

*Кафедра органічної хімії Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна*

МЕДИЧНА ХІМІЯ

ВІРУСИ ТА ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ

Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон



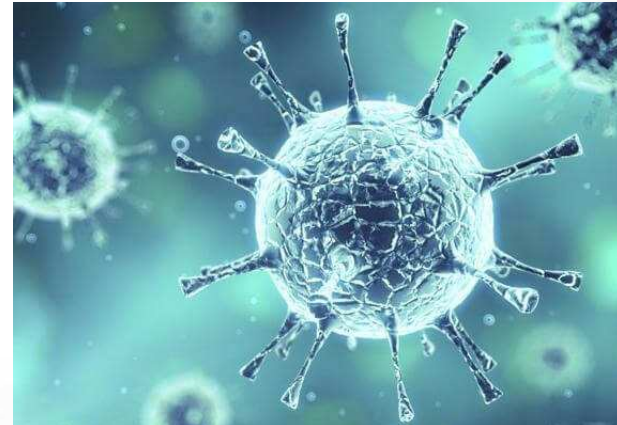
Харків - 2020

Віруси (лат. *virus* — отрута) – доклітинні інфекційні агенти, що в міру простоти їх організації не здатні до повноцінного метаболізму і не здатні проявляти ознаки життєдіяльності поза клітиною господаря.

До доклітинних інфекційних агентів відносять також **віроїди і пріони**

Віроїди – це патогени рослин, які складаються з короткого фрагмента (кілька сотень нуклеотидів) щільно упакованої, кільцевої, одноланцюгової РНК, не покритої білковою оболонкою, характерною для вірусів.

Пріони (від англ. *protein infection particles* – білкові заразні частинки) – особливий клас інфекційних агентів, виключно білкових, (не містять нуклеїнових кислот), що викликають важкі захворювання центральної нервової системи у людини і ряду вищих тварин («повільні інфекції»).



ЕТАПИ ВИВЧЕННЯ ВІРУСІВ

3

Першим досягненням вірусології є розробка вакцини проти натуральної віспи Едвардом Дженнером у 1798 р.

У 1881 р. Луї Пастер першим застосував практику використання лабораторних тварин для дослідження вірусу сказу і розробив першу антирабічну вакцину 1885 р.

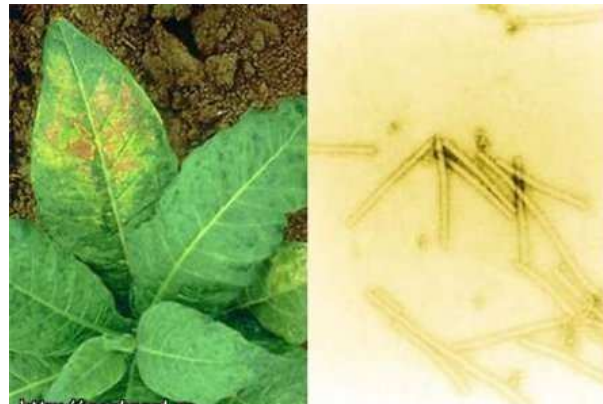
Російський вчений Д.І.Івановський у 1892 р. перший виділив віруси з соку тютюнового листа, ураженого тютюною мозаїкою.



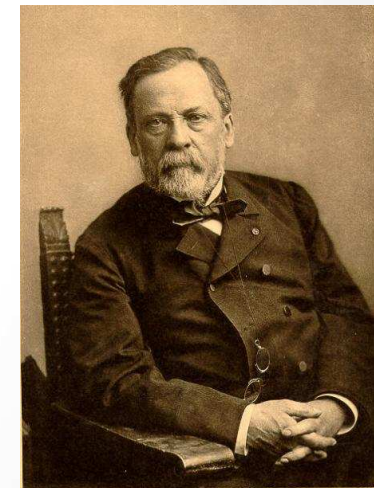
Едвард Дженер
1749-1823



Д.І. Івановський
1864-1920



Тютюнова мозаїка



Луї Пастер
1822-1895

ЕТАПИ ВИВЧЕННЯ ВІРУСІВ

4

1897 р. Ф. Леффлер і Фрош, використовуючи спосіб Івановського, довели схожу природу збудника ящуру.

1901 р. Рідд і Керол виділили збудників жовтої лихоманки.

1909 р. Ландштейнер і Поппер виявили вірус поліомієліту.

Туорт (1915) і Д'Еррель (1917) незалежно один від одного відкрили бактеріофагів

30-40-ві рр. – В цей період вивчали загальний вплив вірусів на організм.

❖ У 1937 р. відкрито вірус кліщового енцефаліту

❖ У 1941 р. Херст відкрив явище гемаглютинації

50-ті рр. – клітинний рівень

❖ Відкрито метод одношарової культури клітин Дж.Ендерсом та ін. (Нобелівська премія)

❖ 1959 р. – винайдено вакцину від поліомієліту

60-ті рр. - молекулярний рівень

❖ Розділено віруси на молекулярні складові і вивчено структуру геному і капсиду вірусів

70-ті рр. – субмолекулярний рівень

❖ Секвенували спадкову інформацію багатьох вірусів, вивчили властивості й амінокислотний склад їх білків, дослідили вірусні ферменти.

❖ 1970 р. – Д.Балтімор і Х.Темін незалежно один від одного відкрили зворотну транскриптазу вірусів. Нобелівська премія 1975 р. за відкриття взаємодії онкогенних вірусів з генетичним матеріалом клітини.

❖ 1976 р. – американський вчений Й.Гайдушенко отримав Нобелівську премію за дослідження пріонного захворювання куру.

❖ 1976 р. Г.Бламберг став Нобелівським лауреатом за відкриття антигену вірусу гепатиту, за яким можна виявити даний вірус у людини

ПОХОДЖЕННЯ ВІРУСІВ

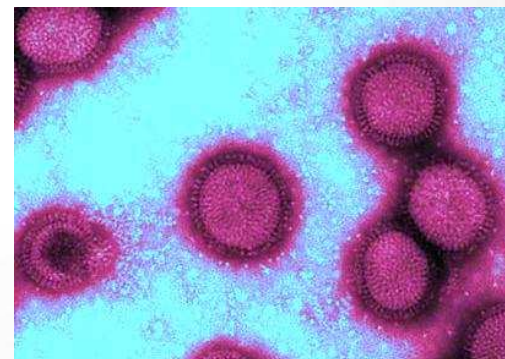
Принцип регресивної еволюції. Згідно з цією теорією віруси походять від бактерій, що паразитували на інших клітинах і втратили гени, які були “зайвими” при такому способі існування. Вона базується на спостереженні щодо існування рикетсій та хламідій, які хоча є клітинними організмами, але подібно вірусам розмножуються лише у середині інших клітин. Ця теорія не здатна пояснити відсутність власних систем синтезу вірусів і велику різноманітність геномів вірусів загалом.

Теорія сумісної еволюції – походження вірусів від древніх доклітинних організмів – протобіонтів (комплексів білків і НК) одночасно з клітинними формами. Ця теорія не пояснює, чому віруси залежать від клітин-хозяїв.

Теорія автономізації мобільних генетичних елементів або теорія «стрибаючих генів». Згідно з нею деякі гени, наприклад плазміди або транспозони, набули здатності автономно розмножуватись і переміщатись між клітинами. Щоправда ця теорія не пояснює появу у вірусів капсидів, а також РНК, в якості носія генетичної інформації.

Найбільша частина сучасних вірусологів розглядає віруси як древні організми, які з'явилися до розділення на бактерій, архей та еукаріот. На користь цього свідчить відсутність гомології між білками вірусів і цих організмів.

Вірус грипу *Influenza A virus* [H1N1](#)



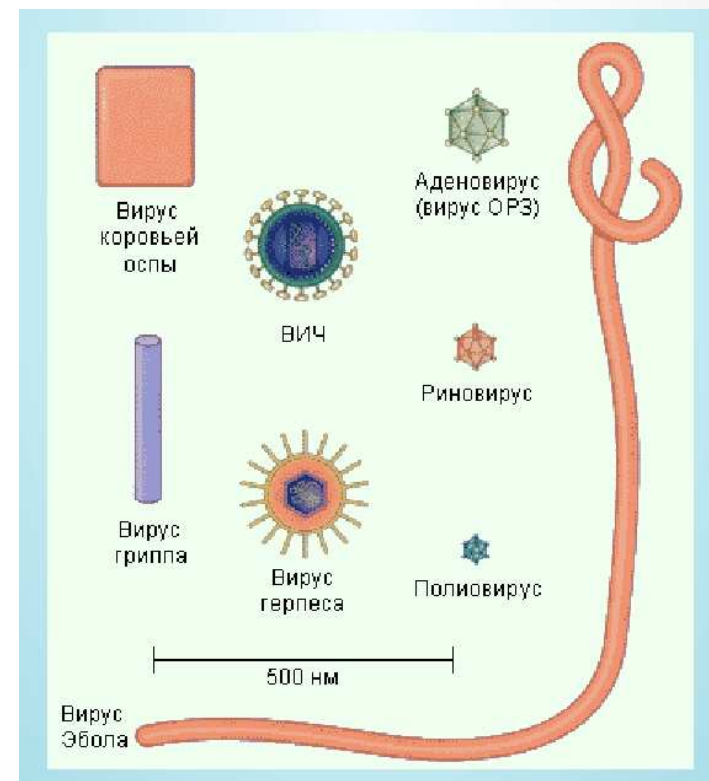
Віруси можна визначити як неклітинну структуру, яка містить генетичний матеріал у білковій оболонці – *капсиді*

Віруси класифікують:

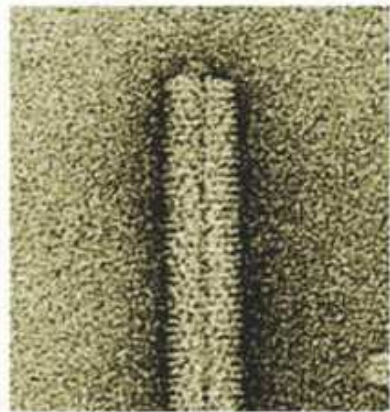
- за типом генетичного матеріалу (ДНК- , РНК-вмісні та ДНК+РНК вмісні – мімівіруси);
- за будовою капсиду (ікосаїдричні (кубічні), спіральні, продовгуваті, комплексні);
- за наявністю або відсутністю додаткової ліпопротеїнової оболонки (суперкапсиду) поділяють на прості й складні;
- за клітинами-хозяїнами (інфікують клітини бактерій (бактеріофаги), рослин, грибів, тварин, людини

Прості віруси складаються виключно із нуклеїнової кислоти і білку

Складні віруси містять додаткові оболонки з полісахаридних ланцюгів і ліпідів. Вони здатні нести цілі органоїди клітин власників (рибосоми у аренавірусів)



