

اثر یونهای چندظرفیتی بر پایداری الکترواستاتیکی نانوکپسولهای ویروس گونه

لیلی جاویدپور^۱، Anze L. Bozic^۲، علی ناجی^۳، Rudolf Podgornik^{۲,۴,۵}

^۱تهران، پژوهشگاه دانشهای بنیادی (IPM)، پژوهشکده فیزیک، ساختمان فرمانیه، صندوق پستی ۱۹۳۹۵-۵۵۳۱

^۲Department of Theoretical Physics, Jozef Stefan Institute, SI-1000 Ljubljana, Slovenia

^۳Department of Applied Mathematics and Theoretical Physics, University of Cambridge, Centre for Mathematical Sciences, Cambridge CB3 0WA, United Kingdom

^۴Department of Physics, Faculty of Mathematics and Physics, University of Ljubljana, SI-1000 Ljubljana, Slovenia

^۵Department of Physics, University of Massachusetts, Amherst, MA 01003, USA

چکیده

در این کار خصوصیات الکترواستاتیک و پایداری نانوکپسولهای ویروس گونه در محلولهای یونی با یونهای تک ظرفیتی و چندظرفیتی مطالعه می‌شود. مدلی تئوری بر اساس پوسته کروی باردار بسیار نازک استفاده می‌شود و یونهای چندظرفیتی در تقریب "یون چندظرفیتی پوشانده شده" مدل می‌شوند و توزیع این یونها در اطراف پوسته با نتایج شبیه‌سازیهای گسترده مونت کارلو مقایسه می‌شود. بر اساس نتایج شبیه‌سازی دیده می‌شود که مدل تئوری برای چگالی بار سطحی مثبت یا منفی کوچک پوسته و برای چگالی به اندازه کافی بالای (پایین) یونهای تک ظرفیتی (چندظرفیتی) دقیق است. دیاگرام‌های فاز که نمایشگر فشار الکترواستاتیک هستند، شامل مقادیر مثبت و منفی می‌شوند که نشانگر نیروی سطحی به سمت خارج یا داخل پوسته است و توضیحی برای حساسیت بالای پایداری پوسته‌های ویروسی و همچنین تشکیل خودبخودی پوسته‌های ویروسی در محیطهای یونی ارائه می‌دهد.

برهمکنشهای الکترواستاتیک نقش مهمی در انرژی آزاد کپسولهای ویروسی باردار و پوسته‌های ویروس گونه دارند (۱). در این راستا یونهای چندظرفیتی رفتاری متفاوت از یونهای تک ظرفیتی دارند. حدس زده می‌شود که برخی از نقشهای مهم یونهای فلزی چندظرفیتی مانند Mg^{2+} ، Zn^{2+} و Ca^{2+} شامل بالابردن پایداری کپسولها، برقراری امکان تغییرات ساختاری آنها (۲) و یا کمک به بسته بندی ژنوم (genome) در آنها (۳) باشد. یونهای چندظرفیتی پلی آمین مانند اسپرمین (Spm^{4+}) برای پایدار کردن مناسب ویروسها لازم هستند (۴). هر چند واپاشی کپسولها همراه با کم کردن یونهای چندظرفیتی در محلول است (۵)، اما مکانیزم دقیق ناپایداری الکترواستاتیک کپسولهای ویروسی ناشناخته است. در این تحقیق ما مکانیزم کلی پیشنهاد می‌دهیم که می‌تواند منشأ تأثیر یونهای چندظرفیتی بر پایداری کپسولهای ویروسی باشد.

در این کار ما اثر یونهای چندظرفیتی محلول بر پایداری کپسول را از طریق توزیع فضایی آنها و فشار الکترواستاتیک مربوط به آنها بررسی می‌کنیم. ما در این کار از روش تئوری "یون چندظرفیتی پوشانده شده" (۶) و همچنین از شبیه‌سازیهای گسترده مونت کارلو استفاده می‌کنیم.

یک پوسته کروی بسته با شعاع R و چگالی بار سطحی σ در نظر بگیرید که می‌تواند برای محدوده وسیعی از کپسولهای ویروسی (۷) و نانوپوسته‌های مصنوعی (۸) مدل مناسبی باشد. فرض می‌شود که پوسته برای یونها نفوذپذیر است و در یک محلول یونی با یونهای نمک تک ظرفیتی ۱:۱ با غلظت (در فاصله بسیار دور از پوسته) n_0 و یونهای نمک چندظرفیتی $q:1$ با غلظت c_0 قرار دارد که در آن q بار یونهای چندظرفیتی است. این مدل یک سیستم کولومبی چندقسمتی است که روش تحلیلی برای حل دقیق آن در دست نداریم. بنابراین ما از تقریب "یون چندظرفیتی پوشانده شده" (dressed multivalent ion theory) استفاده می‌کنیم که از یک فرمالیزم نظریه میدان سیستماتیک به دست آمده است که برای سیستمهای یونی بسیار نامتقارن با $q > 1$ قابل استفاده است (۶). معکوس طول پوشاندگی دبای K

