

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.
Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Институт трансляционной медицины и биотехнологии

Кафедра организации и технологии производства иммунобиологических препаратов

Методические материалы и рекомендации по дисциплине:

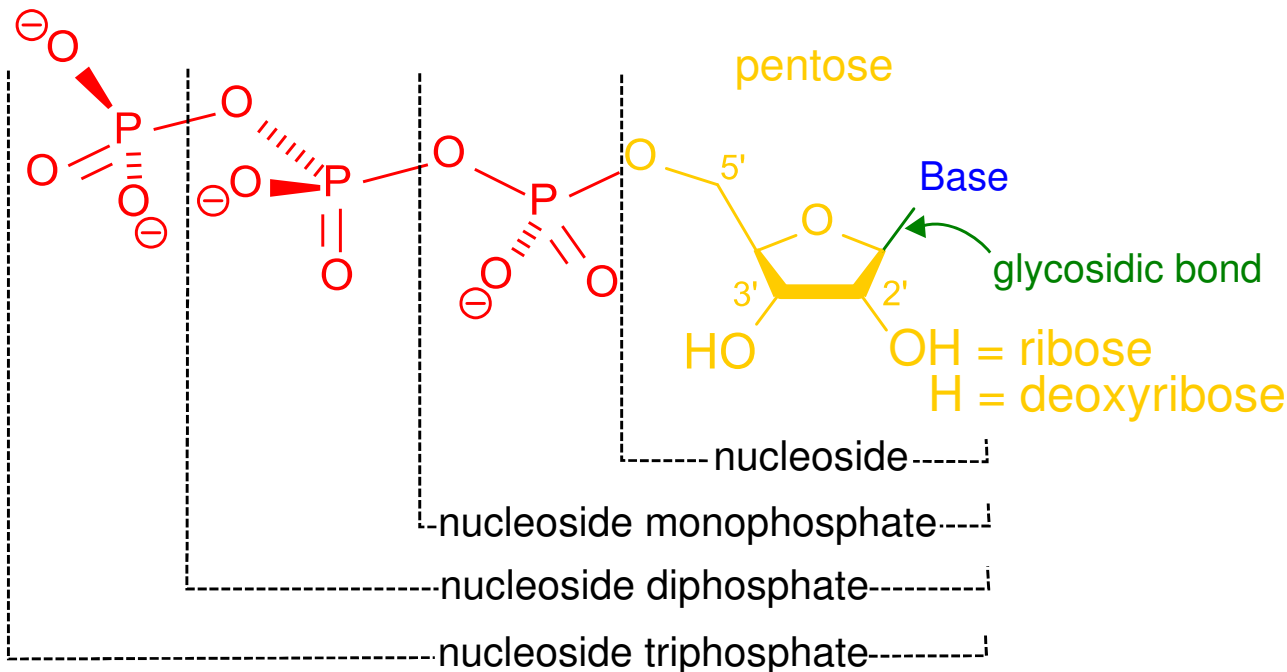
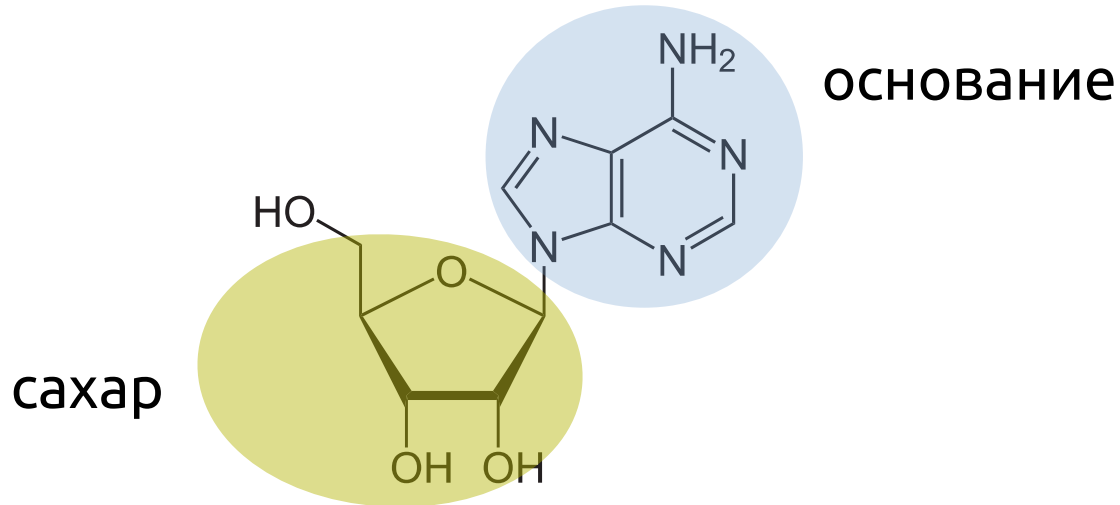
Молекулярный дизайн противовирусных препаратов

основная профессиональная образовательная программа высшего образования - программа специалитета

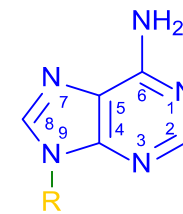
33.05.01 Фармация

Нуклеозиды и нуклеотиды

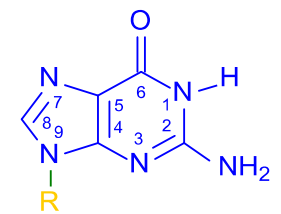
Базовые строительные блоки нуклеиновых кислот — ДНК и РНК



