

Гусев П.А.

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Ринейская О.Н.

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Лечение гриппа до сих пор является актуальной проблемой здравоохранения. Разработка новых вакцин и прочих средств против гриппа является одним из приоритетных направлений развития медицины. Этому может способствовать и разработка ингибиторов нейраминидазы.

Нейраминидазы – семейство ферментов, которые подвергают гидролизу гликозидные связи, образованные сиаловыми кислотами в олигосахаридных фрагментах гликопротеинов и гликолипидов. Нейраминидаза обнаружена у млекопитающих; входит в состав оболочек некоторых бактерий и вирусов.

Особый интерес представляет нейраминидаза вируса гриппа. На поверхности вируса гриппа А и В типов имеются два гликопротеина: гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (NA). НА связывается с гликопротеинами клеток хозяина и инициирует вирусную инфекцию, а NA расщепляет олигосахарид, что способствует высвобождению вирусной частицы из антигенной детерминанты, удаляя их с поверхности клеток хозяина. Кроме того, она расщепляет терминальную часть сиаловой кислоты, которая содержится в муцине и играет роль клеточного рецептора вирусов гриппа, таким образом высвобождая вновь образовавшиеся вирусные частицы. В ходе ряда исследований было также замечено, что нейраминидазы могут разрушать поверхность других микроорганизмов. Все это содействует продвижению и распространению вируса в верхних дыхательных путях.

В ходе лабораторных исследований было выяснено, что существуют 2 типа нейраминидаз: нейраминидаза А и нейраминидаза В. Причём функция нейраминидазы В заключается в контроле экспрессии нейраминидазы А.

NA представляет собой грибовидный шип на поверхности вируса. Это тетрамер, включающий четыре идентичных полипептида. Каждый полипептид содержит около 470 аминокислот, упакованных в четырех доменах, N-концевую цитоплазматическую последовательность, за которой следует мембранно-анкерный гидрофобный трансмембранный домен и тонкий стебель переменной длины, заканчивающийся шарнирным доменом, который несет активный сайт фермента.

Лекарственные средства, проявляющие ингибирующее действие на активный сайт NA, будут служить ограничению распространения и репликации вируса. Производное ненасыщенной сиаловой кислоты (2-дезоксиде-2,3-дидегидро-DN-ацетилнейраминовой кислоты) считается мощным ингибитором активности NA по отношению к 4-м изоферментам и ее структурно модифицированные производные могут давать, вероятно, более эффективные ингибиторы. Изучая кристаллическую структуру активного сайта, исследователями был синтезирован осельтамивир, который имеет хорошую биодоступность и относительно простой синтез.

Следует отметить, что вирус гриппа обладает чрезвычайно высокой изменчивостью, обусловленной либо антигенным дрейфом, либо резкими серьезными изменениями генетического аппарата. Такие изменения могут привести к появлению новых вариантов вирусов, которые могут вызвать пандемии. Следовательно, создание новых лекарственных средств – ингибиторов белков, являющихся факторами вирулентности, представляется актуальной проблемой.