

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده: شیمی

مطالعه ارتباط کمی ساختار- فعالیت مشتقات تیوکربامات‌ها به عنوان
دسته‌ی جدیدی از بازدارنده‌های غیر نوکلئوزیدی HIV

دانشجو: مطهره اشرفی

استاد راهنما:

دکتر منصور عرب چمنگلی

استاد مشاور:

دکتر قدمعلی باقریان دهقی

پایان نامه کارشناسی ارشد جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

دی ماه ۱۳۸۹

ب

الهی،

در عرصه پهناور گیتی،

هر چه بیش می دانم ، بدانم که هیچ ندانم

مرا مدد کن تا این دانش اندکم نه نردبانی باشد

برای فزونی غرور و تکبر،

نه حلقه‌ای برای اسارت،

نه دستمایه‌ای برای تجارت،

بلکه گامی باشد برای تجلیل از تو و متعالی ساختن

زندگی خود و دیگران.

تقدیم به:

پدر و مادر عزیزم

و همسر صبور و دختر نازنینم فاطمه

آنان که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان

برایم همه مهر

تشکر و قدردانی

اکنون که به یاری خداوند متعال این دوره از تحصیلاتم را به پایان رسانده‌ام، بر خود واجب می‌دانم، تلاش‌های خستگی ناپذیر پدر و مادر دلسوزم، برادران مهربانم و همسر فداکارم که همواره ره‌گشای مشکلاتم در تمامی مراحل زندگی بوده، ارج نهاده و مراتب قدردانی و تشکر قلبی خویش را از الطاف و مهربانی‌های آنها ابراز دارم. همچنین لازم می‌دانم از زحمات فراوان استاد فرهیخته و توانمندم جناب آقای دکتر منصور عرب که راهنمایی‌ها و نظرات ارزنده، صبر و حوصله فراوان ایشان، نقش مهمی در به ثمر رساندن این پروژه داشت، صمیمانه تشکر کنم. از استاد فرزانه و بزرگوارم جناب آقای دکتر قدمعلی باقریان که به عنوان مشاور در این پروژه نقش داشتند نیز نهایت قدردانی را دارم. و سلامتی و موفقیت همیشگی این بزرگواران را از درگاه یزدان پاک خواستارم.

چکیده

بازدارنده‌های غیرنوکلئوزیدی نسخه‌بردار معکوس، یک طبقه جدید از داروهای ضد رتروویروسی هستند که برای درمان عفونت ویروس نقص ایمنی اکتسابی (HIV) استفاده می‌شوند. این بازدارنده‌ها از فعالیت آنزیم نسخه‌بردار معکوس که تکثیر ژنوم HIV را در کنترل دارد، جلوگیری می‌کنند. در بخش اول پروژه، مدل‌های QSAR برای پیش‌بینی فعالیت ضد HIV یکسری از آنالوگ‌های فنتیل تیازولیل تیواوره (PETT) که به عنوان بازدارنده‌های غیرنوکلئوزیدی قوی عمل می‌کنند، با استفاده از توصیفگرهای تئوری ساخته شدند. برای انتخاب مهم‌ترین توصیفگرها رگرسیون خطی مرحله‌ای مورد استفاده قرار گرفت. سپس توصیفگرهای مهم به عنوان ورودی برای ایجاد مدل‌های QSAR با استفاده از رگرسیون خطی چندگانه و شبکه عصبی، استفاده شد. سری داده‌ها به طور تصادفی به ۳۹ ترکیب آموزش و ۱۰ ترکیب تست تقسیم شد و ارزیابی تقاطعی بر روی سری آموزش برای انتخاب بهترین مدل MLR و ANN به کار رفت. بررسی ارزیابی مدل‌های به دست آمده، با استفاده از سری تست و رد مرحله‌ای تک‌تک (LOO) انجام گرفت. نتایج نشان داد که مجذور ضریب همبستگی برای پیش‌بینی خاصیت ضد HIV ترکیبات سری تست با مدل MLR و ANN به ترتیب ۰/۷۶۶ و ۰/۹۱۳ است. در بخش دوم تحقیق، روش‌های MLR و ANN برای مدل‌سازی و پیش‌بینی صحیح فعالیت ضد HIV یکسری از مشتقات ۲-۰-۲- (۲- هیدروکسی کربونیل بنزآمیدو) اتیل-N آریل تیوکربامات، استفاده شد. داده‌ها به طور تصادفی به دو سری آموزش و تست به ترتیب شامل ۲۵ و ۷ ترکیب تقسیم شدند. ارزیابی تقاطعی بر روی سری آموزش برای انتخاب بهترین مدل MLR و ANN به کار رفت. توانایی پیشگویی مدل با استفاده از سری تست و روش رد مرحله‌ای تک‌تک مورد ارزیابی قرار گرفت. مجذور ضریب همبستگی به دست آمده برای سری تست توسط روش MLR و ANN به ترتیب ۰/۹۲۰ و ۰/۹۷۹ بودند. نتایج به دست آمده، توانایی پیشگویی مناسب مدل‌های پیشنهادی را نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی: QSAR، ضد HIV، شبکه عصبی مصنوعی، رگرسیون خطی چندگانه