Purines

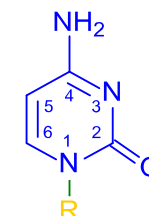


Adenine

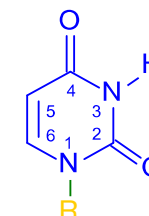


Guanine

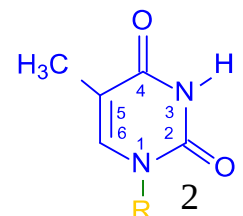
Pyrimidines



Cytosine

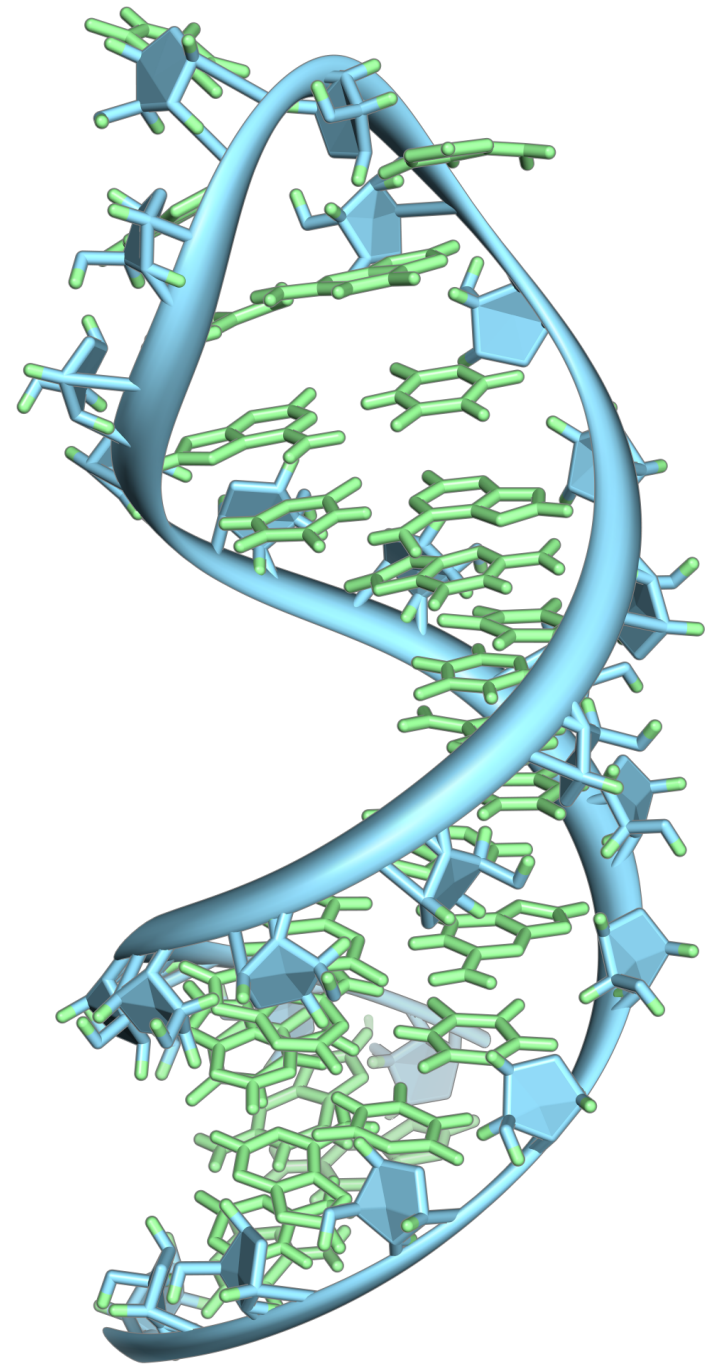
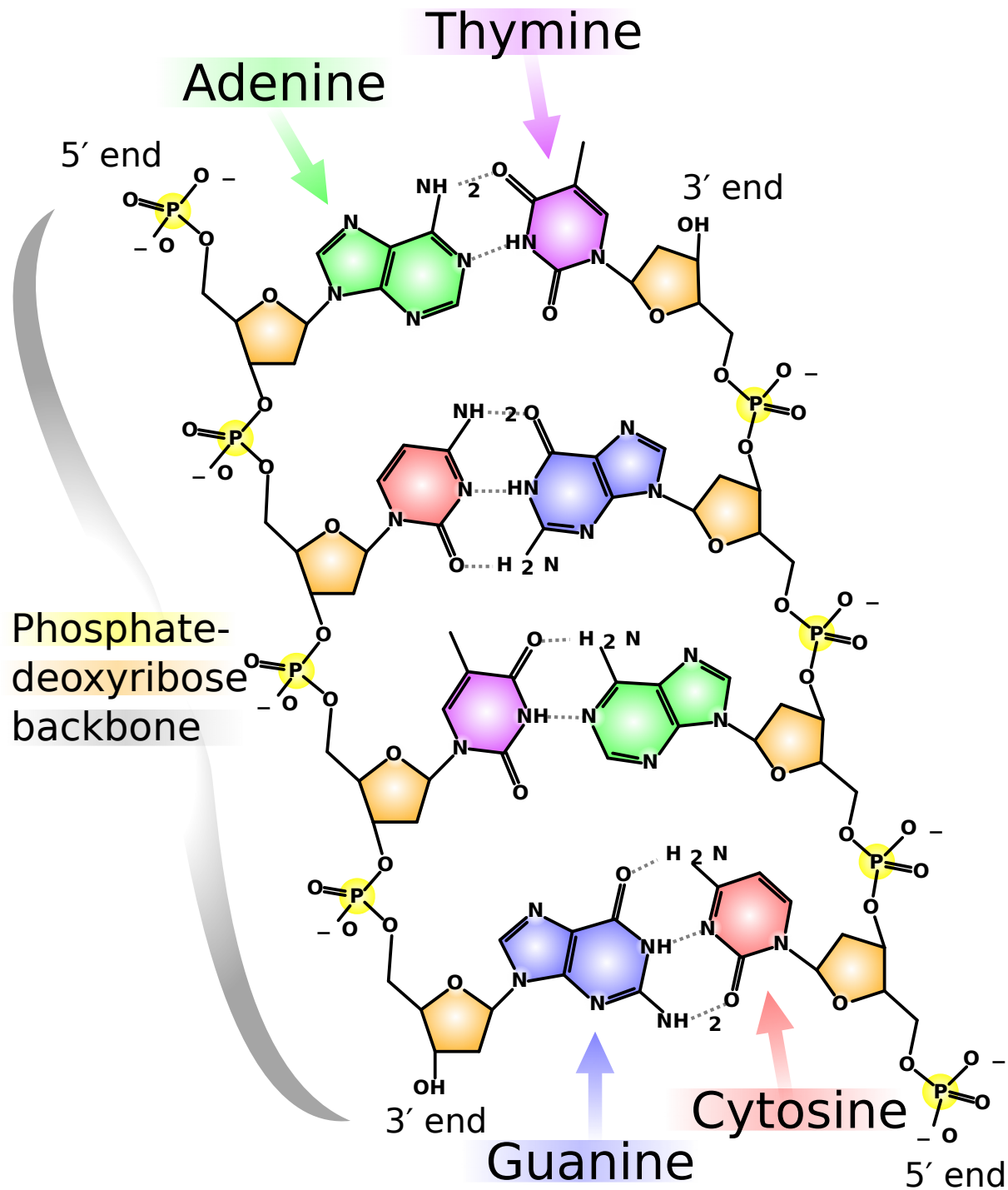


Uracil



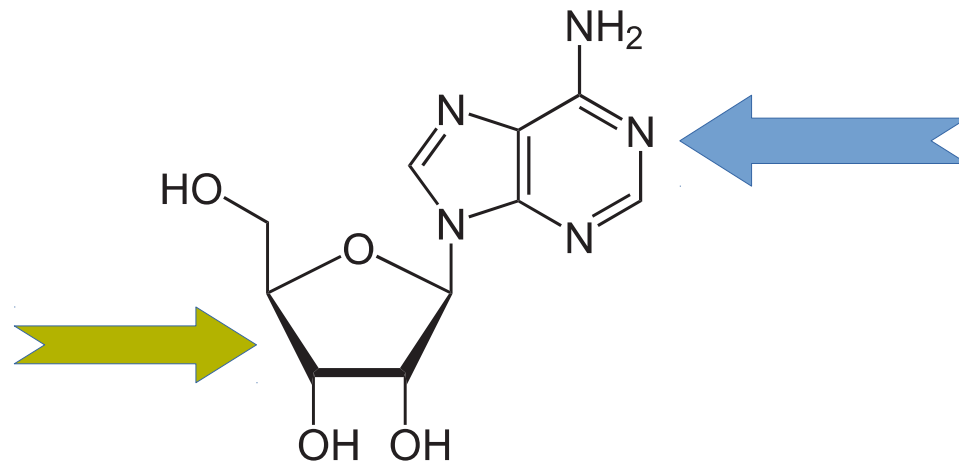
Thymine

Спаривание оснований



Стратегия

- Терминация роста цепи;
- Катастрофа ошибок;
- Конкуренция с природными нуклео(з|т)идами.



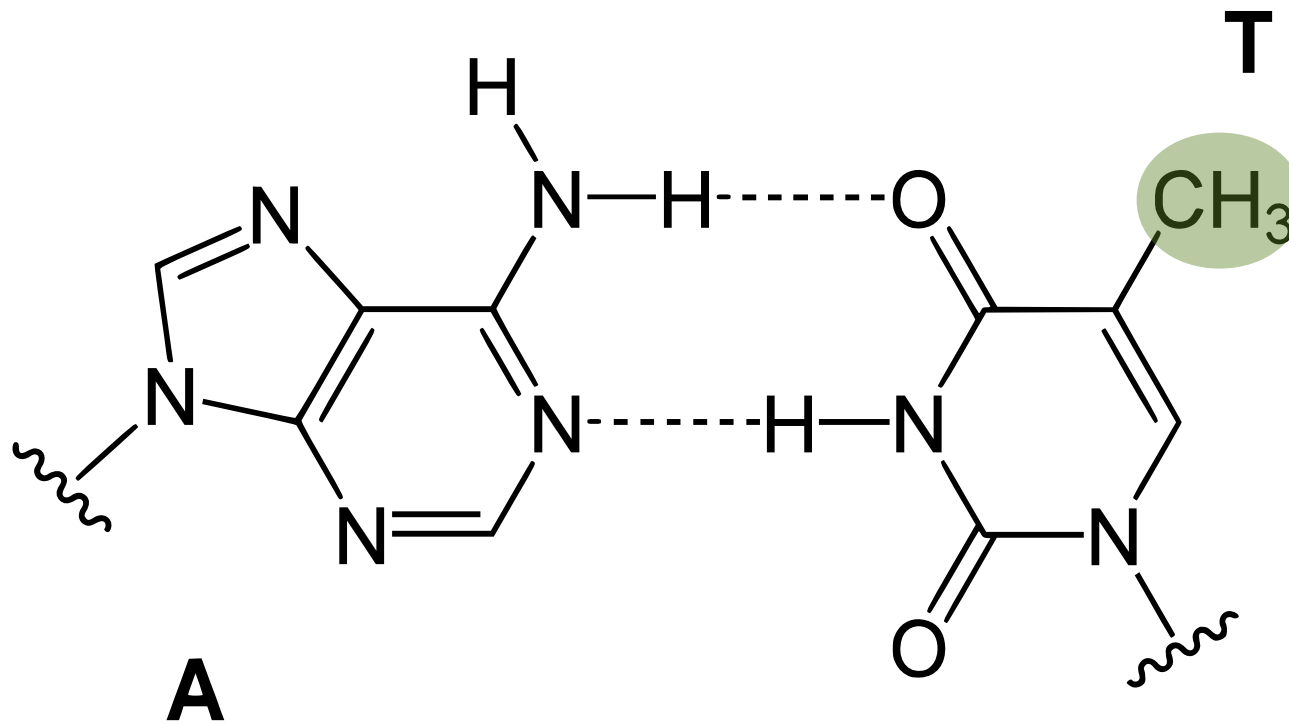
Ключевое ограничение:

соединение должно распознаваться как нуклеозид

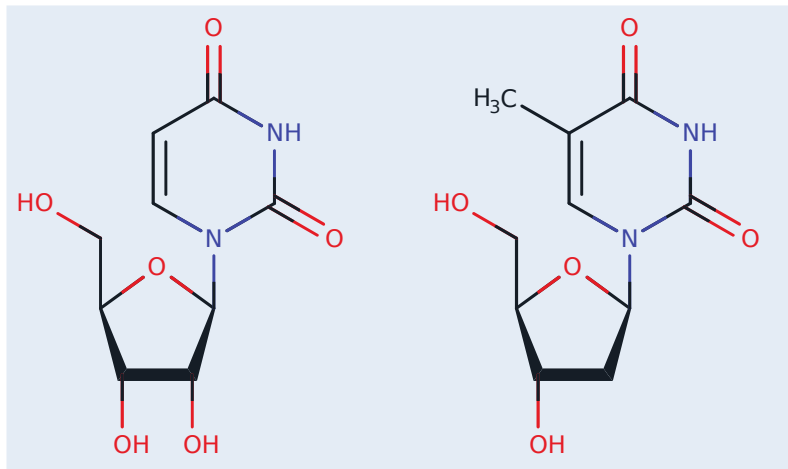
История

- **1959:** идоксуридин → блокаторы спаривания ДНК
- **1972:** рибавирин
- **1977:** ацикловир → ациклические аналоги нуклеозидов
- **1985:** азидотимидин → нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
- **1986:** НРМРА → нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
- **2003:** 2'-метилированные нуклеозиды → нуклеозидные ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы

Спаривание аденина и тимина

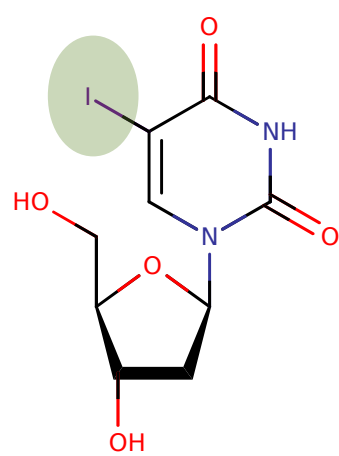


Производные тимидина

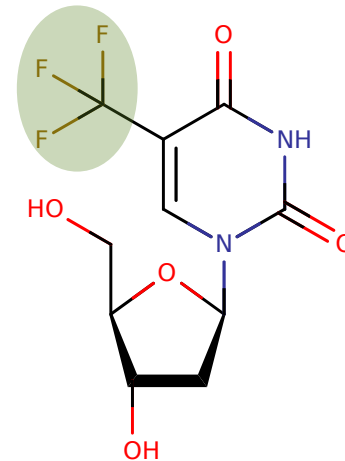


уридин

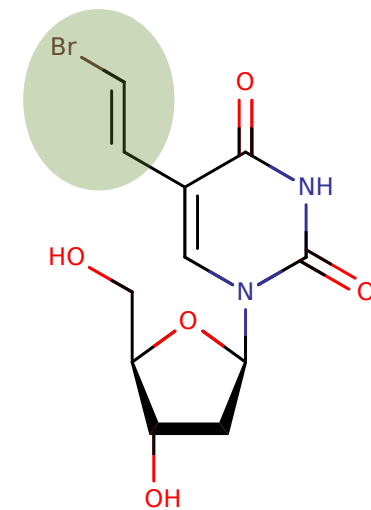
тимидин



идоксуридин

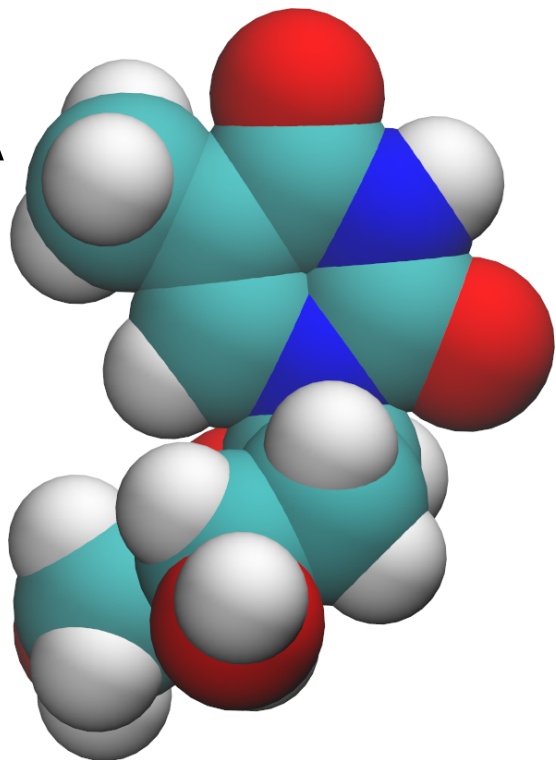


трифлуридин

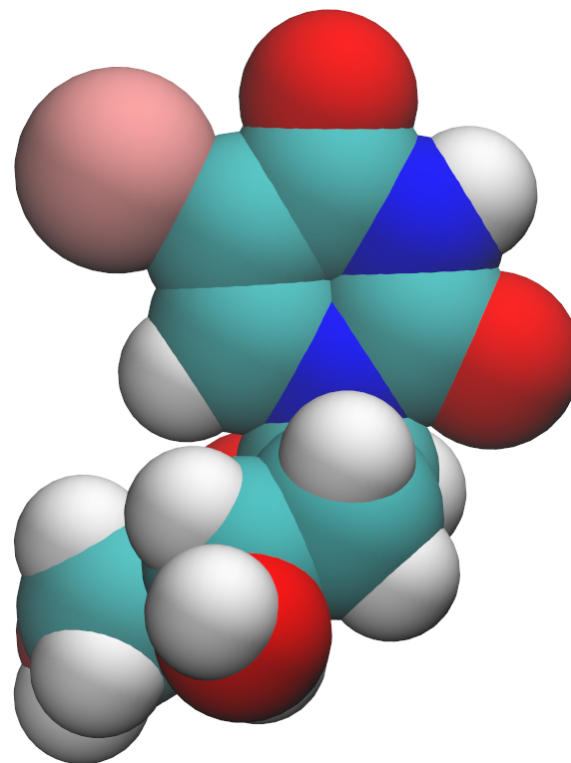


бривудин

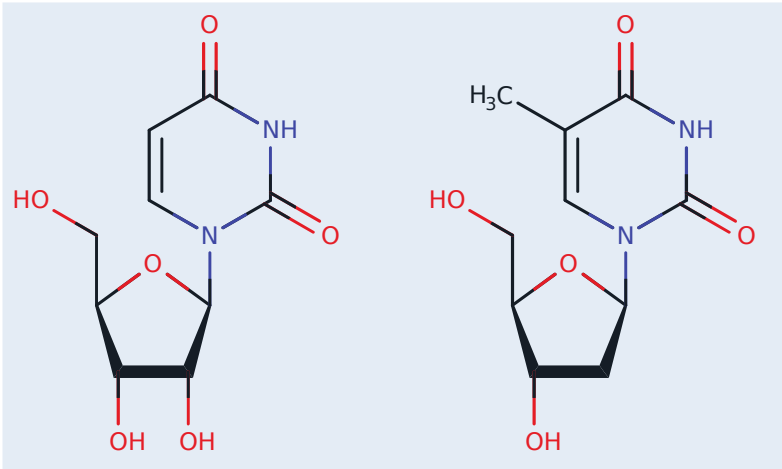
2.0 Å



2.15 Å

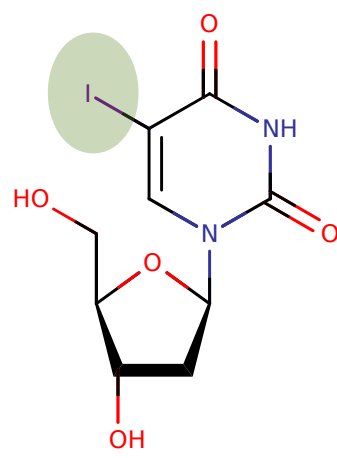


Производные тимидина

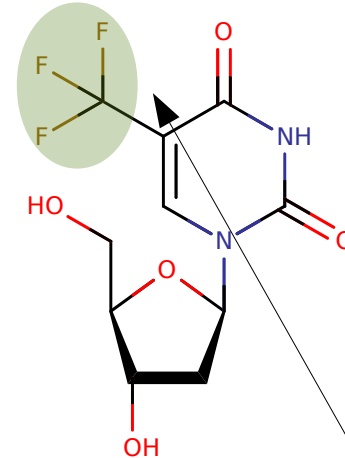


уридин

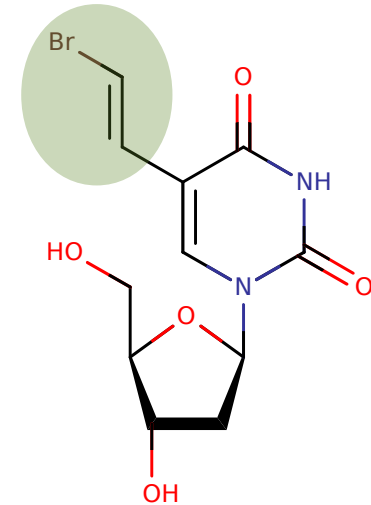
тимидин



идоксуридин

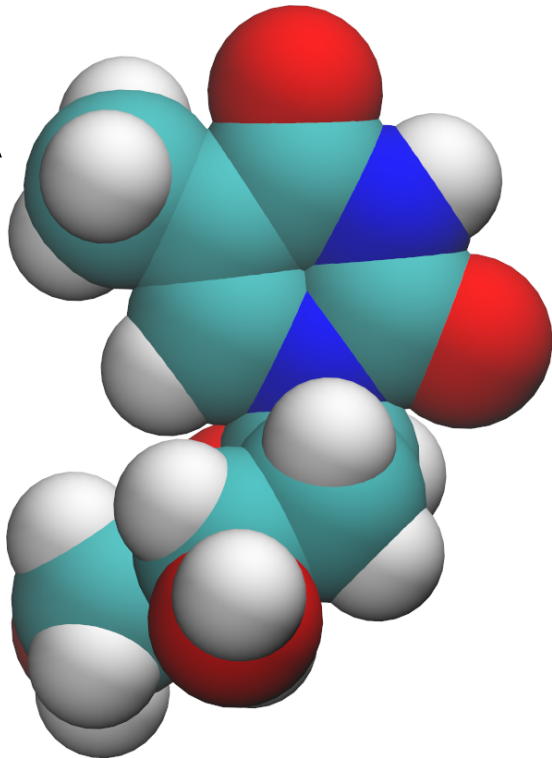


трифлуридин

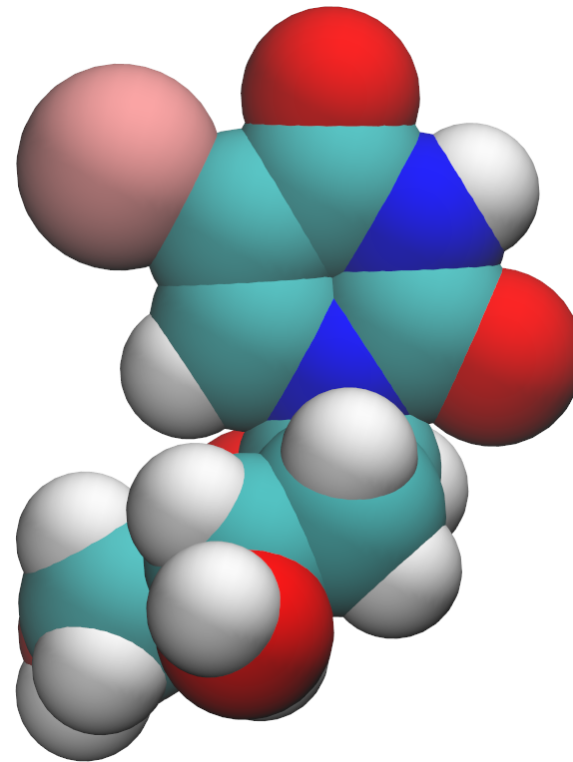


бривудин

2.0 Å

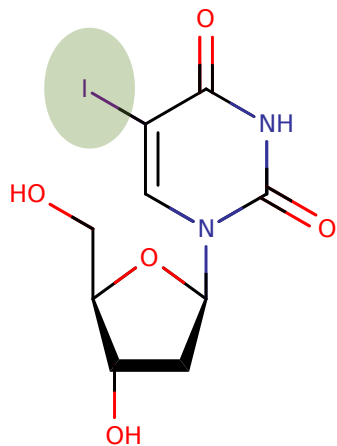


2.15 Å

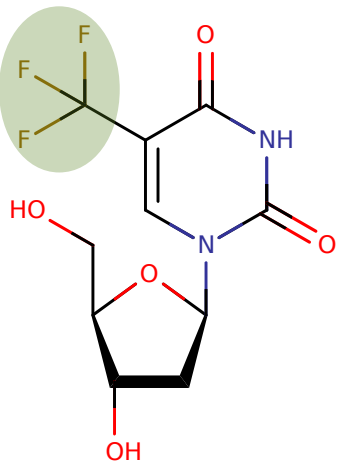


2.44 Å

Идоксуридин



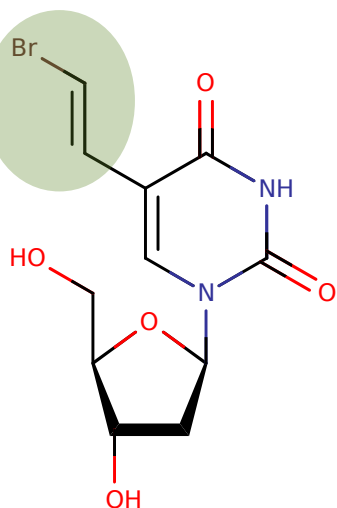
- **1959:** Синтезирован и описан Вильямом Прусоффом как противоопухолевый препарат
- **1961:** Эрнест Херрманн обнаружил противовирусную активность в отношении ДНК-содержащих вирусов
- **1963:** Допущен к применению
- Применяется в форме глазных капель против герпесвирусного кератита



Трифлуридин: 'Me too' drug

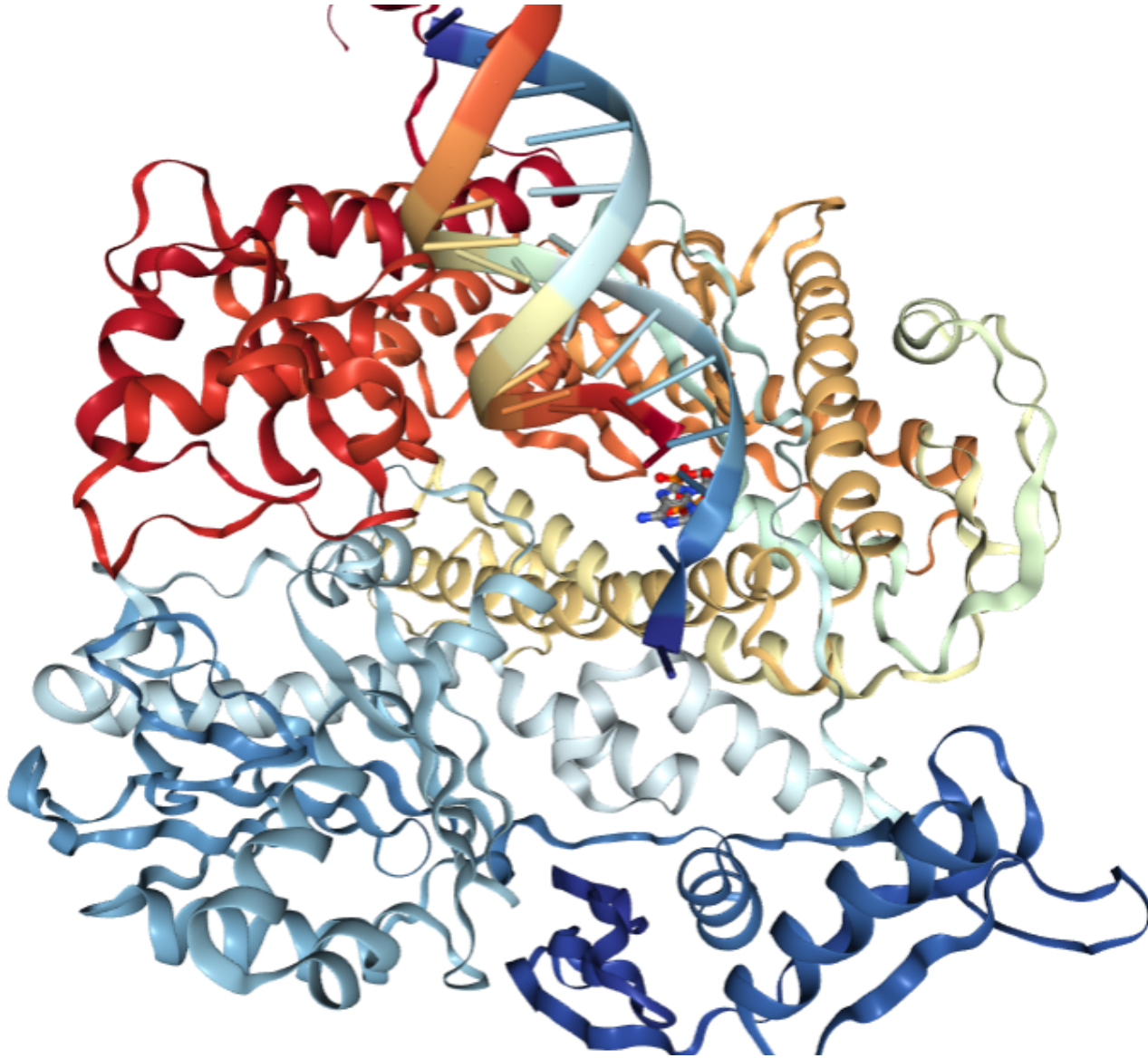
- **1980:** Допущен к применению
- Применяется в форме глазных капель против герпесвирусных инфекций