مربوط به پتانسیل DH به غلظتهای بینهایت هر دوی یونهای تک ظرفیتی و چندظرفیتی بستگی دارد $\kappa^2 = 8\pi\ell_B(n_0 + qc_0/2)$ که در آن $\ell_B = \beta e_0^2 / (4\pi\epsilon\epsilon_0)$ طول بیروم (Bjerrum) است (۹). فشار

الکترواستاتیک که روی پوسته اثر می‌کند، $P = -\partial\mathcal{F}/\partial V$ ، به صورت زیر به دست می‌آید:

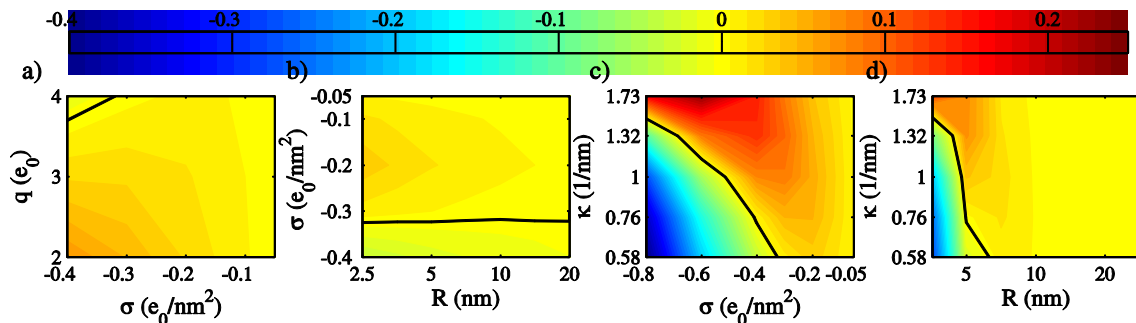
$$P = P_{DH} + P_q = -\frac{\partial\mathcal{F}_{DH}}{\partial V} + k_B T c_0 \frac{\partial}{\partial V} \int d\mathbf{r} e^{-\beta q c_0 \phi_{DH}(\mathbf{r})} \quad (2)$$

که در آن $V = 4\pi R^3/3$ حجم پوسته است، پتانسیل الکترواستاتیک پوشانده شده پوسته نفوذپذیر است از معادله استاندارد DH به دست آمده است و $Q_\sigma = 4\pi\sigma R^2$ ثابت نگاه داشته شده است.

برای آزمون اعتبار تئوری ارائه شده در بالا ما از شبیه‌سازیهای گسترده مونت کارلو قانونی (canonical) استفاده کرده- ایم اما برای ثابت نگاه داشتن غلظت (در فاصله بینهایت) یونهای چندظرفیتی یک روش بازگشتی (iterative) را به کار برده‌ایم که در عمل شبیه‌سازیهای ما را تبدیل به شبیه‌سازیهای درشت-قانونی (grand-canonical) کرده است. یونهای چندظرفیتی بار مثبت $q=2,3,4$ را دارند و دما برابر $T=300\text{K}$ و ثابت دی الکتریک آب $\epsilon=80$ در نظر گرفته شده‌اند.

نتایج شبیه‌سازیها نشان می‌دهد که در شرایطی که σ مثبت یا منفی کوچک از مرتبه $-0.05e_0/\text{nm}^2$ است، q به اندازه کافی کوچک است، κ نسبتاً بزرگ است، و یا c_0 به اندازه کافی کوچک است، همخوانی بین تئوری و شبیه- سازی بالاست، در غیر این صورت مدل تئوری اعتبار خود را برای پیش بینی تابع توزیع ذرات و همچنین فشار الکترواستاتیک از دست می‌دهد (۱۰).

فشار الکترواستاتیک ناشی از خود انرژی پوسته P_{DH} همواره مثبت است اما فشار ناشی از یونها P_q منفی است. این فشار منفی مربوط به برهمکنش جاذبه بین سطوح با بار یکسان است که ناشی از حضور یونهای چندظرفیتی است (۹). در شکل ۱ ما دیگرام‌های فاز فشار الکترواستاتیک را بر حسب پارامترهای مختلف رسم کرده‌ایم. همانطور که در این شکل دیده می‌شود با تغییر σ ، κ ، q می‌توان بر فشار الکترواستاتیک مثبت پوسته که ناشی از خود-دافعه بار سطحی آن است غلبه کرد و نیروی مقارنی که کپسول را به سمت داخل می‌فشرده مشاهده نمود.



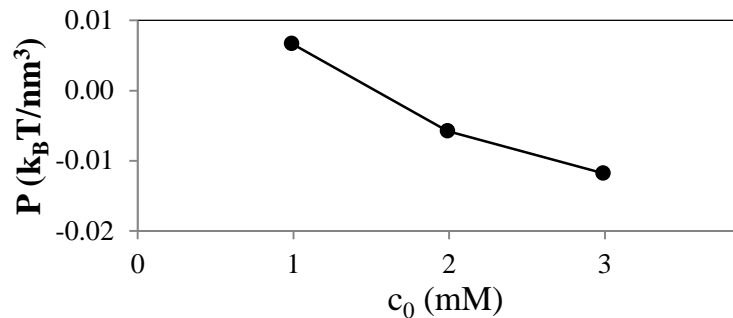
شکل ۱: دیگرام‌های فاز نشان‌دهنده فشار مثبت و منفی بر حسب پارامترهای مختلف. خطهای سیاه مربوط به فشار صفر هستند.