ФОРМА ВІРУСІВ



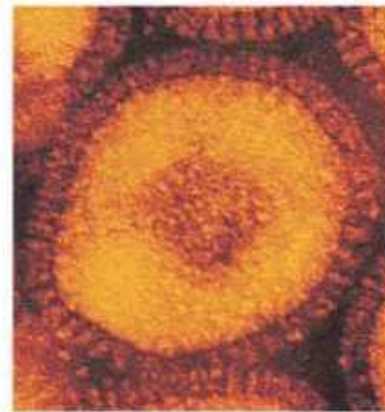
20 нм

Вірус табачної мозайки



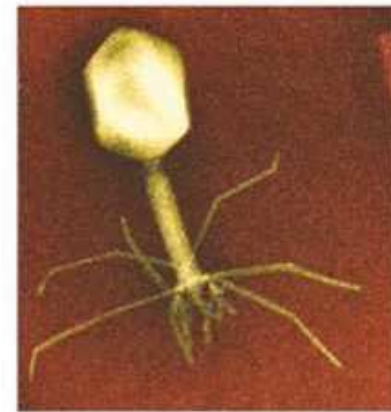
50 нм

Аденовірус



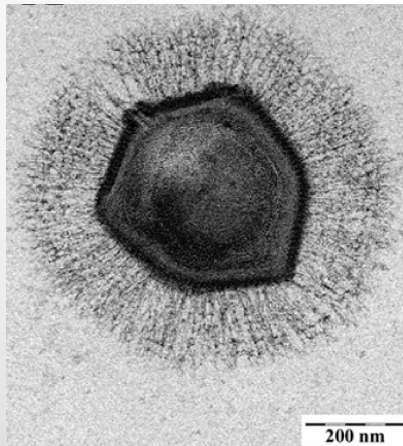
50 нм

Вірус гриппа



50 нм

Бактеріофаг Т4

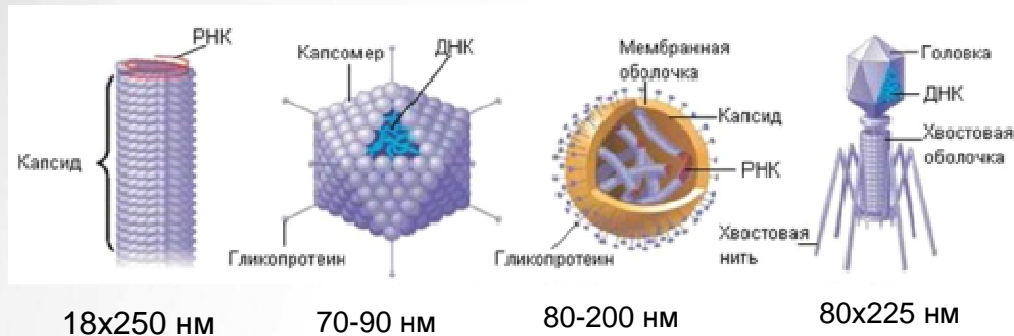


200 нм

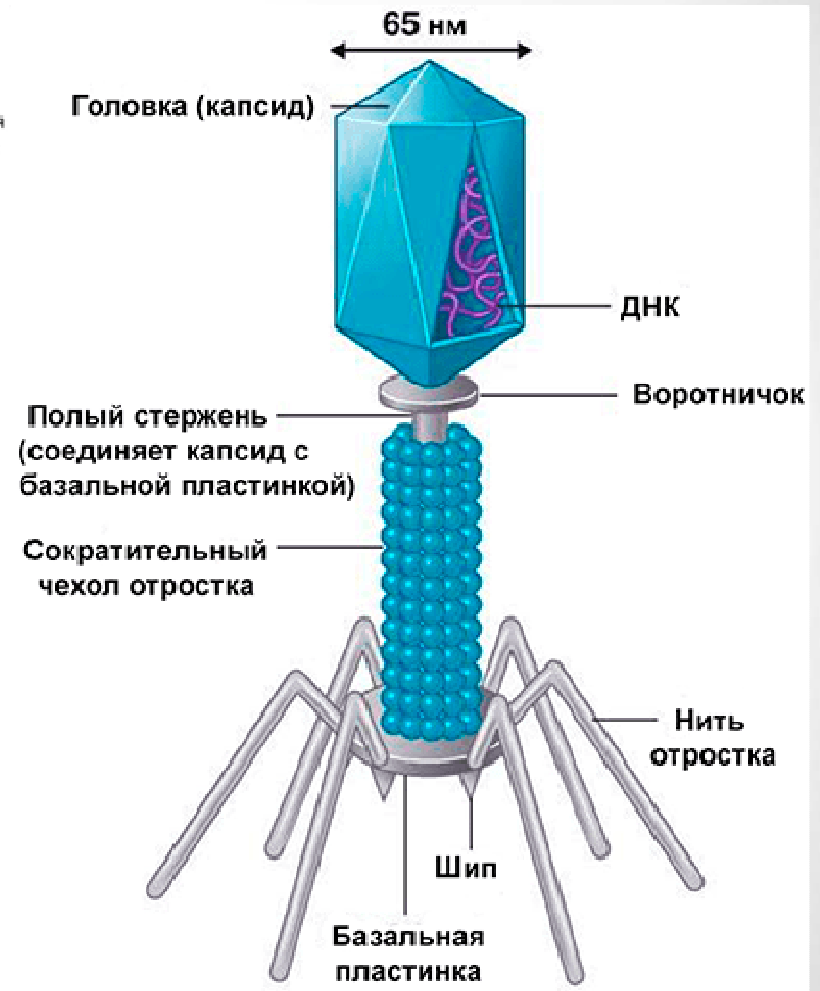
Мімівірус (відомі лише 2 види)

СКЛАД ВІРУСІВ І ФОРМА КАПСИДУ

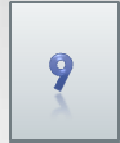
8



Білки капсиду мають субодиничну структуру (можуть розділятися на окремі білки). В одному капсиді може бути декілька різних за функціями ферментів, що проявляють свою роль в реалізації геному вірусу. Деякі з них після модифікації у клітині або зміні просторової організації здатні модифікувати кінці нуклеїнових кислот вірусу, проводити транскрипцію і реплікацію його геному, забезпечувати вбудовування у геном клітини хазяїна. У випадку простих вірусів білки капсиду також відіграють роль проникнення у клітини хазяїна. У складних білків за це відповідають білки суперкапсиду.



ГЕНОМ ВІРУСІВ



Носіями генетичної інформації у вірусах можуть бути як **ДНК**, так і **РНК** цілісні чи фрагментовані, а також одноланцюгові і дволанцюгові.

Розрізняють 2 типи структури генетичного матеріалу у складі вірусів. Це так звані «+» і «-» нуклеїнові кислоти.

«+» ланцюги – це ланцюги **ДНК**, з яких безпосередньо можна проводити транскрипцію; або **РНК**, які одразу відіграють роль **мРНК**.

«-» – це ланцюги **ДНК** або **РНК**, до яких треба синтезувати комплементарний ланцюг, щоб реалізувати генетичну інформацію вірусу.

Вірусні нуклеїнові кислоти можуть мати повтори на кінцях ланцюгів, для вбудовування у геном хазяїна, і також вони можуть бути модифікованими на кінцях ланцюгів для того, щоб геном вірусу обійшов систему захисту клітини – систему рестрикції

ВЗАЄМОДІЯ ВІРУСІВ З КЛІТИНОЮ

10

Включає стадії адсорбції, проникнення, експресії та реплікації геному, збирання вірусних часток і вихід із клітини.

Адсорбція – процес прикріплення вірусу, який відбувається завдяки взаємодії заряду на поверхні клітини і вірусної частки. У деяких вірусів також відбувається взаємодія із специфічними рецепторами на поверхні клітини.

Проникнення у клітину – рецептор-опосередкований **ендоцитоз** і **злиття з мембраною**.

При **ендоцитозі** під дією зниження рН віріон прикріплюється до мембрани фагосоми і вивільняє генетичний матеріал всередину цитоплазми.

Злиття з мембраною відбувається у складних вірусів, коли ліпопротеїнова мембрана вірусу зливається із плазматичною мембраною клітини. У клітину попадає нуклеопротеїд, яких згодом «роздягається» із звільненням вірусного генома.

Бактеріофаги «вколюють» у клітини свої нуклеїнові кислоти.

ЕКСПРЕСІЯ І РЕПЛІКАЦІЯ ВІРУСНОГО ГЕНОМУ

- Після проникнення у клітину вірусний генетичний матеріал починає проявляти свою активність у цитоплазмі.
- Вірусний генوم відправляється в ядро клітини, де в свою чергу може вбудовуватись у ДНК хазяїна (у випадку ретровірусів) чи лишитись дискретним.

При цьому може відбуватись зворотна транскрипція (утворення ДНК із РНК) та синтез комплементарних ланцюгів.

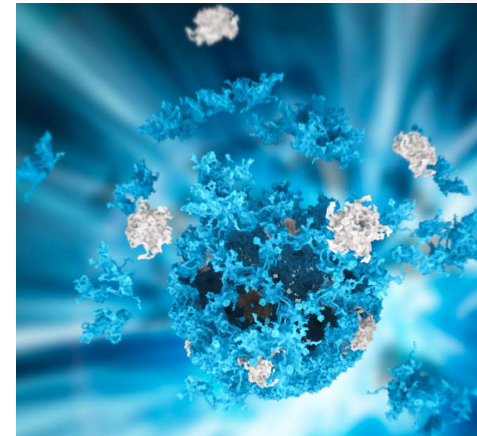
Наступний етап – **синтез ранніх білків**. Ці білки, вбудовуючись у органоїди клітини чи модифікуючи власні ферменти клітини, передають контроль над всіма процесами геному вірусу.

Після цього починається **фаза синтезу пізніх білків** – елементів капсиду. Тоді ж починається активна реплікація геному вірусу.

ФАЗА ЗБИРАННЯ ВІРУСНИХ ЧАСТИНОК І ВИХОДУ З КЛІТИНИ

12

Після завершення синтезу багатьох молекул капсомерів і геному вірусу починається процес його **самозбирання**. Помилково вбудовані і пошкоджені білки замінюються нормальними без видимих потужних способів контролю цього процесу. Коли самозбирання завершилося, вірусні частки покидають клітину.



Вихід із клітини відбувається 2 шляхами:

вибухоподібно – розривається мембрана клітини, після чого спостерігається її загибель;

відбруньковуванням (плавне виділення) із виживанням клітини хазяїна і перетворенням її на вірусну фабрику.