Бривудин

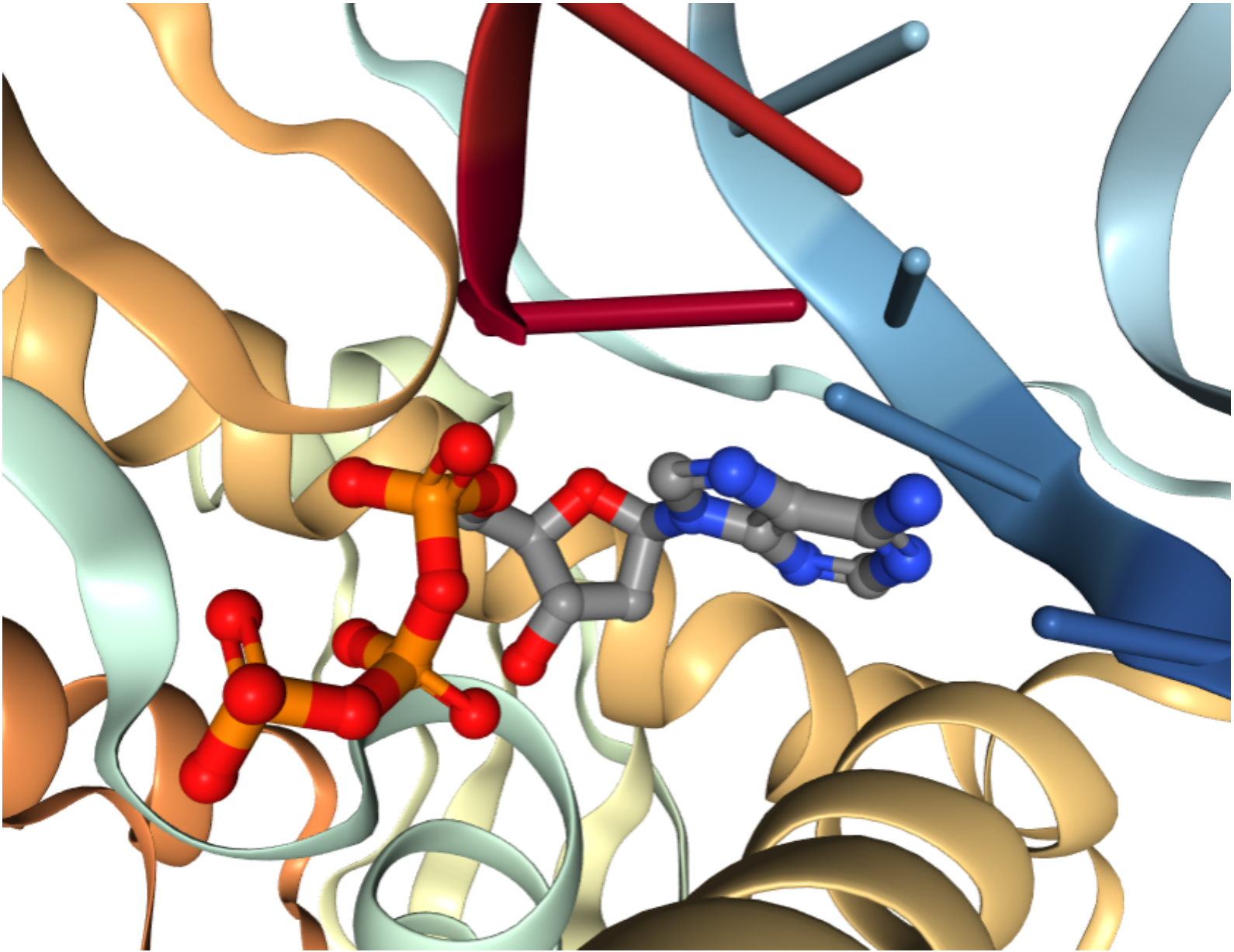


- **2000:** Допущен к применению
- Значительно безопаснее и допущен к системному применению