(a) $Q_\sigma = 4\pi R^2 = -126e_0$ و $q=4$ (d, $R=2.5\text{ nm}$ و $q=4$ (c, $\kappa=0.58\text{ nm}^{-1}$ و $q=4$ (b, $\kappa=0.58\text{ nm}^{-1}$ و $R=2.5\text{ nm}$)

فشار منفی را برای بازه گسترده‌ای از شعاعهای کپسول در شرایط فیزیولوژیک ($n_0 \sim 100\text{ mM}$) و برای مقادیر به اندازه کافی بزرگ σ و c_0 می‌توان مشاهده نمود. برای مثال شکل ۲ مقادیر فشار منفی را برای کپسولهای با شعاع $R=10\text{ nm}$ نمایان می‌کند.

علامت و اندازه فشار، هر دو در پایداری کپسول نسبت به فشردگی و یا واپاشی مهم هستند. فشارهای منفی به اندازه کافی بزرگ می‌توانند در اثر یک سری ناپایداریهای الاستیکی منجر به شکستن کپسول به سمت داخل شوند. از

سوی دیگر با برداشتن کامل یونهای چندظرفیتی که منجر به فشار مثبت می شود می تواند منجر به واپاشی کپسول به سمت بیرون شود (۵).



شکل ۲: فشار الکترواستاتیک بر حسب c_0 برای $\sigma = -0.5e_0/nm^2$ و $q = 4$ ، $\kappa = 1 nm^{-1}$ ، $R = 10 nm$

فشار الکترواستاتیک منفی برای تشکیل خودبخودی پوسته های ویروسی نیز تبعات مهمی دارد. واضح است که اگر فشار مثبت باشد اندازه کپسول بزرگ می شود و امکان تشکیل حالتی پایدار با شعاع محدود وجود ندارد. اما برای فشار منفی دو امکان وجود دارد: جفتیدگی قوی الکترواستاتیک می تواند برهمکنش جاذبه بین کپسولهای با بار یکسان ایجاد کند و در نتیجه باعث جمع شدگی آنها شود اما این جمع شدگی لزوماً منجر به خودساماندهی آنها به شکل یک کپسول ویروسی کامل نمی شود. یک بسته جمع شده نامنظم می تواند حالت پایدارتری نسبت به یک پوسته کروی باشد. نشانه هایی وجود دارد (بخصوص برای یونهای نمک دو ظرفیتی) که این حالت در واقعیت امر محتملتر است و اینکه شرایط محلول مانند غلظت یونهای تک ظرفیتی و چندظرفیتی حقیقتاً نقش مهمی در تشکیل و عدم تشکیل پوسته های ویروسی ایفا می کند (۲،۵).

نتیجه گیری

ما نشان دادیم که اثرات یونهای چندظرفیتی در حضور یک پوسته باردار نفوذپذیر می تواند با استفاده از تئوری یون چندظرفیتی پوشانده شده توضیح داده شود. بعلاوه محدوده اعتبار این مدل با بکارگیری شبیه سازیهای گسترده مونت کارلو مورد بررسی قرار گرفت. بدین ترتیب نقش مهم یونهای چندظرفیتی در پایداری الکترواستاتیکی نانوکپسولهای شبه ویروسی مشخص شد.

مرجع ها

1. A. Siber, A. Losdorfer Bozic and R. Podgornik, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14**, 3746 (2012).
2. R. Zhao, A. T. Hadfield, M. J. Kremer and M.G. Rossman, *Virology* **227**, 13 (1997).
3. P. Carrivain, A. Cournac, C. Lavelle, *et al.*, *Soft Matter* **8**, 9285 (2012).
4. H. S. Savithri, S. K. Munshi, S. Suryanarayana, *et al.*, *J. Gen. Virol.* **68**, 1533 (1987).
5. M.G. Rossman and J.W. Eriksson, in *Virus Structure and Assembly*, Ed. S. Casjens (1985), p.29.
6. M. Kanduc, A. Naji, J. Forsman and R. Podgornik, *J. Chem. Phys.* **137**, 174704 (2012).
7. A. Losdorfer Bozic, A. Siber and R. Podgornik, *J. Biol. Phys.* **38**, 657 (2012).
8. N. Steinmetz and M. Manchester, *Viral Nanoparticles: Tools for Materials Science and Biomedicine* (Pan Stanford Publishing, 2011).
9. H. Boroudjerdi, Y. W. Kim, A. Naji, *et al.*, *Phys. Rep.* **416**, 129 (2005).
10. L. Javidpour, A. L. Bozic, A. Naji, and R. Podgornik, arXiv:1212.0731 [cond-mat.soft], Submitted to *Phys. Rev. Lett.* (2013).