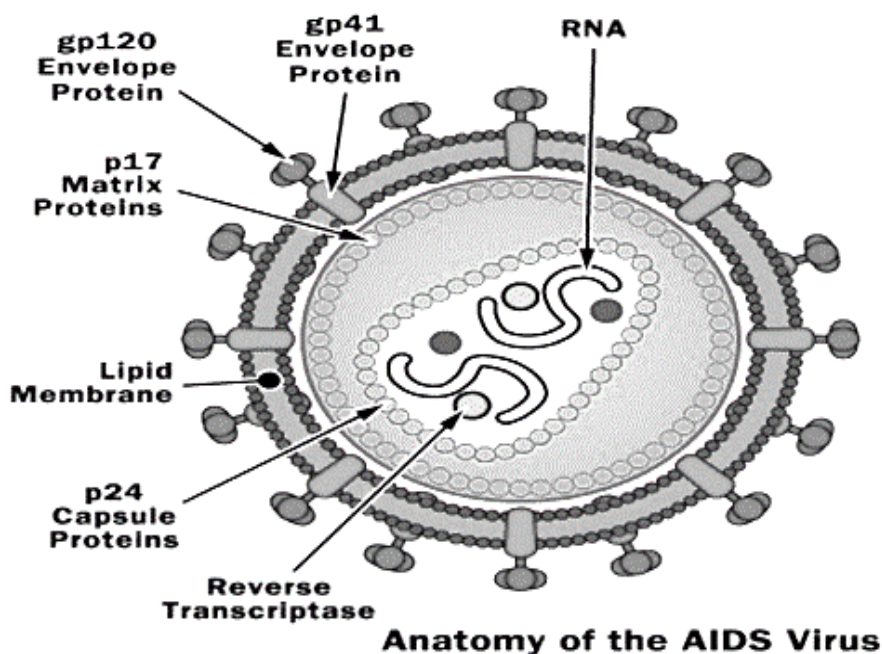
۱-۱-۱- ساختار ویروس ایدز

به‌طور کلی ویروس‌ها ذرات بسیار ریزی هستند که فاقد متابولیسم مستقل می‌باشند. بنابراین این ذرات تنها در درون سلول میزبان می‌توانند به حیات خود ادامه دهند. ماده وراثتی ویروس‌ها RNA و DNA است، که این عوامل وراثتی در یک پوشش یک لایه یا چند لایه پروتئینی قرار می‌گیرند [۱۱ و ۱۲]. ویروس ایدز نیز به صورت ذرات بسیار کوچکی است، که این ذرات کروی شکل دارای قطر تقریبی 1000 \AA هستند. مطالعات انجام شده بر روی این ویروس نشان می‌دهد که ویروس دارای غشایی از جنس ماده لیپیدی دو لایه‌ای به همراه گلیکوپروتئین است و هر گلیکو پروتئین از ۲ جزء gp41 و gp120 تشکیل شده است (شکل ۱-۱) [۱۲ و ۱۳]. برای متصل شدن ویروس‌ها به CD4 (گیرنده‌های سطح سلول ایمنی) و CCR5/CXCR4 (گیرنده‌های مشترک دوم سلول ایمنی)، و پذیرنده‌های سطح سلول، در gp120 ناحیه‌های محافظت شده تا زمانی که ویروس به CD4 پیوند بزند مخفی می‌شوند. بنابراین HIV که باید آن را یک ویروس تکامل یافته تلقی نمود برای جلوگیری از حمله پادزهرها بسیار کارآمد است [۱۴]. گلیکوپروتئین‌های پوششی HIV-1 در چرخه رونوشت

¹ Protein data bank

² Low antigenicity

ویروس‌ها، از طریق اتصال غیر مستقیم بین غشاهای ویروسی و سلولی، در طی فرآیند وارد شدن به سلول نقش اساسی را ایفا می‌کنند. این گلیکو پروتئین‌ها در نتیجه یک پلی پروتئین (gp160) سنتز می‌شوند که این پلی پروتئین توسط پروتئازهای سلولی به گلیکوپروتئین سطحی کامل gp120 و گلیکوپروتئین تراغشایی gp41 شکافته می‌شود. کمپلکس‌های gp120/gp41 فرایند آلوده کردن را با پیوند زدن به گیرنده روی سطح سلول‌های هدف آغاز می‌کنند [۱۵].