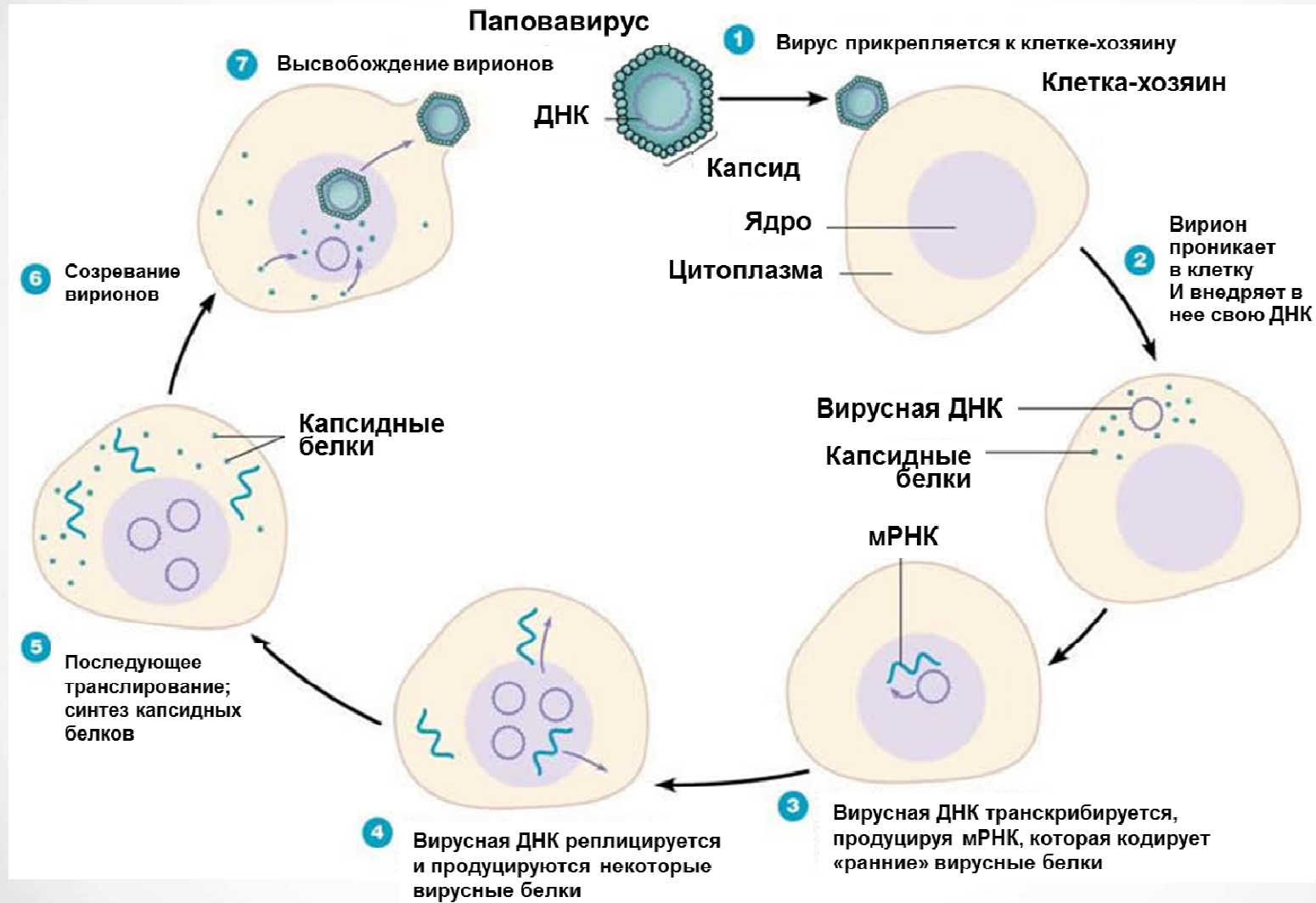
ДНК ВІРУСИ

13

Різновиди	Тип	Захворювання
Аденовірус	Множинність типів	Респіраторні інфекції і захворювання очей
Герпесвірус	Вірус простого герпесу 1-го типу	Виразковий стоматит, герпесний дерматит, екзема, кон'юнктивіт
	Вірус простого герпесу 2-го типу	Ураження геніталій, менінгіт
	Вірус вітряної віспи	Вітряна віспа, оперезуючий лишай
	Вірус Епштейна-Барр	Інфекційний мононуклеоз, лімфома Беркітта, назофарингеальна карцинома та ін.
	Цитомегаловірус	Тератогенний ефект, гепатит, інфекційний мононуклеоз, імунодефіцит, ураження внутрішніх органів, лимфовузлів, ЦНС
	Розеоловірус	Дитяча розеола
	Вірус герпесу людини 7-го типу	Синдром хронічної втоми, розсіяний склероз
	Герпесвірус, пов'язаний із саркомою Капоши	Саркома Капоши
Папіломавірус	Вірус папілом	Папіломи людини і тварин
Поліомавірус	Поліома вірус	Інфекції слинних залоз
	SV40	Лейкоенцефалопатії
	ВК, JC	Ураження ЦНС
Поксвірус	Вірус віспи	Віспа, коров'яча віспа
Парвовірус	Парвовірус людини B19	Еритема у дітей
Гепаднавірус	Два види	Гепатит В, захворювання печінки у людини і тварин

ЖИТТЄВИЙ ЦИКЛ ДНК ВІРУСУ

14



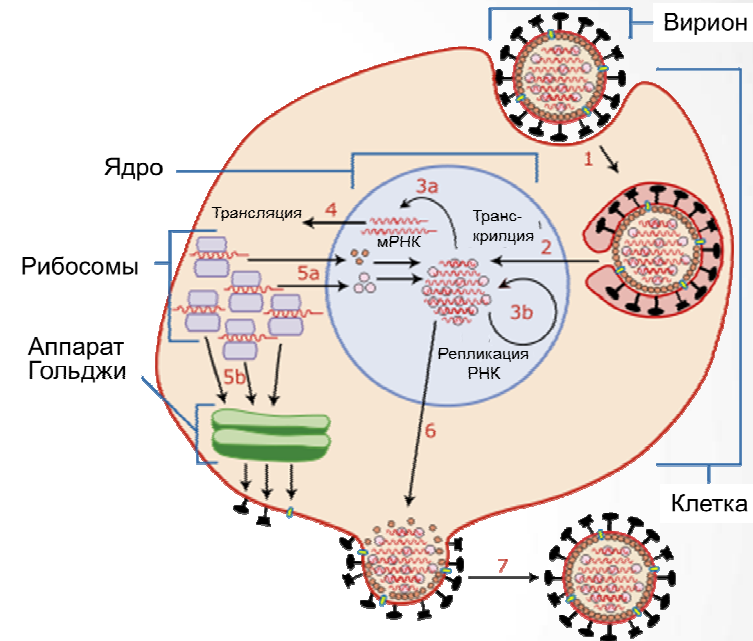
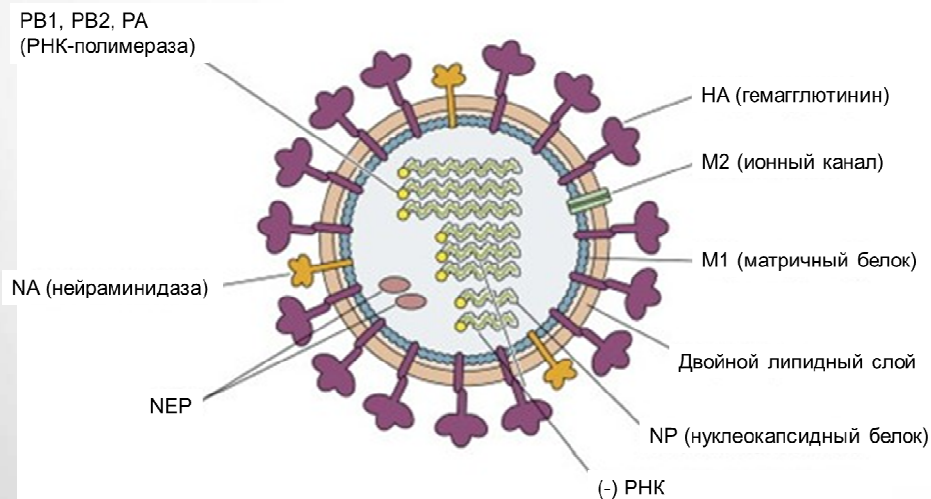
РНК- віруси

Різновиди	Тип	Захворювання
Аренавірус	Вірус лімфоцитарного хориомеїнігїту	Лїмфоцитарний хориомеїнігїт, геморагїчні лихоманки
	Вірус лихоманки Ласса	Лихоманка Ласса
Ортомїковїруси	Віруси грипу А,В і С	Грип
Коронавірус	37 типів	Пневмонїя, бронхїт, ентерит
Парамїксовїруси	Вірус парагрипу	Паротит, пневмонїя та їн.
	Респїраторний сїтчастий вірус	Пневмонїя, бронхїт
	Вірус кору	Кїр
Пїкорнавіруси	Рїновїруси	Респїраторні їнфекції
	Ентеровїруси (Коксакї А та В, пареховїруси та їн.)	Кишковї їнфекції, поліомїєліт, меїнігїт, гепатит А, панкреатит
Ретровїруси	Вірус Т-лїмфоцитів	Лейкемїя, лїмфома і карцинома тварин
	Вїуси їмунодефіциту людини 1-го типу (HIV-1, HTLV –III/LAV)	Синдром надбаного їмунодефіциту
Рабдовїруси	Вірус сказу	Сказ, енцефалїт
Арбовїрус	Вірус енцефалїту	Меїнігоенцефалїт
	Вірус корової краснухи	Корова краснуха, енцефалїт, гепатит
	Тогавїрус	Вїрусний енцефалїт
	Реовїрус (ротавїрус)	Респїраторні та кишковї їнфекції
	Флавївірус (безлїч типів)	Гепатит С, жовта лихоманка, лихоманка Захїдного Нїлу, лихоманка денге, клїщовий енцефалїт, лихоманка Зїка, чума свиней
Фїловїруси	Ебола, Марбург, Лловїу	Геморагїчні лихоманки