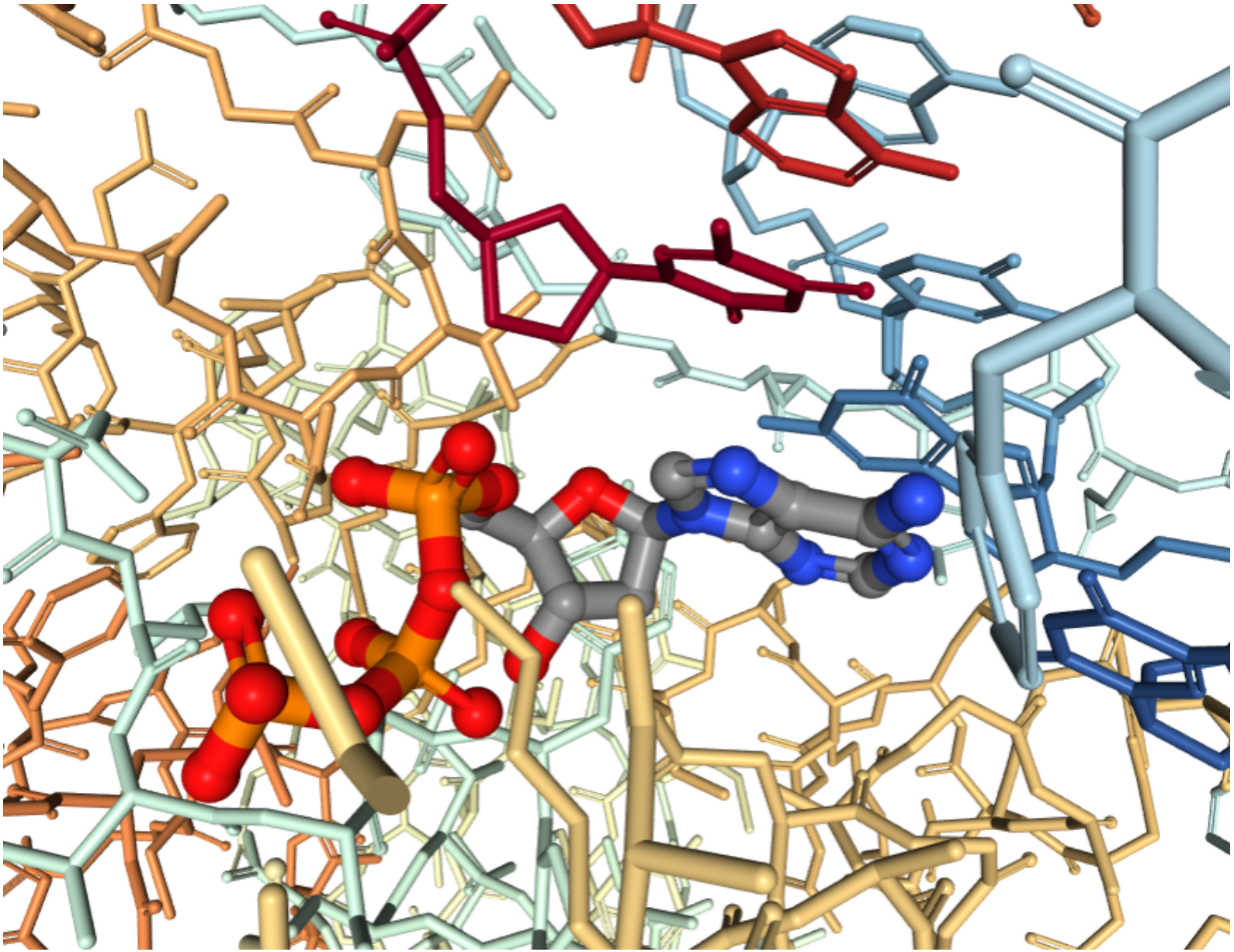
ДНК-полимераза



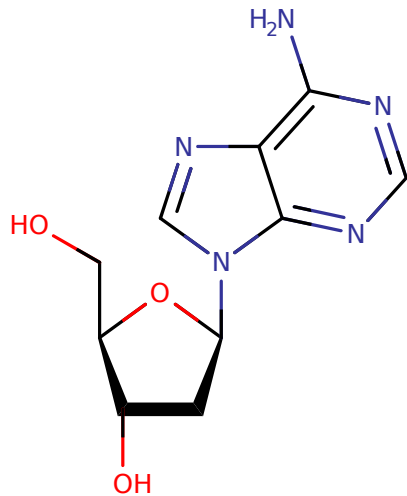
ДНК-полимераза



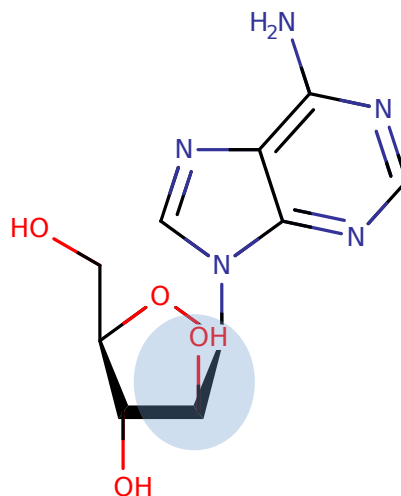
ДНК-полимераза



Природные соединения: видарабин



дезоксаденозин



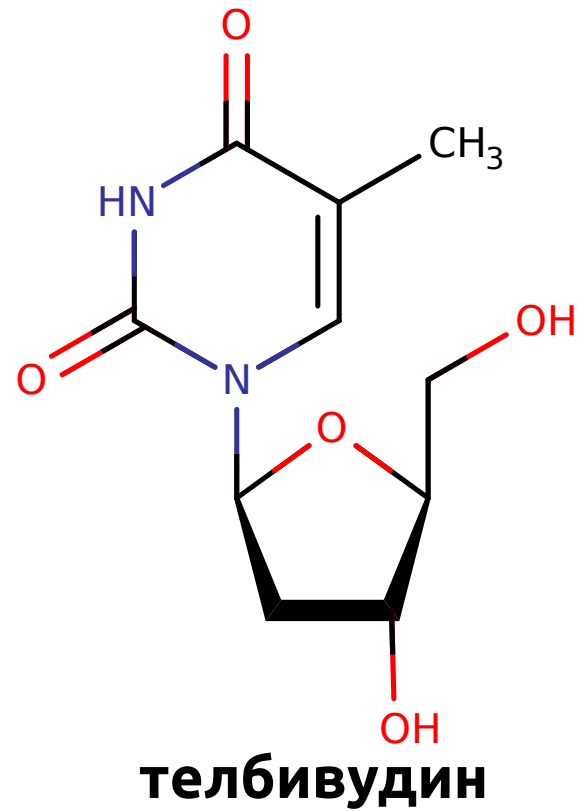
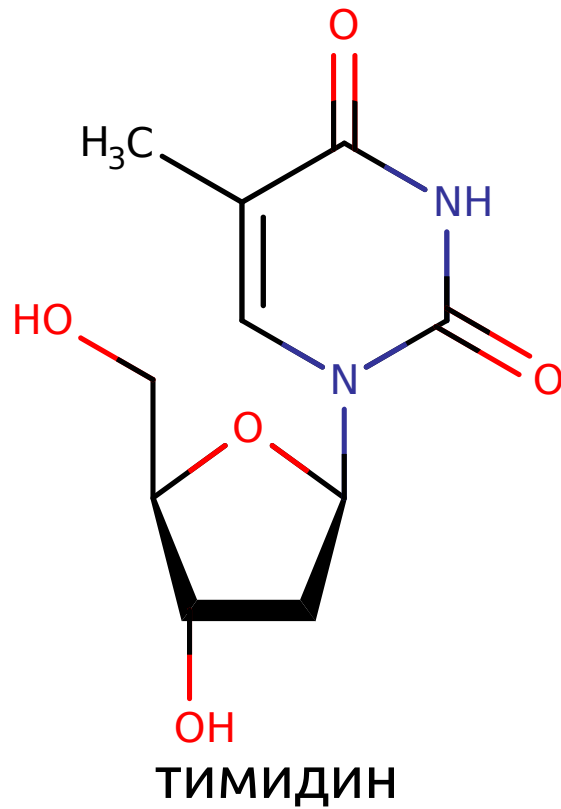
видарабин



Tectitethya crypta

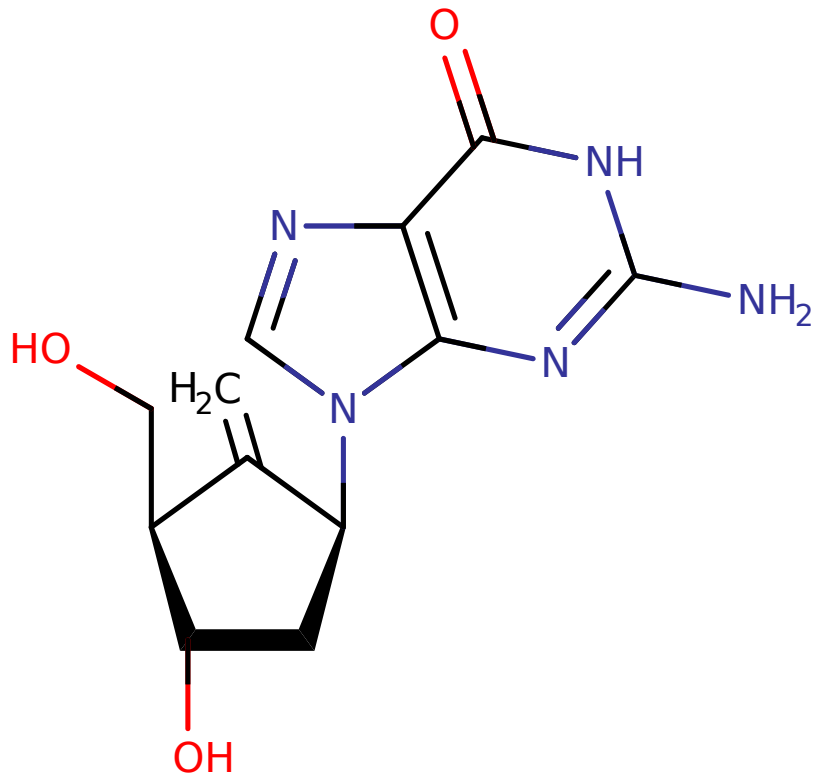
- Выделен из губок в 1950-е годы
- Впервые синтезирован в 1960
- В 1964 показана противовирусная активность
- Допущен в 1976 (герпесвирусные инфекции)
- Практически нерастворим
- Отозван в 2001

Модификация сахара



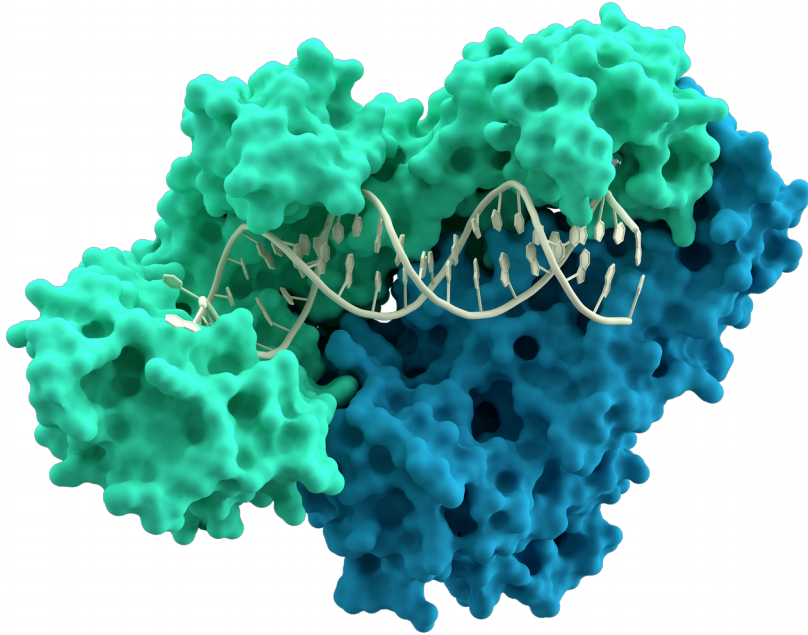
С 2006 года применяется для лечения гепатита В