شکل ۱-۱- ساختار ویروس ایدز و گلیکوپروتئین‌های پوشاننده

gp41 به‌طور گسترده‌ای در زیر یک غشای لیپیدی دو لایه قرار گرفته و دور تا دور این غشا را احاطه کرده‌است. نحوه عملکرد gp120 به این صورت است که ویروس بعد از ورود به بدن موجود زنده با کمک گیرنده‌های سطحی سلول‌های ایمنی درگیر واکنش با گیرنده‌های مشترک دوم سلول‌های ایمنی می‌شود و در نهایت به سلول میزبان متصل می‌شود [۱۶].

با توجه به نقص اصلی گلیکوپروتئین‌های پوشاننده یا غشایی ویروس (gp120 و gp41) که موجب تسهیل ورود ویروس به داخل سلول‌های میزبان می‌شوند، این پروتئین‌ها هدف اصلی آنتی‌بادی‌های خنثی کننده بوده و جزو کاندیداهای مهم واکسن‌ها محسوب می‌شوند [۱۶ و ۱۷-۱۹]. با توجه با اینکه دو نوع پروتئین هدف آنتی‌بادی‌ها هستند، شناسایی و تعیین دقیق ساختار و عملکرد

پروتئین‌های غشایی الزامی است از این رو قسمت‌های مختلف این دو نوع پروتئین توسط آنتی‌بادی شناسایی می‌شوند. اما نواحی مختلف این دو نوع پروتئین، بخصوص gp41 می‌تواند تنوع زیادی داشته باشند، که این تنوع تقریباً بیشتر از تنوع قطعات پروتئین‌های داخلی ایدز است. در صورتی که این قطعات متنوع در کنار قطعات دیگری که دارای تداوم بیشتری هستند قرار گیرند، گونه‌های متنوع ایدز را تولید می‌کنند که این گونه‌ها با تداوم بیشتر عفونت افزایش می‌یابد [۱۶ و ۱۹]. در هسته ویروس ایدز دو نوع پروتئین دیگر به نام‌های p24 و p18 به همراه چندین رشته RNA و چندین نسخه آنزیم ترانس کریپتاز وجود دارد. آنزیم ترانس کریپتاز معکوس^۱ ساختن ژنوم^۲ ویروسی، یعنی تشکیل DNA از نسخه RNA ویروسی و در نهایت سرعت بخشیدن در تجمع DNA ویروسی را برعهده می‌گیرد [۱۶-۱۸]. ویروس ایدز دارای یک هسته مرکزی متراکم بوده، که عناصر ساختمانی آن توسط ژن‌های ساختاری gag کد می‌شوند. با توجه به موارد گفته شده، ویروس آنزیم‌های مورد نیاز برای همانندسازی خود را در هسته جای می‌دهد [۹].

۱-۱-۲- بررسی اجمالی همانندسازی HIV-1

در داخل بدن موجود زنده، ویروس‌های HIV-1، سلول‌های CD4⁺T و سلول‌های تبار ماکروفاژ^۳/مونوسیت^۴ را به‌طور عمده‌ای آلوده می‌کند. فرایند وارد شدن با اتصال gp120 به CD4 آغاز می‌شود. اتصال به CD4 باعث ایجاد یک تغییر پیکربندی در gp120 می‌شود که میل آن را برای یک گیرنده^۵ ثانویه یا اصطلاحاً کورسپتور^۶ افزایش می‌دهد. CCR5 و CXCR4 از نظر فیزیولوژیکی کورسپتورهای مناسبی برای HIV-1 هستند. به محض اتصال gp120 به کورسپتور، تغییرات پیکربندی بیشتر در هر دو gp120 و gp41، موجب آغاز یک واکنش همجوشی غشایی^۷ می‌شود که هسته ویروسی را به درون سیتوپلازم^۸ منتقل می‌کند. HIV-1 با دو مکانیسم متفاوت می‌تواند وارد