ЖИТТЄВИЙ ЦИКЛ РНК-ВІРУСУ

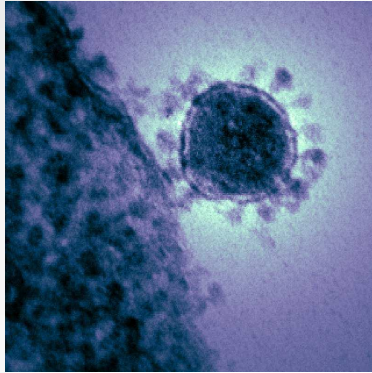
Життєвий цикл вірусу грипу

Схематичне зображення вірусу грипу

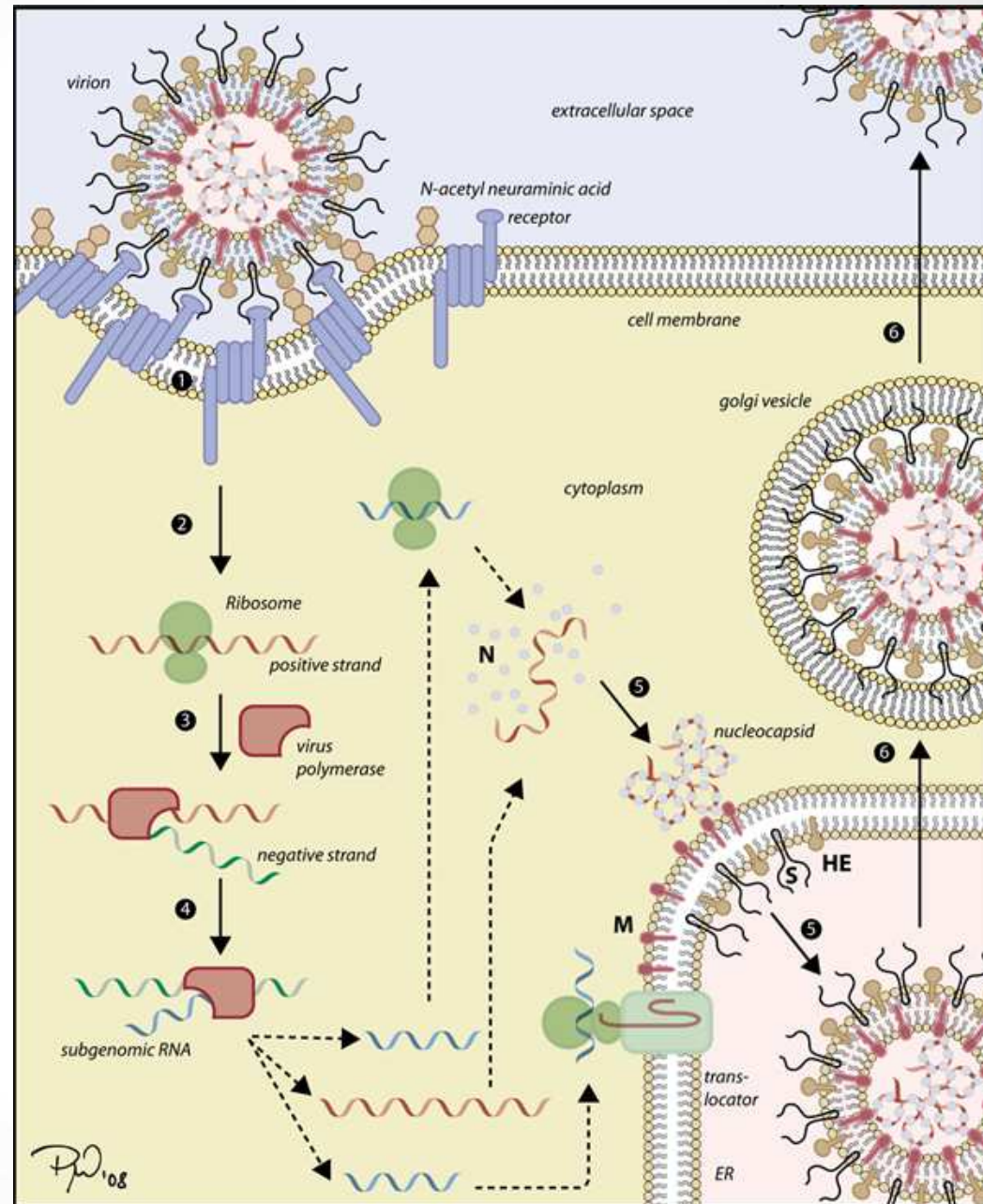


1 – ендцитоз, злиття мембран; **2** – вивільнення РНК; **3** – синтез мРНК і реплікація вірусної РНК; **4** – синтез вірусних білків; **5** – синтез білків оболонки віруса; **6** – збирання вірусних часток; **7** – відокремлення вірусних часток

ЖИТТЄВИЙ ЦИКЛ КОРОНАВІРУСУ

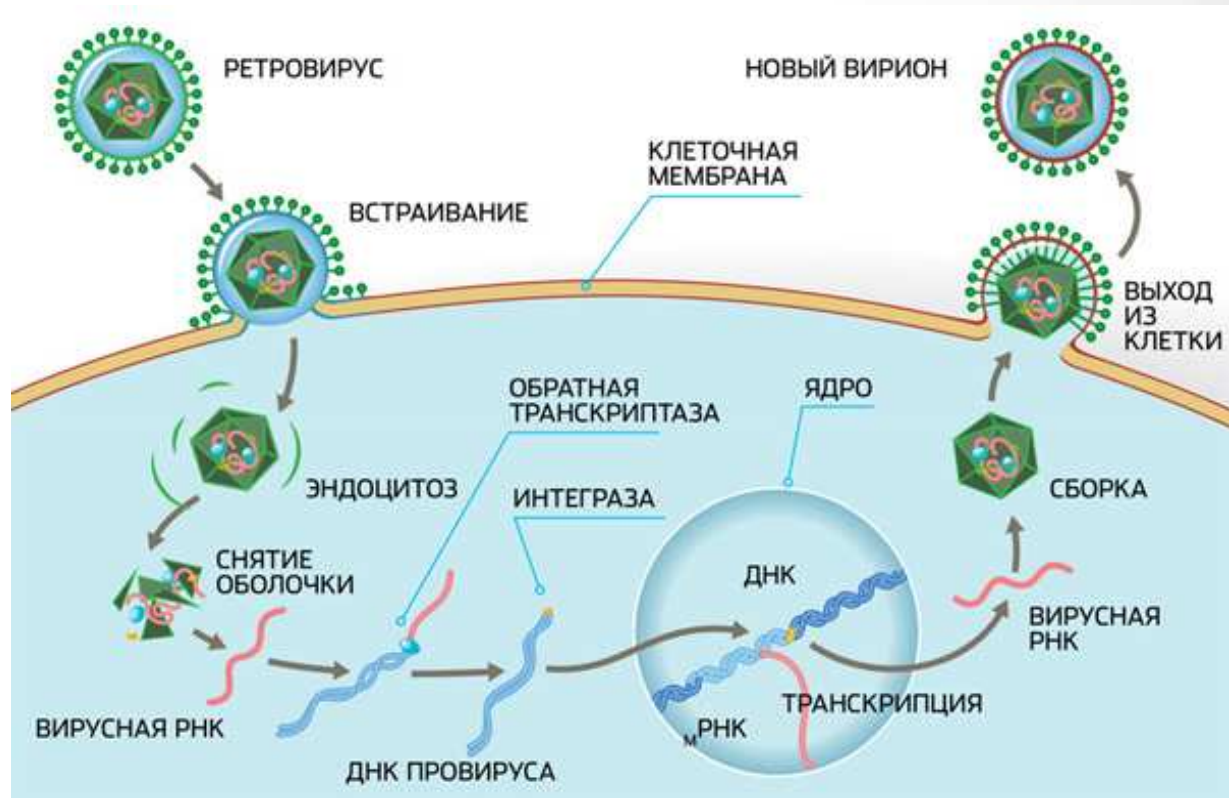
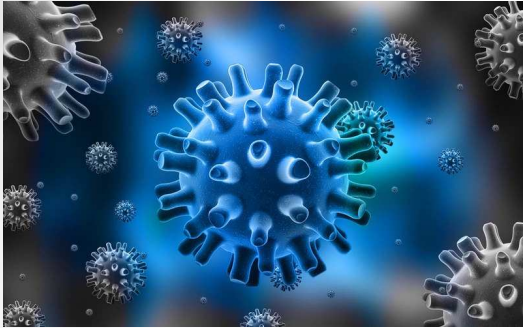


- 1 - прикріплення вірусу до мембрани;
- 2- проникнення у клітину (механізм невідомий);
- 3 - на “+”РНК вірусу синтезується власна РНК-полімераза, яка в свою чергу продукує “-”РНК;
- 4 - “-”РНК- матриця для синтезу як менших за розміром “+”РНК, так і повного геному “+”РНК;
- 5 - синтез нуклеокапсидних білків, інтегрування нуклеокапсиду з білками ER та формування віріону;
- 6 - транспортування віріону, оточеного ліпідами мембрани ER, та відбрунькування з клітини



ЖИТТЄВИЙ ЦИКЛ РЕТРОВІРУСУ

18



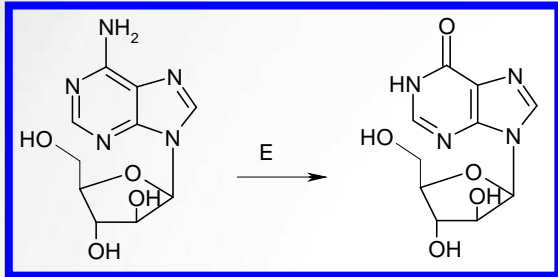
MCR

ШЛЯХИ ВПЛИВУ НА РІЗНІ ЕТАПИ ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ ВІРУСІВ

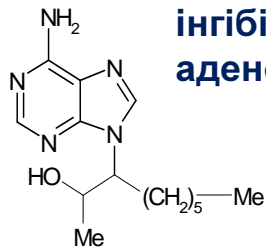
19

- блокування зв'язування віріону з певними рецепторами на поверхні клітин (розчинні синтетичні рецептори-пастки, антитіла до мембранних рецепторів, інгібітори злиття вірусу з клітинною мембраною);
- запобігання проникненню інфекції у клітину шляхом дезінтеграції вірусних оболонок (блокатори іонних каналів і стабілізатори капсиду);
- запобігання транскрипції вірусного геному, гальмування синтезу специфічних вірусних білків (інгібітори вірусних ДНК-полімераз, РНК-полімераз, зворотної транскриптази, гелікази, праймази, інтегрази);
- попередження виходу нових віріонів з клітин (інгібітори нейрамінідази, протівовірусні антитіла та цитотоксичні лімфоцити)

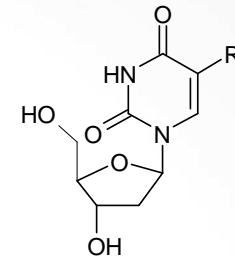
ФАРМАКОЛОГІЧНІ АГЕНТИ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА РЕПЛІКАЦІЮ ВІРУСНИХ НК