نتایج حاصل از این پایان نامه در دو پوستر تحت عناوین:

“Use of Bayesian regularized Artificial Neural Network in a QSAR study of PEST analogs as non- nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors”

“Linear and nonlinear QSAR study of O-[2-(2- hydroxy carbonyl benzamido) ethyl] -N-aryl thiocarbamates as novel Anti-HIV chemicals”

در هفدهمین سمینار شیمی تجزیه ایران در دانشگاه کا شان پذیرفته شد.

۳۲ معماری شبکه‌های پیشخور ۵-۷-۲-۲
۳۳ مراحل آموزش در شبکه‌های پیشخور ۶-۷-۲-۲
۳۳ ایجاد شبکه ۱-۶-۷-۲-۲
۳۳ مقدار دهی آغازین به وزن‌ها ۲-۶-۷-۲-۲
۳۳ آموزش شبکه ۳-۶-۷-۲-۲
۳۴ روش‌های آموزش ۴-۶-۷-۲-۲
۳۴ آموزش شبکه‌های پیشخور با تکنیک پس انتشار ۷-۷-۲-۲
۳۹ بهبود تعمیم ۸-۷-۲-۲
۴۱ ارزیابی مدل ۸-۲-۲
۴۶ نرم‌افزارهای مورد استفاده ۳-۲
۴۶ بسته نرم‌افزاری Hyperchem ۱-۳-۲
۴۷ بسته نرم‌افزاری Dragon ۲-۳-۲
۴۷ بسته نرم‌افزاری SPSS ۳-۳-۲
۴۸ نرم‌افزار MATLAB ۴-۳-۲

فصل سوم

۵۰ مدل‌سازی فعالیت دارویی مشتقات تیواوره به عنوان بازدارنده‌های غیرنوکلئوزیدی ویروس HIV ۱-۳
۵۰ انتخاب سری داده‌ها ۱-۱-۳
۵۶ رسم و بهینه‌سازی ساختار مولکول‌ها ۲-۱-۳
۵۶ محاسبه توصیفگرها ۳-۱-۳
۵۷ انتخاب توصیفگرهای مناسب ۴-۱-۳
۵۸ بررسی عدم وجود همخطی بین کل توصیفگرهای انتخاب شده ۵-۱-۳
۵۹ مدل‌سازی توسط روش رگرسیون خطی چندگانه ۶-۱-۳
۶۱ مدل‌سازی توسط شبکه عصبی مصنوعی ۷-۱-۳
۶۲ انتخاب تعداد لایه‌های پنهان ۱-۷-۱-۳
۶۳ انتخاب تعداد گره‌های لایه پنهان، تعداد متغیر ورودی، نوع تابع آموزش و نوع تابع انتقال ۲-۷-۱-۳
۶۸ انتخاب تعداد دوره‌های آموزش ۳-۷-۱-۳
۷۰ انتخاب مقدار بهینه μ ۴-۷-۱-۳
۷۱ ساختار شبکه عصبی مصنوعی بهینه شده ۵-۷-۱-۳
۷۲ ارزیابی مدل‌های خطی و غیرخطی ۸-۱-۳
۷۲ ارزیابی مدل‌های خطی و غیرخطی با استفاده از سری تست ۱-۸-۱-۳
۷۳ ارزیابی مدل‌های خطی و غیرخطی توسط روش رد مرحله‌ای تک‌تک و رد مرحله‌ای گروهی ۲-۸-۱-۳
۸۱ ارزیابی مدل‌های برتر خطی و غیرخطی با استفاده از پارامترهای آماری ۹-۱-۳
۸۱ ارزیابی مدل ارائه شده توسط شبکه عصبی با استفاده از آزمون Y-تصادفی ۱۰-۱-۳
۸۲ بررسی ارتباط توصیفگرهای منتخب با فعالیت ضد HIV ۱۱-۱-۳
۸۷ بررسی میزان مشارکت توصیفگرهای منتخب در شبکه عصبی ۱۲-۱-۳
۸۸ نتیجه‌گیری نهایی ۱۳-۱-۳