Энтекавир

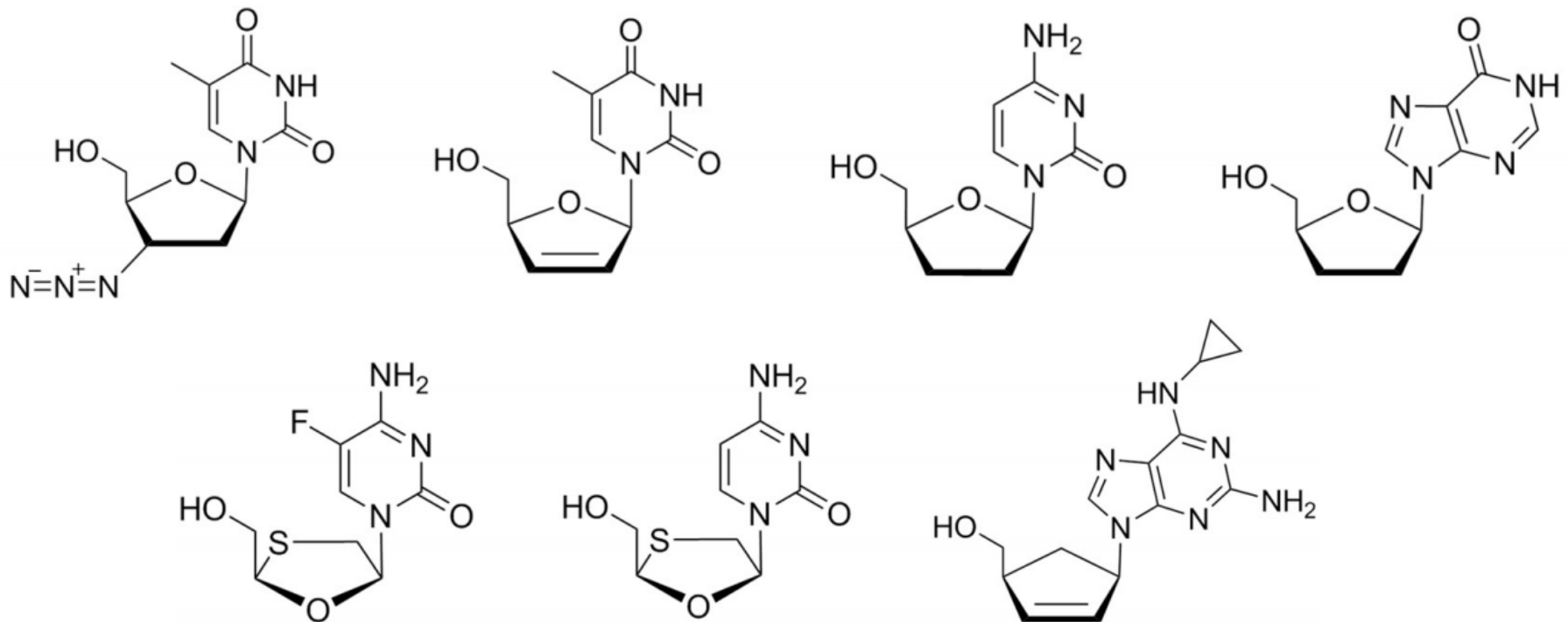


- Открыт в 1995 путём синтеза и скрининга аналогов
- Сначала тестировался против HSV, но был неактивен
- EC₅₀ 3,75 нМ
- Допущен к применению в 2005 для лечения гепатита В
- Ингибитор обратной транскриптазы

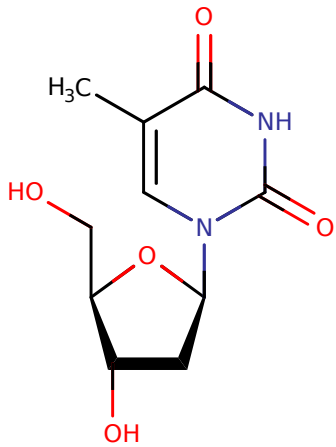
Обратная транскриптаза



- Уникальный вирусный фермент
- Синтезирует ДНК по РНК-матрице
- Встречается у ретровирусов (ssRNA) и dsDNA-RT-вирусов (например, гепатит В)
- Ключевая мишень лекарств против ВИЧ

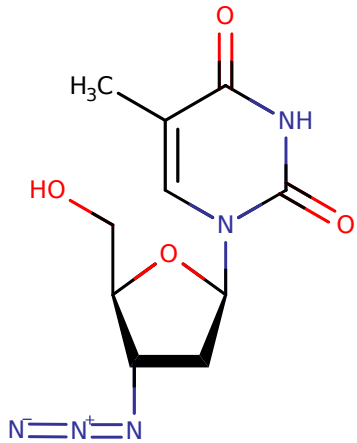


Зидовудин, также известный как азидотимидин

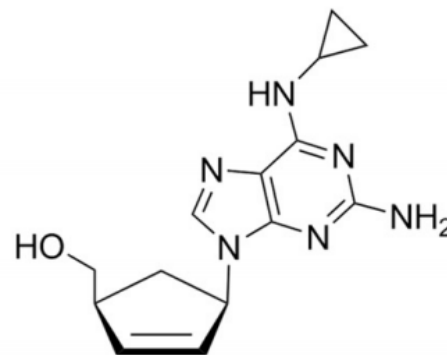
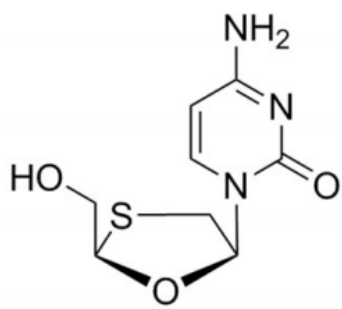
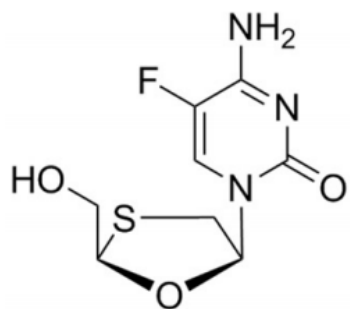
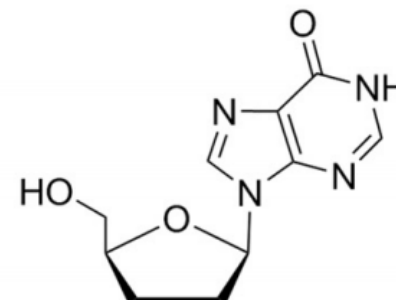
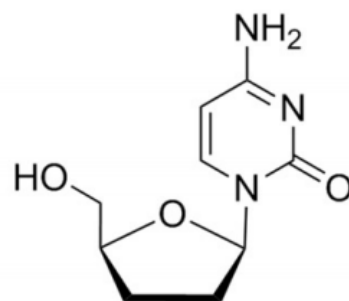
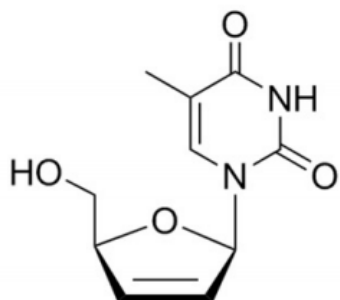
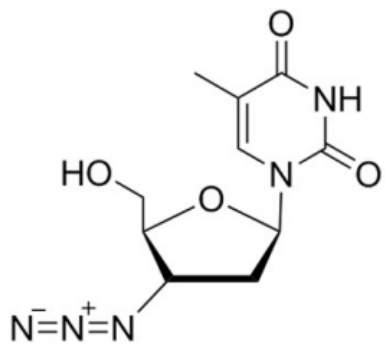
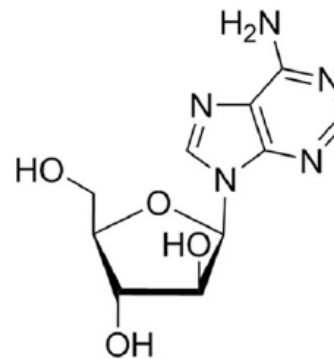
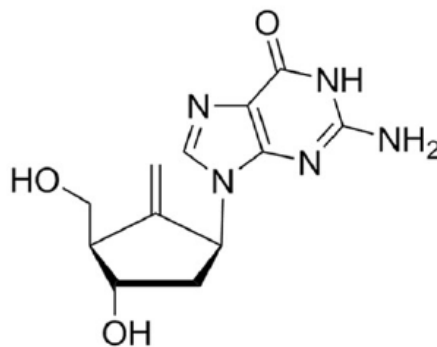
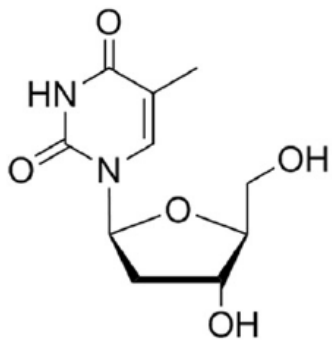
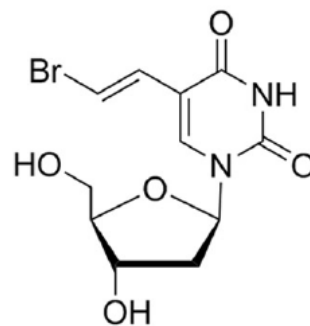
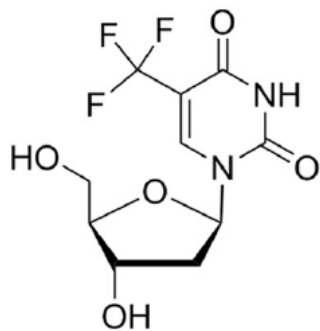
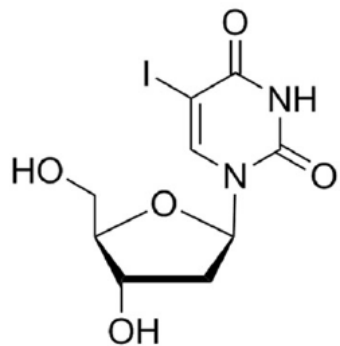