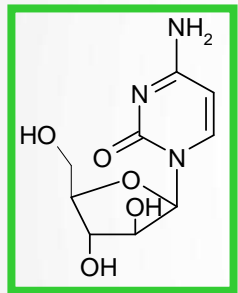
відарабін



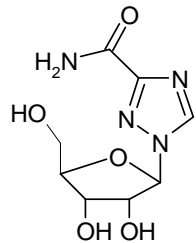
інгібітор аденозиндезамінази



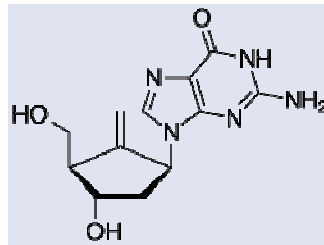
ідоксуридин
R = I, F, Br, CF₃



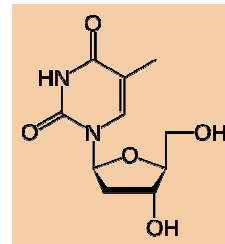
цитарабін



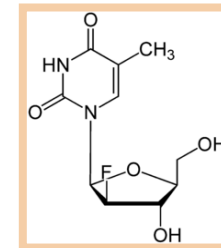
рибавірин



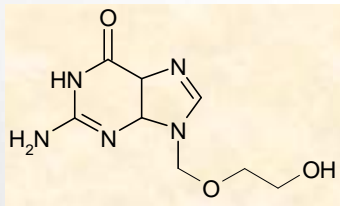
ентекавір



телбівудин



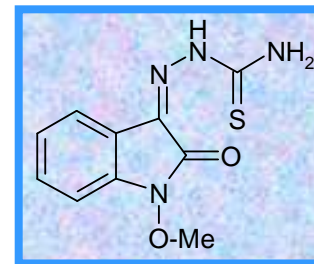
клевудин



ацикловір



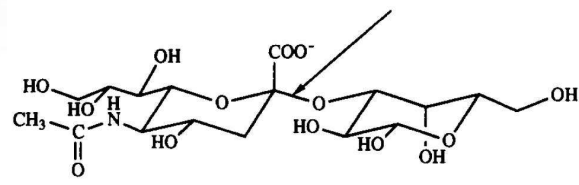
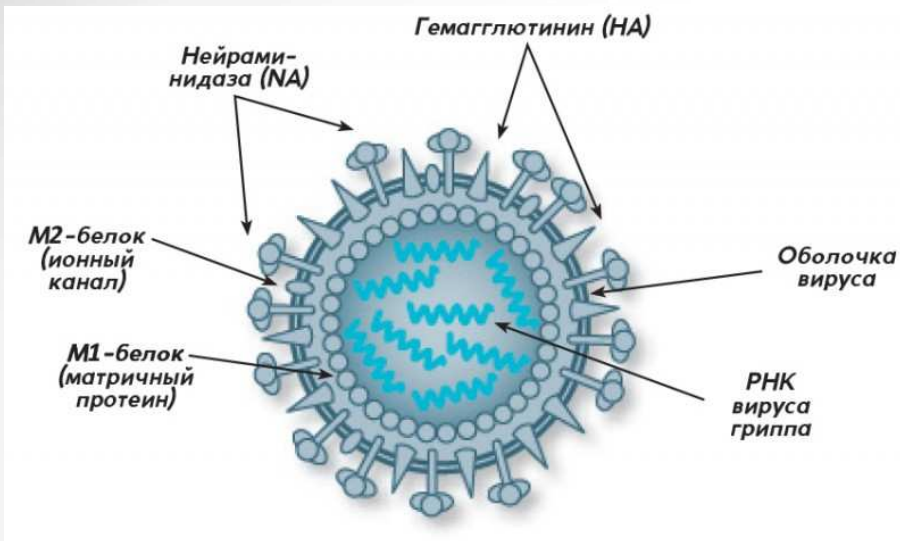
ганцикловір



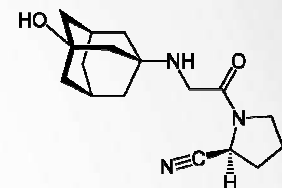
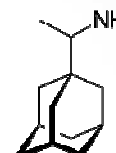
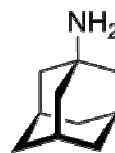
метисазон



ЗАСОБИ ПРОТИ ВІРУСІВ ГРИПУ



Інгібітори М2 білку

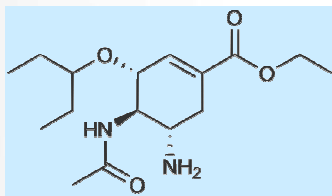


амантадин

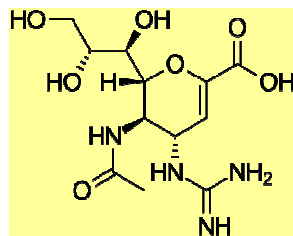
римантадин

вілдагриптин

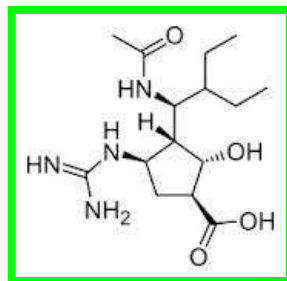
Інгібітори NA



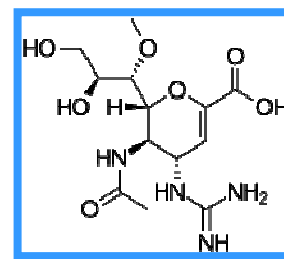
осельтамівір



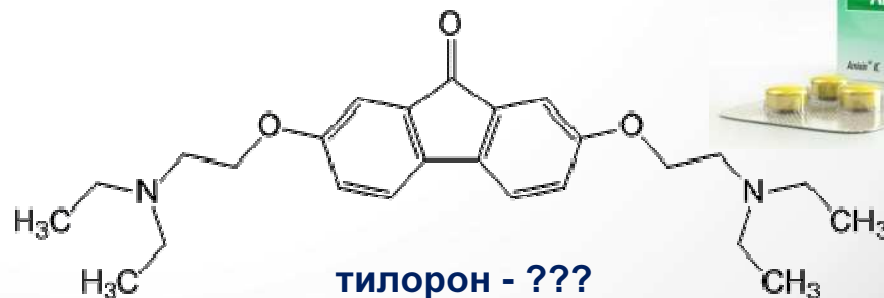
занамівір



перамівір



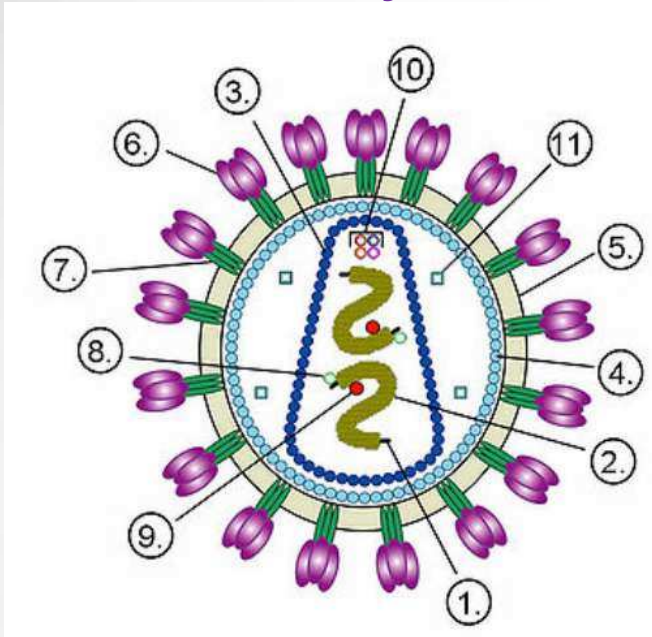
ланінамівір



тилорон - ???

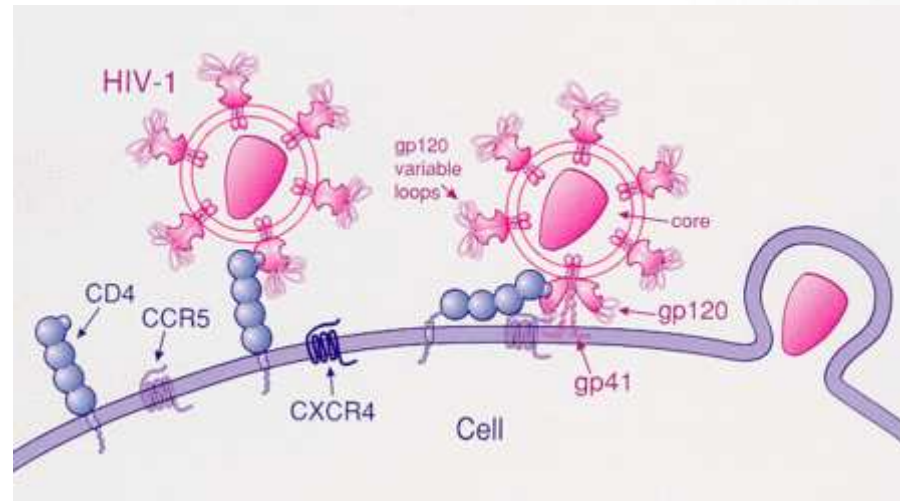


Будова ВІЛ-1



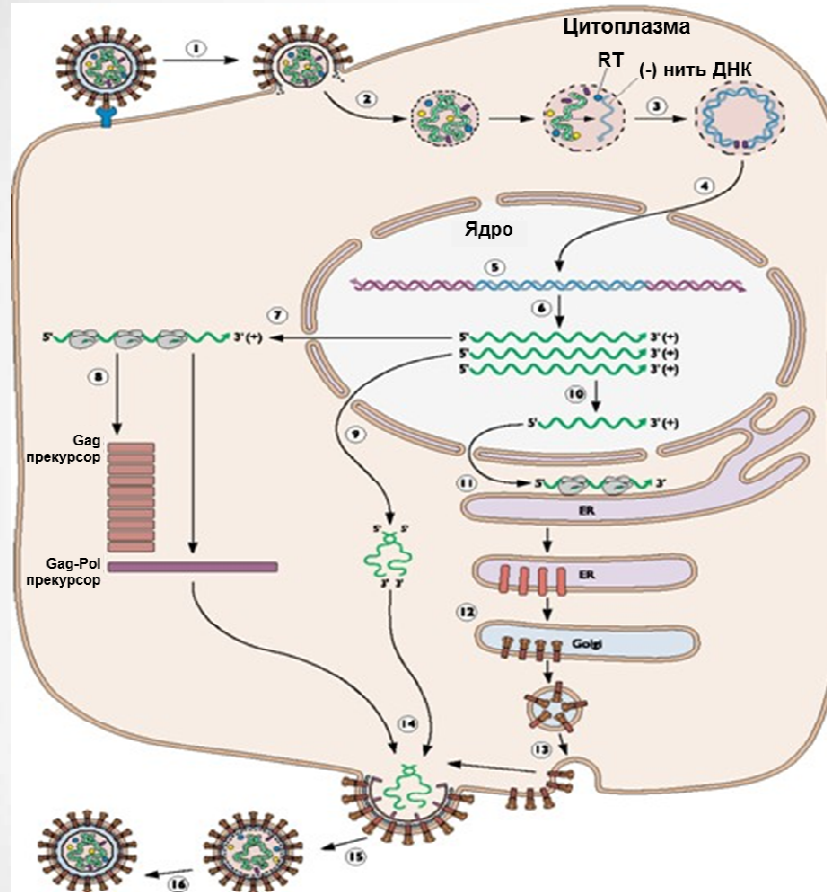
- 1 – вірусна РНК;
- 2 – нуклеокапсид;
- 3 – капсид;
- 4 – білковий матрикс (p17);
- 5 – ліпідна мембрана;
- 6 – докінговий глікопротеїн gp120;
- 7 – трансмембранний глікопротеїн gp41;
- 8 – інтеграза;
- 9 – зворотна транскриптаза;
- 10 – вірусні білки: Nef , Vif , tat, Rev, p7 та ін.;
- 11 – протеаза