فصل چهارم

۹۰ مدل‌سازی فعالیت دارویی مشتقات تیوکربامات به عنوان بازدارنده‌های غیر نوکلئوزیدی HIV ۱-۴
----	--

- ۹۰-۱-۴-۱- سری داده‌ها
- ۹۳-۱-۴-۲- رسم و بهینه‌سازی ساختار مولکول‌ها
- ۹۳-۱-۴-۳- محاسبه و انتخاب توصیفگرهای مهم
- ۹۴-۱-۴-۴- کشف پدیده همخطی بین کل توصیفگرهای انتخاب شده
- ۹۵-۱-۴-۵- مدل سازی و انتخاب بهترین مدل با روش رگرسیون خطی (MLR)
- ۹۷-۱-۴-۶- مدل سازی به روش شبکه عصبی مصنوعی
- ۹۷-۱-۴-۶-۱- انتخاب تعداد لایه‌های پنهان
- ۹۸-۱-۴-۶-۲- انتخاب تعداد ورودی‌های شبکه، نوع تابع آموزش، نوع تابع انتقال و تعداد نرون‌های لایه پنهان
- ۱۰۳-۱-۴-۶-۳- انتخاب تعداد دوره‌های آموزش
- ۱۰۴-۱-۴-۶-۴- بهینه کردن مقدار μ
- ۱۰۵-۱-۴-۶-۵- معماری شبکه عصبی بهینه شده
- ۱۰۶-۱-۴-۷-۱- ارزیابی مدل‌های خطی و غیرخطی
- ۱۰۶-۱-۴-۷-۱-۱- ارزیابی مدل خطی و غیرخطی با استفاده از سری تست
- ۱۰۷-۱-۴-۷-۲- ارزیابی مدل‌های خطی و غیرخطی به روش رد مرحله‌ای تک تک و رد مرحله‌ای گروهی
- ۱۱۲-۱-۴-۸-۱- ارزیابی مدل‌های برتر خطی و غیرخطی با استفاده از پارامترهای آماری
- ۱۱۳-۱-۴-۹-۱- آزمون χ^2 - تصادفی
- ۱۱۳-۱-۴-۱۰-۱- بررسی ارتباط توصیفگرهای وارد شده در مدل با فعالیت بازدارندگی
- ۱۱۷-۱-۴-۱۱- بررسی میزان مشارکت توصیفگرهای منتخب در شبکه عصبی
- ۱۱۸-۱-۴-۱۲- نتیجه‌گیری نهایی
- ۱۱۹- آینده نگری
- ۱۲۰- منابع

فهرست اشکال

- شکل (۱-۱) - ساختمان ویروس HIV ۳
- شکل (۲-۱) - چرخه تکثیر ویروس HIV ۵
- شکل (۳-۱) - نحوه ورود ویروس HIV به درون سلول میزبان ۸
- شکل (۴-۱) - نحوه عملکرد بازدارنده‌های نوکلئوزیدی آنزیم نسخه بردار معکوس ۸
- شکل (۵-۱) - نحوه عملکرد بازدارنده‌های غیرنوکلئوزیدی آنزیم نسخه بردار معکوس ۹
- شکل (۶-۱) - نحوه عملکرد بازدارنده‌های آنزیم پروتئاز ۱۰
- شکل (۱-۲) مراحل QSAR ۱۸
- شکل (۲-۲) - ساختار یک نرون زیستی ۲۸
- شکل (۳-۲) - ساختمان یک نرون محاسباتی ۲۸
- شکل (۴-۲) - نرون با یک بردار ورودی ۲۹
- شکل (۵-۲) - انواع توابع انتقال ۳۰
- شکل (۶-۲) - انواع شبکه‌های عصبی: الف: شبکه عصبی پیشخور ب: شبکه عصبی برگشتی ۳۱
- شکل (۷-۲) - شبکه پیشخور tansig/pureline ۳۲
- شکل (۸-۲) - شیوه آموزش با ناظر ۳۴
- شکل (۹-۲) - نحوه عملکرد تکنیک پس‌انتشار در یک شبکه عصبی پیشخور ۳۶
- شکل (۱۰-۲) - تغییرات خطای سری آموزش و سری ارزیابی ۳۹
- شکل (۱-۳) - ساختار N - (۲-فنتیل) - N' - (۲-تيازولیل) تیاوره ۵۰
- شکل (۲-۳) - اسکلت اصلی ترکیبات مورد مطالعه ۵۱
- شکل (۳-۳) - تأثیر تعداد توصیفگرها بر مقادیر R^2_{adj} مدل‌های MLR ۶۰
- شکل (۴-۳) - نمودار سه بعدی شبکه‌هایی با تابع آموزش لونیگ-ماکوارت و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی ۶۴
- شکل (۵-۳) - نمودار سه بعدی شبکه‌هایی با تابع آموزش لونیگ-ماکوارت و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی ۶۵
- شکل (۶-۳) - نمودار سه بعدی شبکه‌هایی با تابع آموزش تنظیم بایزین و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی ۶۶
- شکل (۷-۳) - نمودار سه بعدی شبکه‌هایی با تابع آموزش تنظیم بایزین و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی ۶۷