¹ Reverse transcriptase

² genome

³ Macrophage

⁴ Monocyte

⁵ Receptor

⁶ Coreceptor

⁷ Membrane fusion reaction

⁸ Cytoplasm

سلول میزبان شود؛ یا از طریق مکانیسم مستقیم که همجوشی با غشای پلاسمایی^۱ (PM) مستقل از pH است و یا از طریق اندوسیتوسیس^۲ واسطه‌ای کلاترین^۳ که همجوشی در pH پایین با غشای اندوسمایی^۴ انجام می‌شود [۲۱و۲۰و۱۵]. تمایل اتصال بین gp120 و CCR5 یا CXCR4 گرایش سلول برای تبدیل از یک انزوای ویروسی به یک حالت فعال را تا حد زیادی تعیین می‌کند. مدار ماکروفاژ ایزوله HIV-1 از CCR4 برای وارد شدن استفاده می‌کند و از این رو به عنوان ویروس‌های R5 گماشته می‌شوند. این ایزوله‌ها نیز می‌توانند سلول‌های اولیه CD4⁺T را آلوده کنند اما خطوط سلول T را آلوده نمی‌کنند. ویروس‌هایی که عمدتاً از CXCR4 استفاده می‌کنند با مدار X4 مشخص می‌شوند. این رگه‌ها می‌توانند خطوط سلول T و سلول‌های T اولیه را آلوده کنند. رگه‌های R5X4 یا «مدار دوگانه»^۵ می‌توانند از طریق CCR5 یا CXCR4 وارد سلول‌ها شوند [۲۲]. کورسپتور CCR5 در مرحله بدون علامت اولیه یا در اوایل سرایت مرض HIV-1 استفاده می‌شود، و ویروس‌های R5 به طور گسترده‌ای مسئول انتقال ویروس از شخصی به شخص دیگری هستند [۲۳]. نمونه‌های ویروسی که از CXCR4 برای وارد شدن استفاده می‌کنند، ممکن است در اواخر مرحله عفونت به وجود بیایند. پیدایش ویروس‌های X4 و مدار دوگانه در داخل بدن موجود زنده، در افراد آلوده شده و کسی که دارای علائم تعریف شده برای ایدز است اغلب با کاهش شدیدی در تعداد سلول‌های CD4⁺T همراه است. با وارد شدن ویروس به سیتوزول^۶، ژنوم RNA ویروسی توسط آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ویروسی به DNA دو رشته‌ای^۷ تبدیل می‌شود (رونویسی معکوس). در تمام فرآیند عملکرد ویروس ایدز در سلول میزبان مرحله عملکرد آنزیم ترانس کریپتاز معکوس، مهم‌ترین مرحله از سیکل عملکرد ویروس مورد نظر است، زیرا در صورت نبود این آنزیم ویروس قدرت عفونت‌زایی خود را در سلول میزبان از دست می‌دهد [۲۴]. DNA ویروسی که در سیتوپلاسم تازه سنتز شده از طریق منافذ پیچیده هسته‌ای که دارای وزن مولکولی بالا هستند وارد هسته سلول می‌شوند [۲۵-۲۹]. در هسته‌ها، DNA

¹ Plasma membrane

² Endocytosis

³ Clathrin

⁴ Endosomal

⁵ Dual-tropic

⁶ Cytosol

⁷ Double-stranded

ویروسی به DNA کروموزومی^۱ سلول میزبان می‌پیوندند، این عمل یعنی جای گرفتن DNA ویروسی در DNA انسانی. این فرآیند یکی شدن توسط یک آنزیم ثانویه (انتگرز)^۲ کاتالیز می‌شود. DNA ویروسی یکپارچه همانندسازی RNA های ویروسی را هدایت نموده و به داخل سیتوپلاسم منتقل می‌کند و این به معنی انتقال پروتئین‌های ویروسی است. پروتئین‌هایی که تازه سنتز شده به ضمیمه دو نسخه تک لایه از RNA ویروسی تمام قد^۳ (به هم تابیده نشده)^۴، در یک نسل جدیدی از ذرات ویروسی مجتمع می‌شوند. همزمان با آزاد شدن ذرات ویروسی از سلول آلوده شده، یک آنزیم ویروسی سوم به نام پروتئاز (PR)^۵ پلی‌پروتئین‌های Gag و Gagpol را شکافته و تبدیل ذرات نابالغ به بالغ را راه‌اندازی می‌کند. چرخه تکثیر ویروس در حال حاضر کامل است و ذرات ویروسی بالغ می‌توانند سیکل جدیدی از آلودگی را آغاز کنند [۳۰ و ۳۱].

۱-۱-۳- ساختار پوشش^۶

gp 120

gp120 دارای پنج نوع حوزه متغیر (V1-V5) و پنج حوزه نسبتاً ثابت (C1-C5) است (شکل ۱-۲) [۳۲ و ۳۳]. همچنین تعدادی Cystine (Cys) باقیمانده به شدت محافظت شده در سرتاسر gp120 و gp41 قرار گرفته‌اند. این Cys های محافظت شده پیوندهای دی‌سولفیدی درون مولکولی را تشکیل می‌دهند که برای تشکیل پوشش ساختار سوم حیاتی هستند (شکل ۱-۳) [۳۴]. به عنوان مثال gp120 دارای ۱۸ Cys محافظت شده می‌باشد که برای تشکیل^۷ پل دی‌سولفیدی به صورت کووالانسی با هم پیوند می‌دهند. V1 به وسیله دو پیوند دی‌سولفیدی از V2 جدا شده است، اما دو حلقه^۷ موجود در یک حلقه بزرگتر توسط یک پیوند دی‌سولفیدی دیگر از هم جدا شده و حلقه‌های V3 و V4 نیز با یک پیوند دی‌سولفیدی از هم مجزا شده‌اند. نتایج مطالعات متعدد نشان داده که