Взаємодія ВІЛ-1 з CD4-рецептором макрофагів за участю CCR5 корецептора



ЖИТТЄВИЙ ЦИКЛ ВІЛ-1 ВІРУСУ

23



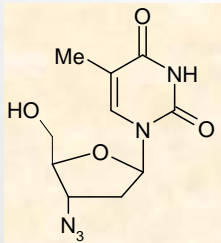
- 1** – розпізнавання рецепторного білку на мембрані клітини-хозяїна і злиття вірусу з мембраною;
- 2** – дезінтеграція оболонки вірусу;
- 3** – зворотна транскрипція (синтез ДНК на матриці вірусної РНК);
- 4,5** – проникнення вірусної ДНК у ядро клітини й інтеграція її у клітинний геном;
- 6** – транскрипція з утворенням геномної вірусної РНК;
- 7** – геномна РНК – матриця для синтезу білків **Gag** та **Gag-Pol**;
- 9** – геномна РНК разом з вірусним білком **Rev** та клітинним **CRM1** транспортується у цитоплазму;
- 10** – геномна РНК піддається сплайсингу;
- 11** – сплайсовані РНК – матриці для синтезу вірусних білків;
- 8,11** – трансляція вірусних білків на рибосомах клітини-хозяїна ;
- 12** – модифікація вірусних білків;
- 13, 14** – організація нового віріону на мембрані;
- 15** – дозрівання віріону (розщеплення білків-попередників на функціональні компоненти за участю ВІЛ-протеази);
- 16** – завершення формування капсиду.

ТРИ ГРУПИ ЗАСОБІВ, ЕФЕКТИВНИХ ПРОТИ ВІЛ-1

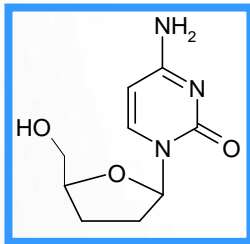
24

- інгібітори зворотної транскриптази, інтегрази, протеази, глікозидаз;
- інгібітори проникнення (речовини, що попереджають прикріплення вірусу до CD4-рецептора або корецепторів CCR5, CXCR4, інгібітори злиття);
- інгібітори експресії генів ВІЛ-1

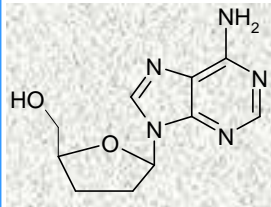
Інгібітори зворотної транскриптази – аналоги нуклеозидів



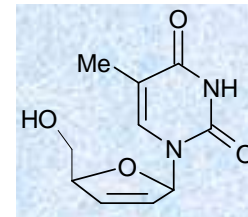
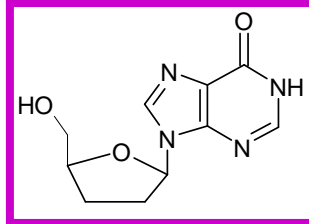
азидотимідин



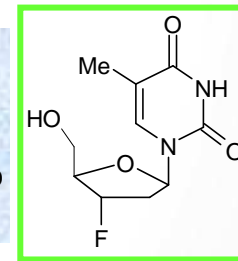
залцитабін



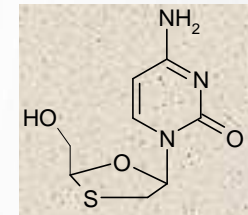
диданозин



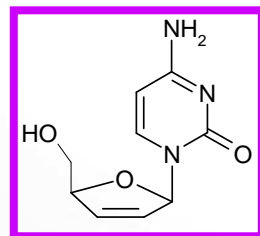
ставудин



емтрицитабін

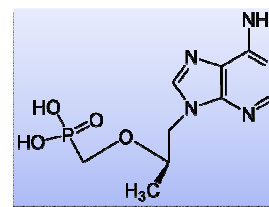
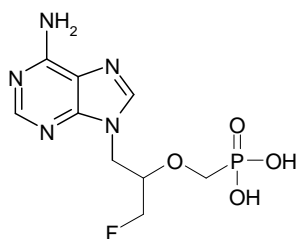
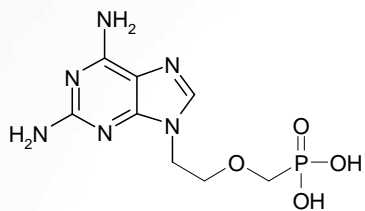
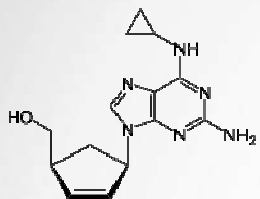


ламівудин

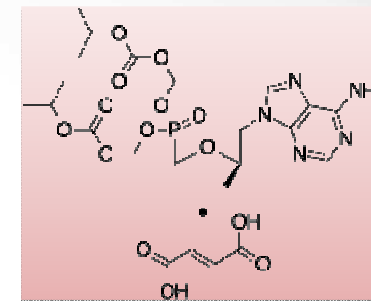


Інгібітори зворотної транскриптази – ациклічні аналоги нуклеозидів

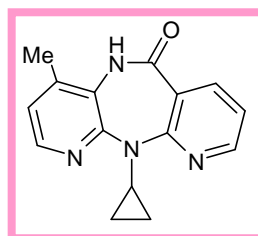
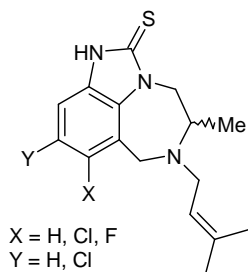
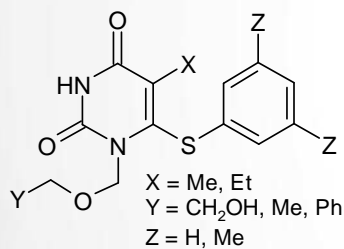
25



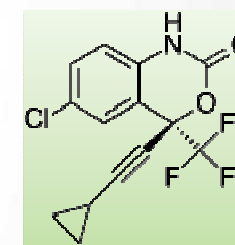
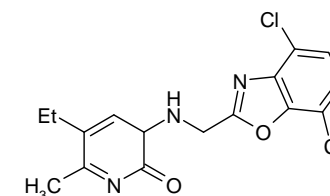
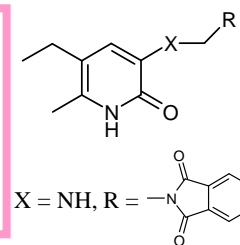
тенофовир



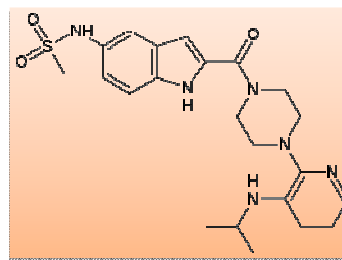
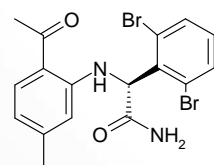
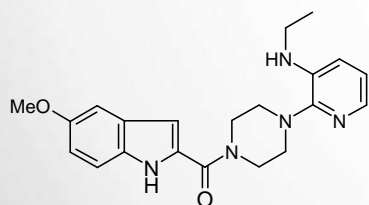
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази



невірапін

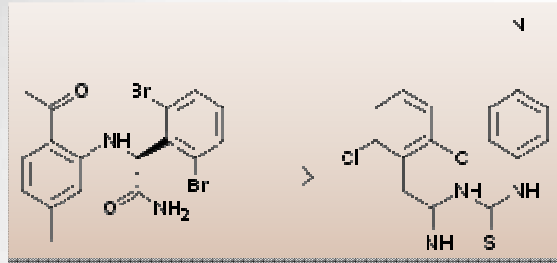


ефавиренц



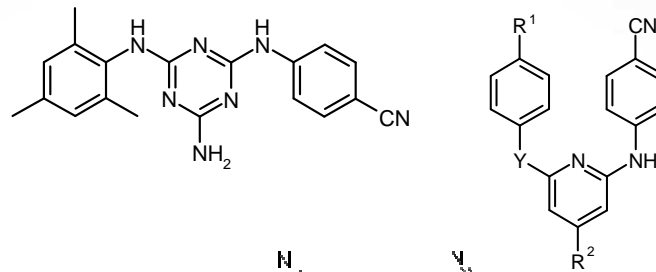
делавердин

Інгібітори, ефективні по відношенню до резистентних штамів ВІЛ



ловридин

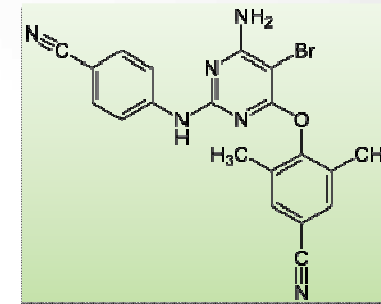
ITU



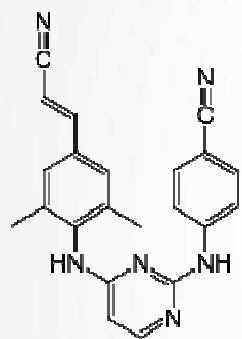
RDEA806

IDX899

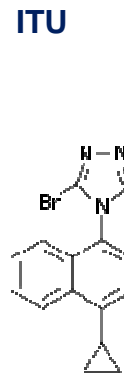
UK-453061



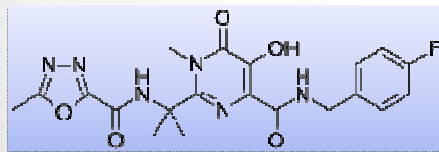
етравірин



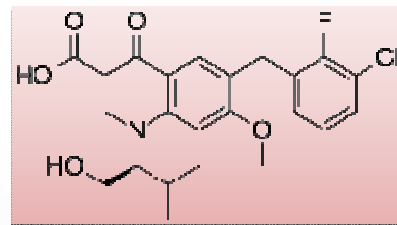
рилпівірин



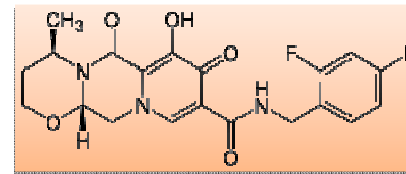
Інгібітори інтегрази



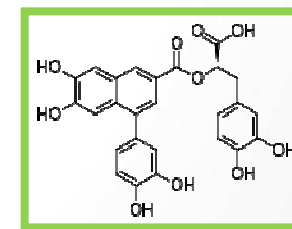
ралтегравір (2007 р.)