- شکل (۳-۸) - نمودار میانگین مربع خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش در دوره‌های آموزش مختلف ۶۹
- شکل (۳-۹) - نمودار میانگین مربع خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش بر حسب پارامتر μ ۷۰
- شکل (۳-۱۰) - ساختار شبکه عصبی بهینه شده ۷۱
- شکل (۳-۱۱) - نمودار مقادیر پیش‌بینی شده بر حسب مقادیر تجربی pIC_{50} برای سری تست الف: با مدل MLR ب: با مدل ANN ۷۳
- شکل (۳-۱۲) - نمودار مقادیر پیش‌بینی شده بر حسب مقادیر تجربی pIC_{50} به روش رد مرحله‌ای تک‌تک برای کل داده‌ها الف: با مدل MLR ب: با مدل ANN ۷۶
- شکل (۳-۱۳) - نمودار مقادیر پیش‌بینی شده بر حسب مقادیر تجربی pIC_{50} به روش رد مرحله‌ای گروهی برای کل داده‌ها الف: با مدل MLR ب: با مدل ANN ۷۹
- شکل (۳-۱۴) - نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقادیر تجربی pIC_{50} برای کل داده‌ها الف: با مدل MLR ب: با مدل ANN ۸۰
- شکل (۳-۱۵) - مشارکت توصیفگرها در شبکه عصبی بهینه ۸۷
- شکل (۴-۱) - اسکلت اصلی O-۲-۲-هیدروکسی کربونیل بنزآمیدو) اتیل - N- آریل تیوکربامات‌ها ۹۰
- شکل (۴-۲) - تأثیر تعداد توصیفگرها بر مقادیر R^2_{adj} مدل‌های MLR ۹۶
- شکل (۴-۳) - نمودار سه بعدی شبکه‌هایی با تابع آموزش لونبرگ-ماکوارت و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی ۹۹
- شکل (۴-۴) - نمودار سه بعدی شبکه‌هایی با تابع آموزش لونبرگ-ماکوارت و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی ۱۰۰
- شکل (۴-۵) - نمودار سه بعدی شبکه‌هایی با تابع آموزش تنظیم بایزین و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی ۱۰۱
- شکل (۴-۶) - نمودار سه بعدی شبکه‌هایی با تابع آموزش تنظیم بایزین و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی ۱۰۲
- شکل (۴-۷) - نمودار میانگین مربع خطاهای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش در دوره‌های آموزش متفاوت ۱۰۳
- شکل (۴-۸) - نمودار میانگین مربع خطاهای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش بر حسب پارامتر μ ۱۰۴
- شکل (۴-۹) - ساختار شبکه عصبی بهینه شده ۱۰۵
- شکل (۴-۱۰) - نمودار مقادیر پیش‌بینی شده بر حسب مقادیر تجربی pEC_{50} برای سری تست الف: با مدل MLR ب: با مدل ANN ۱۰۷
- شکل (۴-۱۱) - نمودار مقادیر پیش‌بینی شده بر حسب مقادیر تجربی pEC_{50} به روش رد مرحله‌ای تک‌تک برای کل داده‌ها الف: با مدل MLR ب: با مدل ANN ۱۰۹
- شکل (۴-۱۲) - نمودار مقادیر پیش‌بینی شده بر حسب مقادیر تجربی pEC_{50} به روش رد مرحله‌ای گروهی برای کل داده‌ها الف: با مدل MLR ب: با مدل ANN ۱۱۱

شکل (۴-۱۳) - نمودار باقیمانده‌ها بر حسب مقدار تجربی pEC_{50} برای کل داده‌ها الف: با مدل MLR ب: با مدل ANN
۱۱۲.....

شکل (۴-۱۴) - مشارکت توصیفگرها در شبکه عصبی بهینه ۱۱۸.....