¹ Chromosomal

² Integrase

³ Full-length

⁴ Unspliced

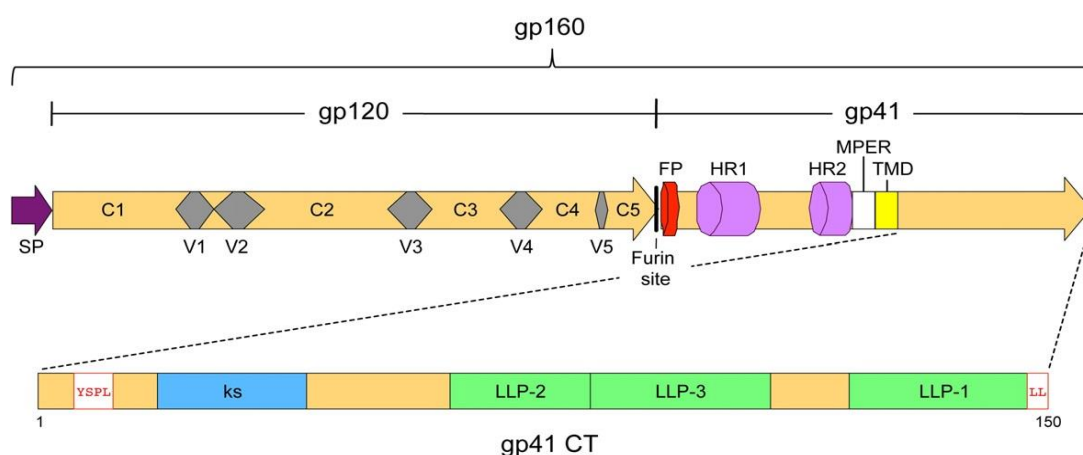
⁵ Protease (PR)

⁶ Envelop (Env)

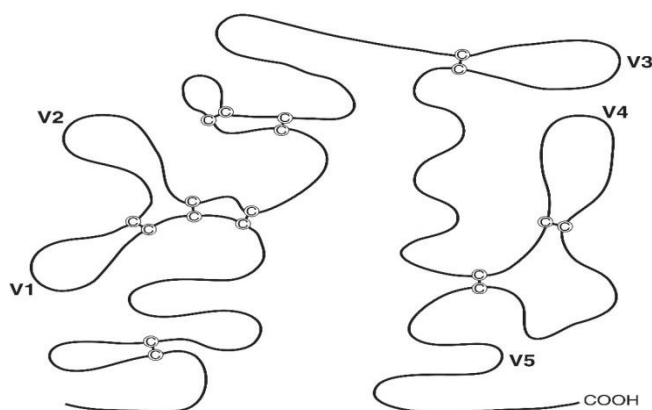
⁷ Loop

تغییر در تعداد و توزیع Cys های حفاظت شده می‌تواند موجب تغییراتی در ساختار پوشش و توانایی پادزدایی آن شود [۳۶و۳۵].

تقریباً نیمی از جرم مولکولی gp120 از گلیکان^۱ متصل به N و یک سهم اضافی کوچک از قندهای متصل به O، تشکیل شده‌است [۳۷و۳۸]. ۲۰-۳۵ ناحیه گلیکان دار شدن متصل به N در gp120 و ۳-۵ تا از آن‌ها در gp41 وجود دارد که در مجموع پوشش را از تشخیص سیستم ایمنی انسان پنهان می‌کند. این سیستم در متصل شدن ویروس به سطح سلول میزبان بسیار موثر است [۳۹،۴۰،۴۱].



شکل ۱-۲- گلیکوپروتئین ۱۶۰ که به گلیکوپروتئین‌های ۱۲۰ و ۴۱ تقسیم می‌شود. حوزه‌های متغیر و حوزه‌های نسبتاً ثابت گلیکوپروتئین ۱۲۰ در شکل نشان داده شده است.



شکل ۱-۳- نمایش شماتیکی از پیوندهای دی‌سولفیدی gp120

^۱ Glycans