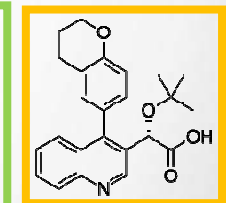
елвітегравір (2012 р.)



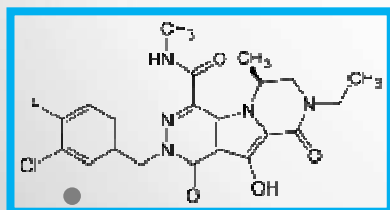
долутегравір (2013 р.)



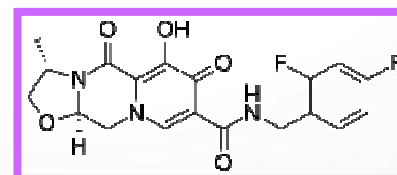
глобідан А



BI224436

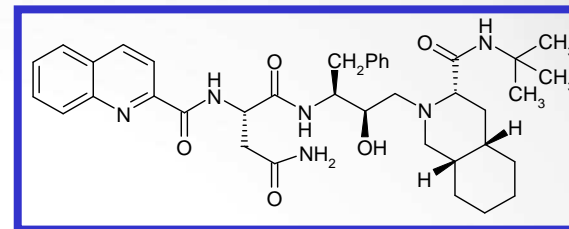
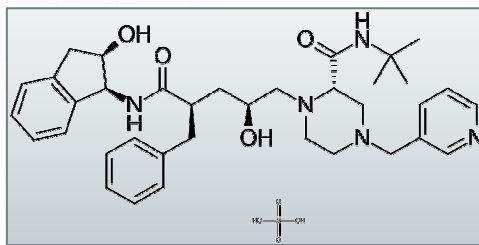
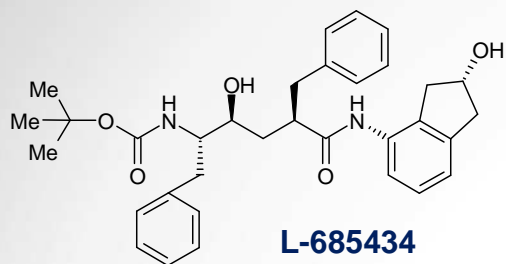


MK-2048

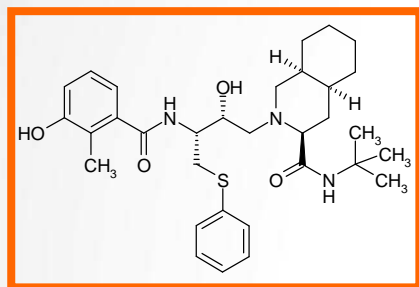


GSK744

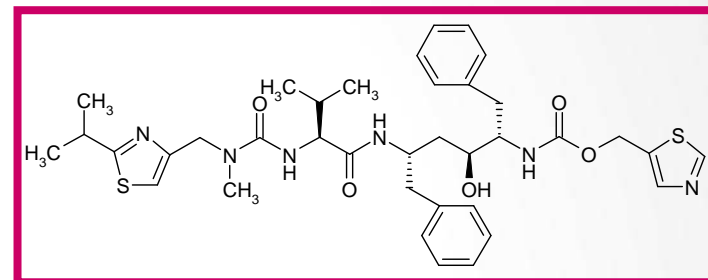
Інгібітори ВІЛ-1 протеази



27

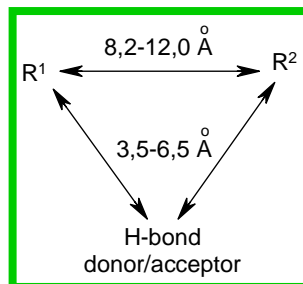


$K_i = 0.36 \text{ нМ}$

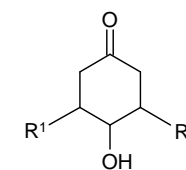
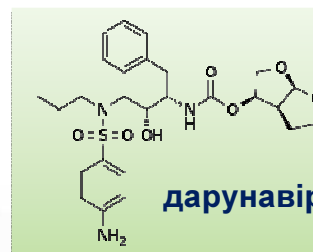
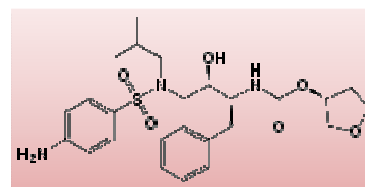
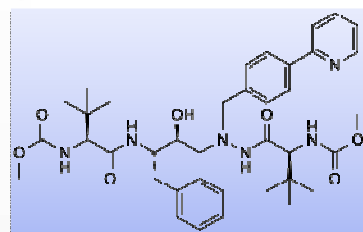
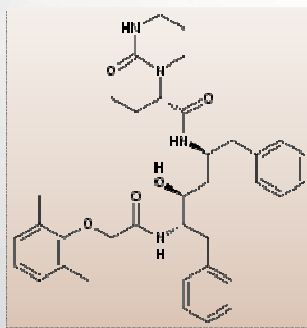
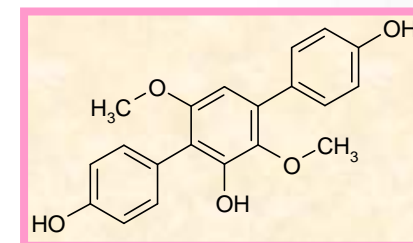


$K_i = 0.015 \text{ нМ}$

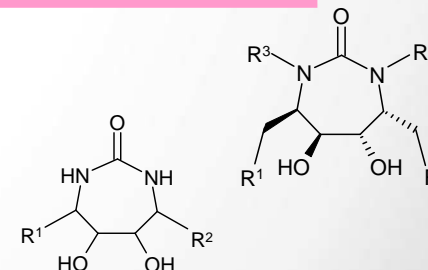
$K_i = 2 \text{ нМ}$



Геометричні параметри молекул - потенційних інгібіторів ВІЧ-1-протеази



$R^1 = R^2$ - бензил



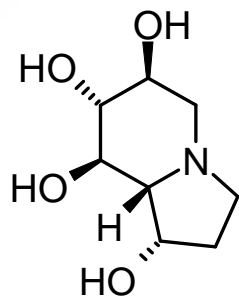
$R^1 = R^2$ -нафтил-2-метил

Інгібітори посттрансляційної модифікації білків оболонки ВІЛ-1

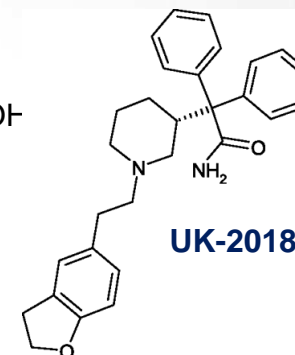
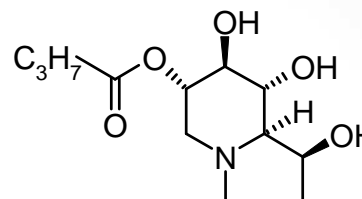
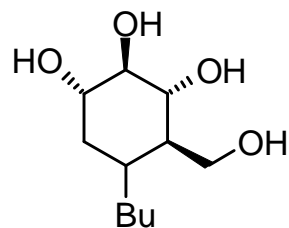
28



Castanospermum australe



кастаноспермін

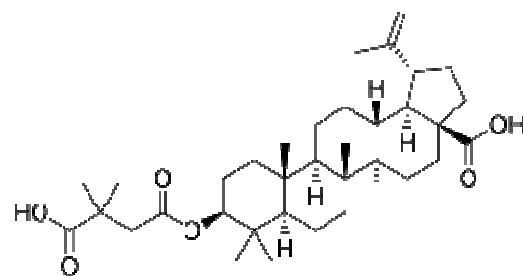


UK-201844

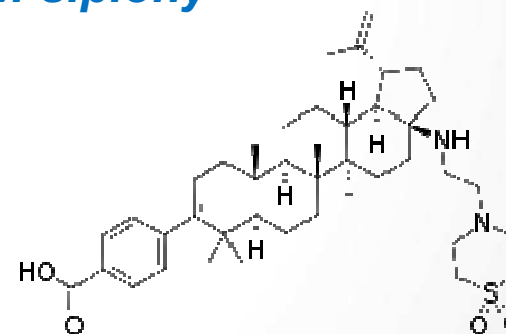
Інгібітори дозрівання віріону



Syzygium claviflorum



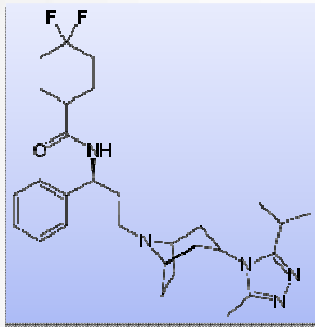
MPC-4326



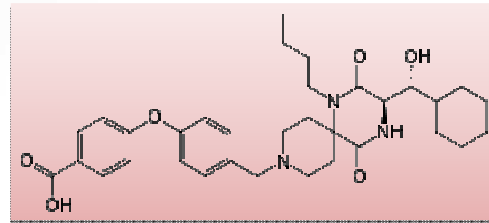
BMS-955176

Інгібітори проникнення ВІЛ-1 у клітини

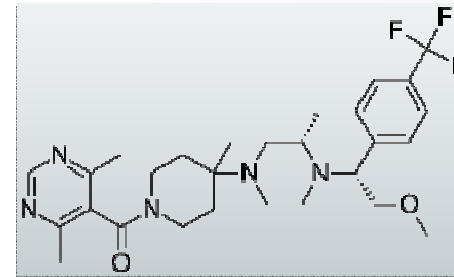
29



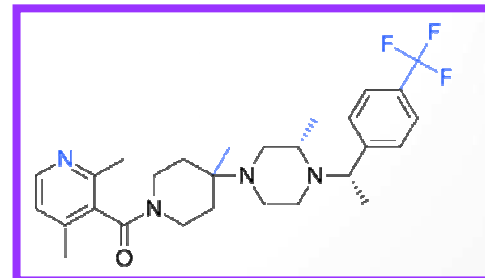
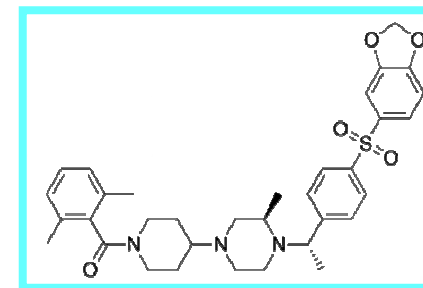
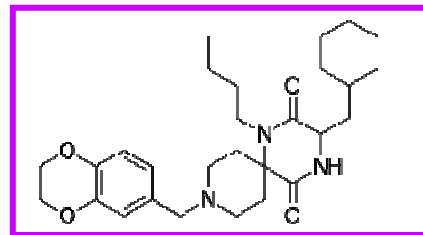
маравірок