فهرست جداول

- جدول (۳-۱) - ساختار و مقادیر pIC_{50} ترکیبات مورد مطالعه ۵۲
- جدول (۳-۲) - فهرست توصیفگرهای محاسبه شده توسط نرم‌افزار Dragon ۵۶
- جدول (۳-۳) - کل توصیفگرهای انتخاب شده توسط رگرسیون خطی چندگانه مرحله به مرحله ۵۷
- جدول (۳-۴) - ماتریس همبستگی کل توصیفگرها انتخاب شده توسط رگرسیون خطی چندگانه مرحله ای ۵۸
- جدول (۳-۵) - مقادیر عامل افزایش واریانس کل توصیفگرهای انتخاب شده توسط رگرسیون خطی چندگانه ۵۸
- جدول (۳-۶) - پارامترهای آماری برای مدل‌های به دست آمده از روش MLR ۵۹
- جدول (۳-۷) - مقادیر میانگین مربعات خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش برای شبکه با الگوریتم آموزشی لونبرگ-مارکوارت و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی با تعداد ورودی‌های مختلف و تعداد گره‌های متفاوت ۶۴
- جدول (۳-۸) - مقادیر میانگین مربعات حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش برای شبکه با الگوریتم آموزشی لونبرگ مارکوارت و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره ۶۵
- جدول (۳-۹) - مقادیر میانگین مربعات خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش برای شبکه با الگوریتم آموزشی تنظیم بایزین و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره ۶۶
- جدول (۳-۱۰) - مقادیر میانگین مربعات خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش برای شبکه با الگوریتم آموزشی تنظیم بایزین و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره ۶۷
- جدول (۳-۱۱) - توصیفگرهای انتخاب شده توسط شبکه عصبی ۶۸
- جدول (۳-۱۲) - مقادیر میانگین مربع خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش در دوره‌های آموزش متفاوت ۶۹
- جدول (۳-۱۳) - میانگین مربع خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش در مقادیر متفاوت μ ۷۰
- جدول (۳-۱۴) - توابع و مقادیر پارامترهای بهینه شده شبکه عصبی ۷۱
- جدول (۳-۱۵) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل‌های MLR و ANN با استفاده از سری تست ۷۲
- جدول (۳-۱۶) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل برتر ارائه شده توسط MLR و ANN با استفاده از رد مرحله‌ای تک‌تک برای کل داده‌ها ۷۴
- جدول (۳-۱۷) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل برتر ارائه شده توسط MLR و ANN با استفاده از روش رد مرحله‌ای گروهی برای کل داده‌ها ۷۷
- جدول (۳-۱۸) - پارامترهای آماری برای مدل‌های برتر طراحی شده توسط MLR و ANN ۸۱

- جدول (۳-۱۹) - مقادیر R^2 سری تست با استفاده از آزمون Y - تصادفی ۸۲
- جدول (۳-۲۰) - مثال‌هایی از اثر توصیفگر nPhX بر فعالیت دارویی ۸۲
- جدول (۴-۱) - ساختار و مقادیر تجربی pEC_{50} مشتقات ۰-۲- (۲- هیدروکسی کربونیل بنزآمیدو) اتیل - N - آریل تیوکربامات ۹۱
- جدول (۴-۲) - کل توصیفگرهای انتخاب شده توسط رگرسیون خطی چندگانه مرحله به مرحله و معانی آنها ۹۴
- جدول (۴-۳) - ماتریس همبستگی کل توصیفگرهای انتخاب شده توسط رگرسیون خطی چندگانه ۹۴
- جدول (۴-۴) - مقادیر عامل افزایش واریانس کل توصیفگرهای انتخاب شده توسط رگرسیون خطی چندگانه ۹۵
- جدول (۴-۵) - پارامترهای آماری برای مدل‌های به دست آمده از روش MLR ۹۶
- جدول (۴-۶) - توصیفگرهای مدل منتخب و ضرائب آنها ۹۶
- جدول (۴-۷) - مقادیر میانگین مربعات خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش برای شبکه با الگوریتم آموزشی لونیبرگ - مارکوارت و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره ۹۹
- جدول (۴-۸) - مقادیر میانگین مربعات خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش برای شبکه با الگوریتم آموزشی لونیبرگ - مارکوارت و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگرهای ورودی و تعداد مختلف گره ۹۹
- جدول (۴-۹) - مقادیر میانگین مربعات خطاهای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش برای شبکه با الگوریتم آموزشی تنظیم بایزین و تابع انتقال تانژانت سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگر ورودی و تعداد مختلف گره ۱۰۰
- جدول (۴-۱۰) - مقادیر میانگین مربعات خطاهای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش برای شبکه با الگوریتم آموزشی تنظیم بایزین و تابع انتقال لگاریتم سیگموئیدی با تعداد متفاوت توصیفگر ورودی و تعداد مختلف گره ۱۰۲
- جدول (۴-۱۱) - مقادیر میانگین مربع خطای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش در دوره‌های آموزش مختلف ۱۰۳
- جدول (۴-۱۲) - مقادیر میانگین مربع خطاهای حاصل از ارزیابی تقاطعی سری آموزش در مقادیر متفاوت μ ۱۰۴
- جدول (۴-۱۳) - توابع و مقادیر پارامترهای بهینه شده شبکه عصبی ۱۰۵
- جدول (۴-۱۴) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل‌های برتر MLR و ANN با استفاده از سری تست ۱۰۶
- جدول (۴-۱۵) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل برتر ارائه شده توسط MLR و ANN با روش رد مرحله‌ای تک‌تک ۱۰۸
- جدول (۴-۱۶) - نتایج حاصل از ارزیابی مدل برتر ارائه شده توسط MLR و ANN با روش رد مرحله‌ای گروهی ۱۱۰
- جدول (۴-۱۷) - پارامترهای آماری برای مدل‌های برتر طراحی شده توسط MLR و ANN ۱۱۳
- جدول (۴-۱۸) - مقادیر R^2 سری تست با استفاده از آزمون Y - تصادفی ۱۱۳
- جدول (۴-۱۹) - اثر توصیفگر MSD بر فعالیت دارویی ۱۱۴

فصل اول

مقدمه

۱-۱- ایدز

سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)^۱ یک بیماری عفونی کشنده است که اولین بار در سال ۱۹۸۱ شناسایی شد. دو سال بعد یعنی در سال ۱۹۸۳ دو دانشمند به نامهای رابرت گالو^۲ و مونتگنیر^۳ ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)^۴ را به عنوان عامل این بیماری معرفی کردند [۱ و ۲]. عفونت با این ویروس منجر به تخریب پیشرونده سیستم ایمنی بدن به خصوص لنفوسیت‌ها می‌گردد و هنگامی که سیستم ایمنی آسیب ببیند نه تنها در برابر ویروس HIV (که در آغاز به آن صدمه زده) بلکه نسبت به سایر عفونت‌های فرصت طلب^۵ که در حالت عادی بدن به راحتی با آنها مقابله می‌کند، آسیب پذیر می‌شود. لذا با گذشت زمان افراد آلوده به HIV بیشتر و بیشتر بیمار می‌شوند و معمولاً سالها پس از آلودگی با این ویروس، به یکی از بیماری‌های خاص (بیماری‌های متأثر از نقص دستگاه ایمنی) مبتلا شده و در این زمان گفته می‌شود که آنها به ایدز مبتلا شده‌اند. بنابراین زمانی که فرد آلوده به ویروس HIV برای اولین بار به یک بیماری جدی مبتلا شود و یا وقتی که تعداد سلولهای ایمنی باقیمانده در بدن او از حد معینی کمتر شود (زیر ۲۰۰ عدد در هر میکرولیتر)، مبتلا به بیماری ایدز در نظر گرفته می‌شود [۳ و ۴].

HIV به خانواده رتروویروس‌ها تعلق دارد. رتروویروس‌ها، گروهی از ویروس‌ها هستند که ژنوم آنها از RNA تشکیل شده است. بنابراین برای تکثیر خود به آنزیمی به نام آنزیم نسخه‌بردار معکوس^۶ وابسته هستند که ژنوم RNA آنها را به DNA نسخه‌برداری کند تا بعد بتواند آن را به کمک آنزیم اینتگراز^۷ وارد ژنوم میزبان کند و به این ترتیب امکان تکثیر ویروس به وجود آید. کلمه‌ی رترو