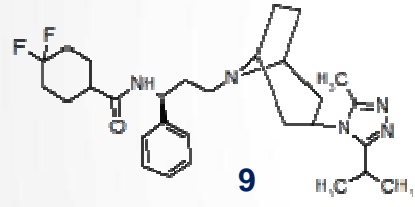
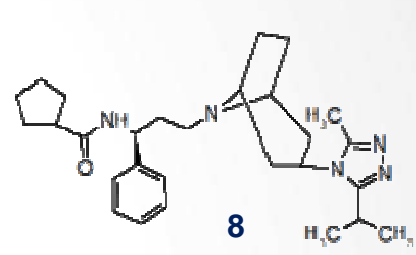
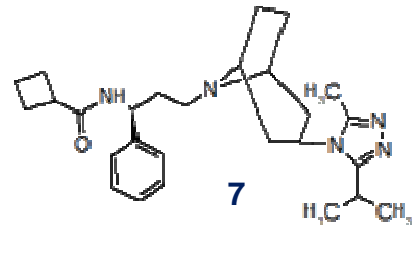
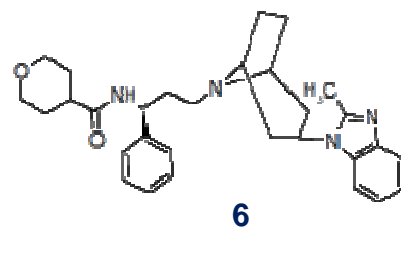
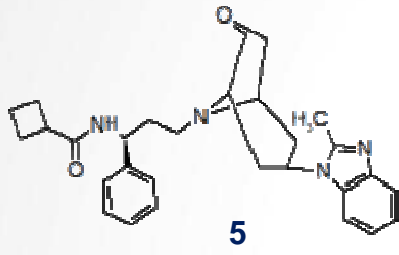
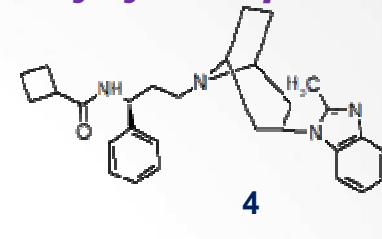
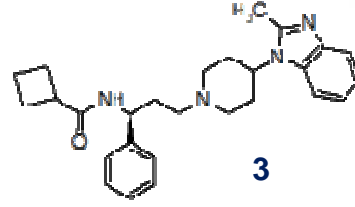
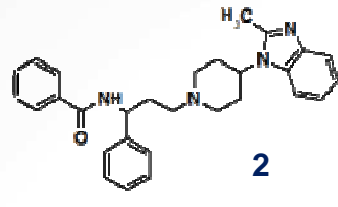
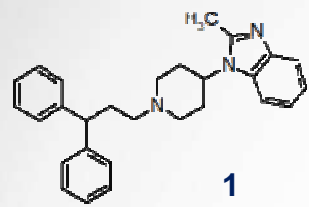
аплавірок



вікрівірок



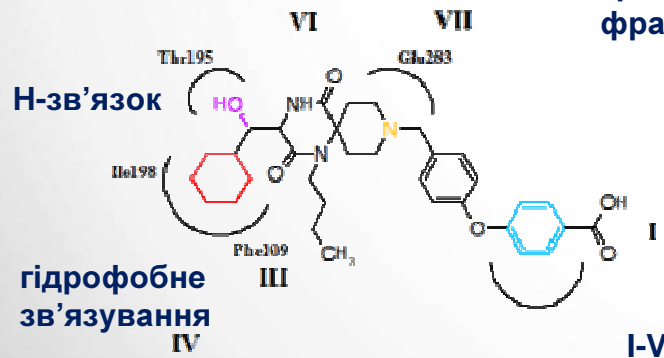
Інгібітори проникнення ВІЛ-1 у клітини – шлях пошуку лідерів



Імовірні місця зв'язування з CCR5 корецептором

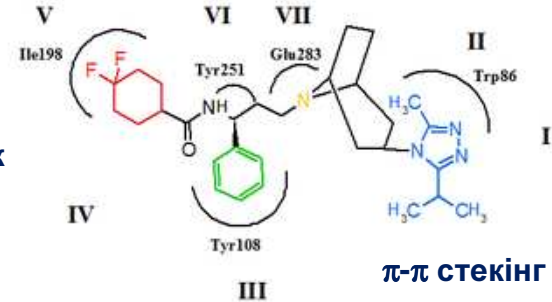
третинний атом N - спільний фрагмент, що зв'язується з Glu²⁸³

гідрофобне зв'язування



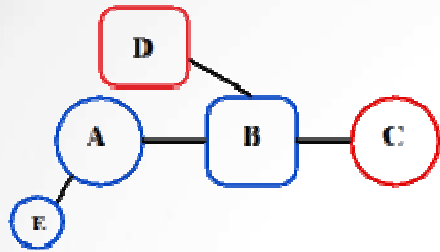
аплавірок

маравірок

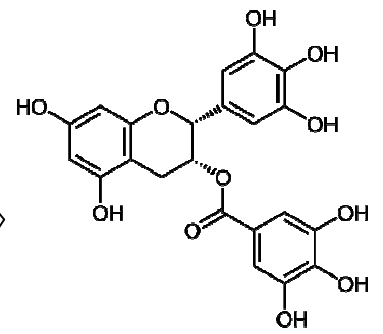
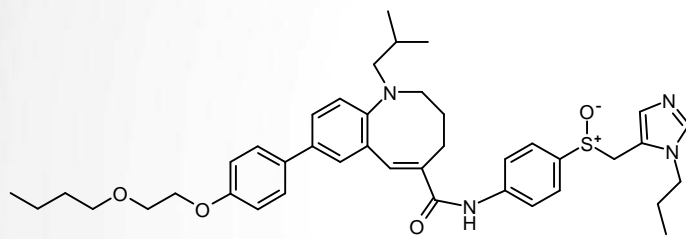
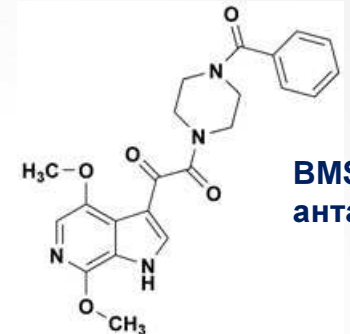
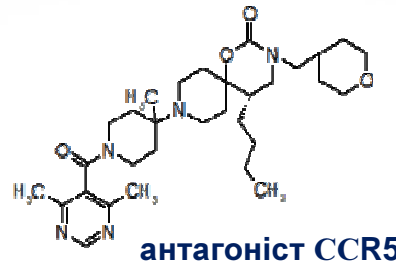


гідрофобне зв'язування

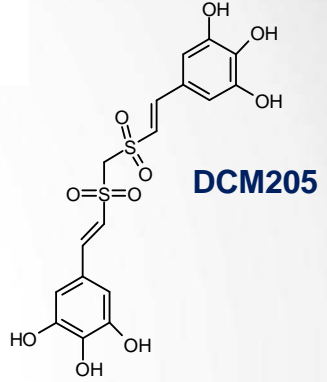
Інгібітори проникнення ВІЛ-1 у клітини



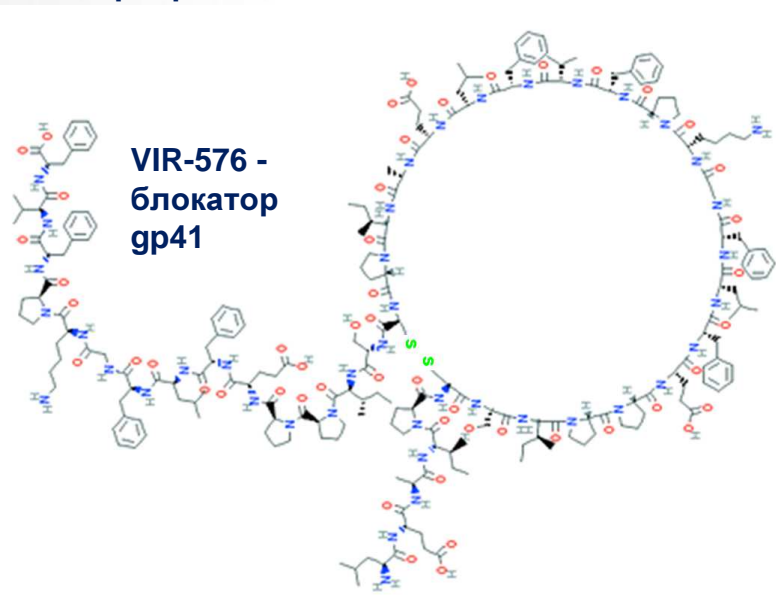
Схематичне зображення фармакофорної моделі антагоністів CCR5 корецепторів



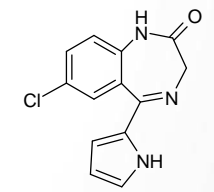
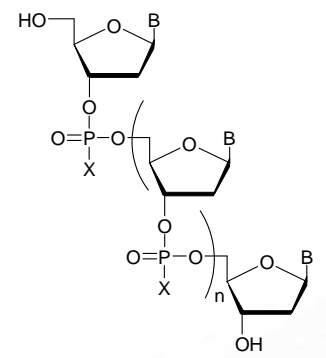
Echinacea purpurea L.



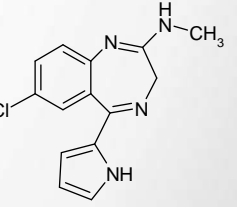
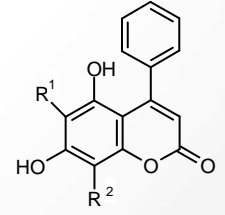
антагоніст gp120



Сполуки, що впливають на експресію генів ВІЛ



Ro 5-3335



Ro 24-7429