^۱ - Acquired Immune Deficiency Syndrome

^۲ - Robert Gallo

^۳ - Montagnier

^۴ - Human Immunodeficiency Virus

^۵ - Infection opportunistic

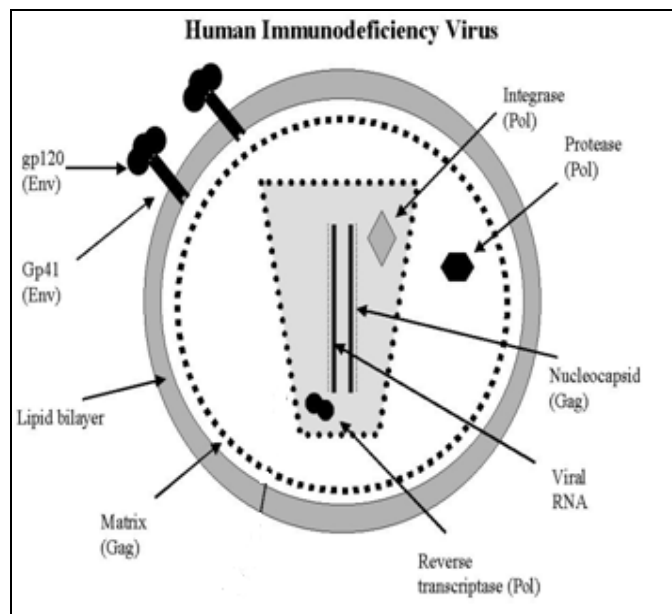
^۶ - Reverse transcriptase

^۷ - Integrase

(معکوس) در نام این ویروس‌ها به همین خاطر است چرا که معمولاً نسخه‌برداری از DNA به RNA انجام می‌شود اما در این دسته از ویروس‌ها عکس این عمل صورت می‌گیرد [۵ و ۶].

۱-۱-۱- ساختمان ویروس HIV

HIV یک ذره کاملاً کروی با قطر ۱۲۰-۱۰۰ نانومتر است که با غشای دو لایه لیپیدی پوشیده شده است. در سطح غشای لیپیدی دو نوع گلیکوپروتئین (gp120, gp41) وجود دارد که ویروس از طریق این گلیکوپروتئین‌ها قادر خواهد بود به گیرنده‌های $CD4^+$ موجود در سطح لنفوسیت T کمک کننده^۱ بچسبد. سطح داخلی غشای لیپیدی توسط ماتریکس احاطه شده و اطلاعات ژنتیکی مورد نیاز برای تکثیر ویروسی را در خود جای داده است. این اطلاعات شامل دو کپی یکسان از ژنوم RNA ویروسی و سه آنزیم اینتگراز، پروتئاز و نسخه‌بردار معکوس می‌باشد [۷]. شکل (۱-۱) ساختمان ویروس HIV را نشان می‌دهد.



شکل (۱-۱) - ساختمان ویروس HIV

^۱ - T helper lymphocyte

۱-۲- چرخه تکثیر ویروس HIV

چرخه تولید و تکثیر ویروس شامل مراحل زیر است:

۱- چسبیدن ویروس به سلول‌های خونی و آلوده کردن سلول‌ها

۲- تولید DNA پروویروسی و اتصال به ژنوم میزبان

۳- رونویسی ژن‌های ویروسی

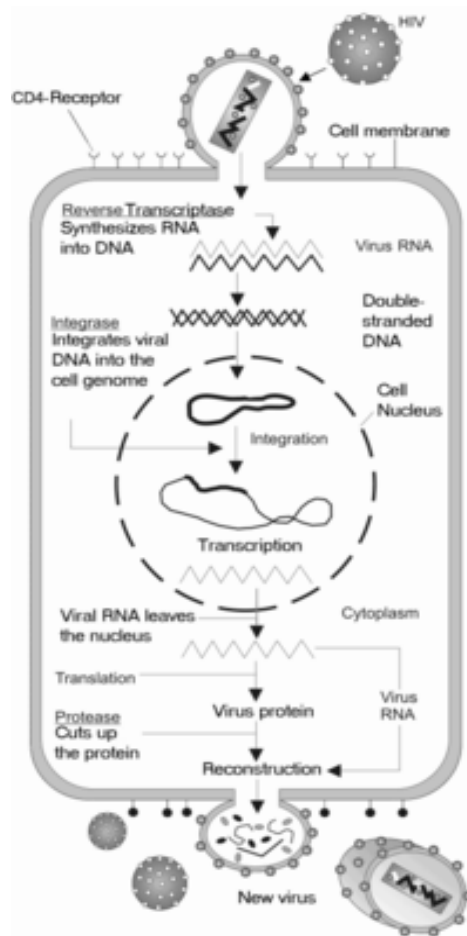
۴- تولید قطعات ویروسی و رهاسازی ویروس

سلول‌هایی که مورد تهاجم این ویروس قرار می‌گیرند، نوعی از سلول‌های خونی انسان به نام لنفوسیت‌های نوع T کمک کننده می‌باشند. این سلول‌ها دارای گیرنده‌ای به نام CD_4^+ هستند که ویروس پس از اتصال به این گیرنده، توسط پروتئین GP41 (موجود در سطح ویروس HIV) به داخل غشای سلول نفوذ می‌کند و RNA ویروس و آنزیم‌های مختلف (از جمله نسخه‌بردار معکوس، اینتگرز و پروتئاز) به داخل سیتوپلاسم سلول تزریق می‌شود. مرحله بعد تولید DNA از روی RNA ویروس با کمک آنزیم نسخه بردار معکوس است. در صورت موفقیت این عمل، DNA ساخته شده که DNA پروویروسی نام دارد، با استفاده از آنزیم اینتگرز به DNA سلول میزبان ملحق می‌گردد. بعد از رونویسی^۱ در هسته سلول، RNA ناقل^۲ به سیتوپلاسم سلول میزبان منتقل می‌شود و از اجزای سلولی میزبان برای ساختن پروتئین‌های ویروسی استفاده می‌کند. آنزیم پروتئاز فراهم شده به وسیله HIV وظیفه شکستن پلی پپتید ساخته شده به رشته‌های پروتئینی سازنده‌ی HIV را بر عهده دارد. بدین ترتیب ویروس HIV می‌تواند یک ذره^۳ کامل بسازد که به غشای میزبان مهاجرت کرده و غشای لپیدی مورد نیازش را از غشای سلول میزبان می‌گیرد و آماده‌ی آلوده کردن سلول‌های دیگر است [۷-۱۰]. شکل (۱-۲) این مراحل را نشان می‌دهد.

¹ - Transcription

² Messenger RNA

³ - Particle



شکل (۱-۲) - چرخه تکثیر ویروس HIV

۱-۳-۱-۱ - مراحل بیماری

۱-۳-۱-۱-۱ - مرحله مقدماتی (مرحله حاد)

علائم بالینی مرحله حاد عبارتند از: خستگی، احساس کسالت، سردرد، کاهش شدید وزن، تب و اسهال. در این مرحله ویروس در پلاسما مشخص بوده و تا ۱۰٪ لنفوسیت‌های $CD4^+$ خون آلوده هستند که سیستم ایمنی با تولید آنتی‌بادی شروع به پاسخ در برابر ویروس می‌کند. از هنگام ورود تا

مثبت شدن نتیجه آزمایشگاهی تست آنتی‌بادی HIV¹ که نشانگر آلودگی فرد است حدود ۲ تا ۱۲ هفته و گاهی تا ۶ ماه طول می‌کشد.

۱-۱-۳-۲- مرحله بدون علامت (مزمین)

بعد از مرحله حاد دوره بدون علامت وجود دارد که ۷ تا ۱۱ سال طول می‌کشد. این دوره که در گذشته به دوره نهفتگی معروف بود، در حقیقت عفونت خاموشی را نشان می‌دهد که طی آن تخریب مداوم و دائمی سیستم ایمنی انجام می‌گیرد. در این دوره تعداد لنفوسیت‌های TCD₄⁺ آلوده افزایش می‌یابد و اثرات تخریبی سیستم ایمنی مشخص‌تر می‌گردد. پاسخ‌های سیستم ایمنی سلولی به طور فزاینده‌ای کاهش می‌یابد و فرد آلوده قادر نیست که نسبت به آنتی‌ژن‌های میکروبی پاسخ دهد. بایستی خاطر نشان کرد که ویروس در این مرحله و در طی مرحله سوم خصوصیات را که در شروع بیماری داشت، دارا نمی‌باشد. در این دوره ویروس HIV سریعتر تکثیر می‌یابد و محدوده سلولی آن فراتر است.

۱-۱-۳-۳- مرحله ایدز (بحرانی)

پیشگویی آزمایشگاهی در مورد پیشرفت بیماری به سوی ایدز به وسیله شمارش لنفوسیت‌های TCD₄⁺ انجام می‌گیرد. هنگامی که تعداد لنفوسیت‌ها خیلی کاهش یابد و به میزان کمتر از ۲۰۰ سلول در هر میکرولیتر برسد، فرد در طبقه مبتلایان به ایدز قرار می‌گیرد [۳].

۱-۱-۴- اهداف دارو درمانی بر ضد ویروس HIV

- ❖ سرکوب ویروس‌ها و جلوگیری از تکثیر و ازدیاد آنها
- ❖ تحکیم و بهبود عملکرد سیستم ایمنی که با شمارش سلول‌های TCD₄⁺ ارزیابی می‌شود.
- ❖ بهبود در کیفیت زندگی بیماران با کاهش عوارض بیماری

¹ - HIV Antibody Test