ТИМИДИН

- **1964:** впервые синтезирован (как противоопухолевое)
- **1981:** синтезирован для противомикробного тестирования; неактивен против 11 разных вирусов
- **1983:** открыт ВИЧ
- **1984:** начало программ по разработке антиретровирусной терапии; случайный выбор
- **1987:** допущен к применению
- Вызывает резистентность, поэтому сейчас используется в комбинациях (HAART)

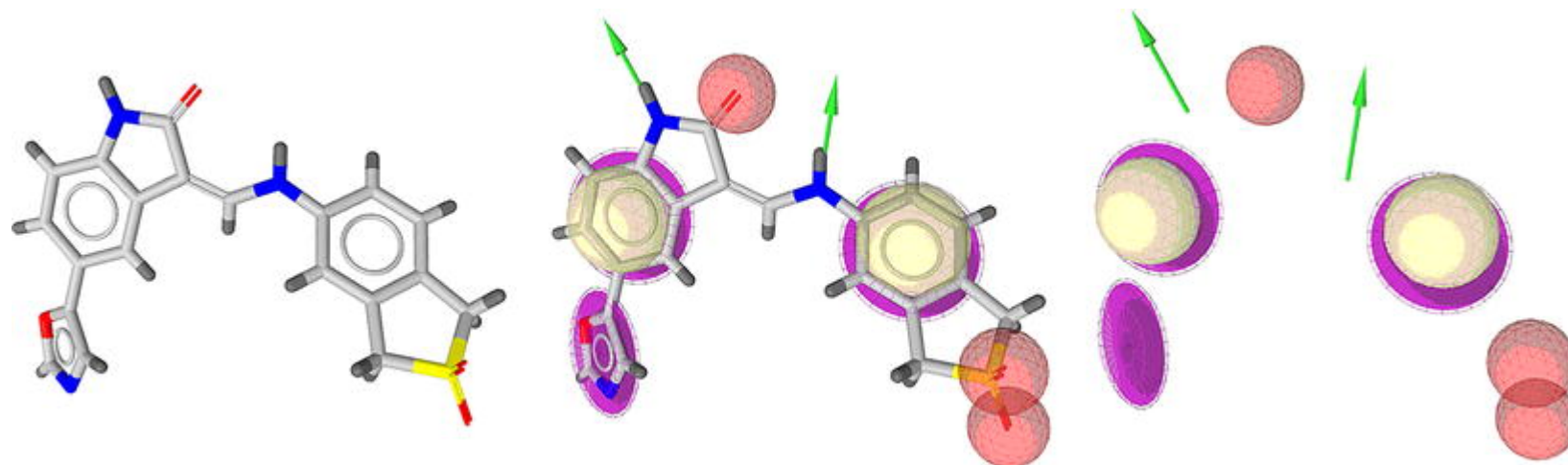


ЗИДОВУДИН



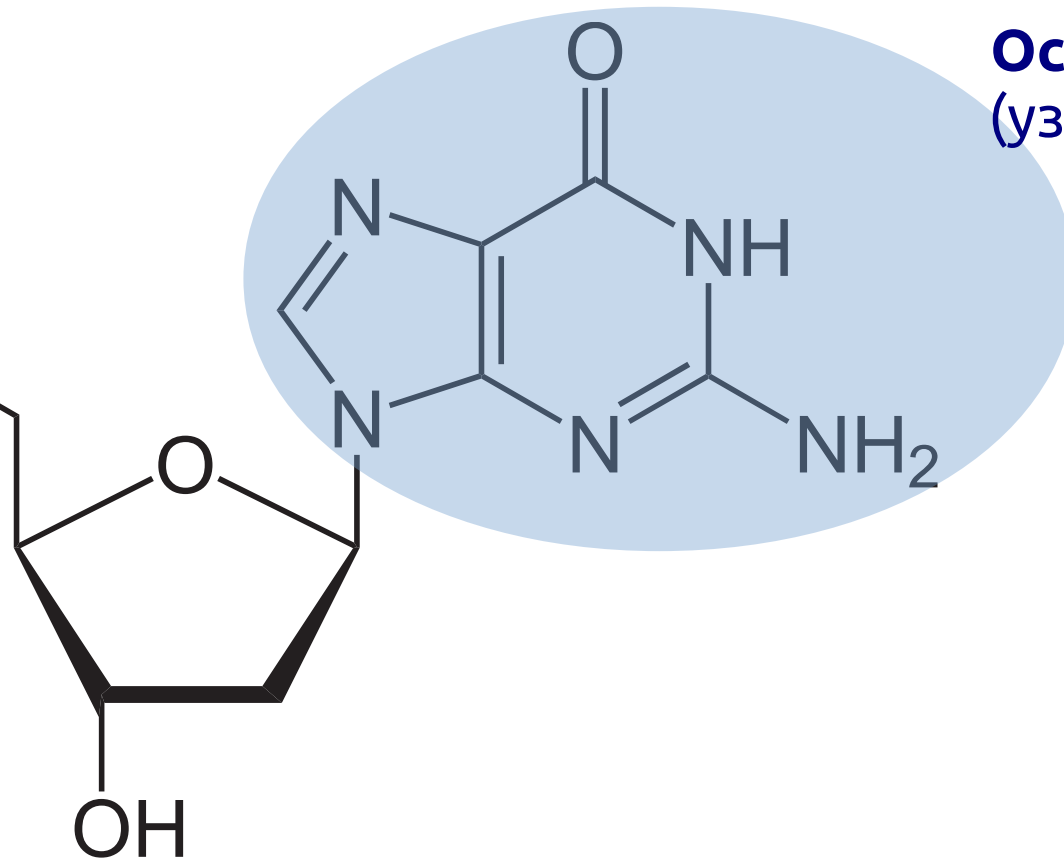
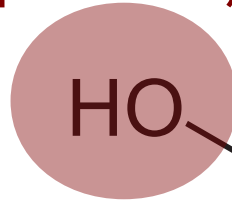
Фармакофор

Фармакофор — это набор пространственных и электронных признаков молекулы, необходимых для обеспечения оптимальных супрамолекулярных взаимодействий со специфической биологической мишенью, которые могут вызывать (или блокировать) её биологический ответ.



Фармакофор

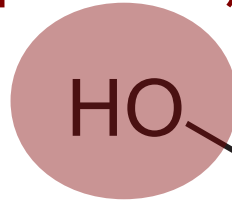
5'-Гидроксил
(фосфорилирование)



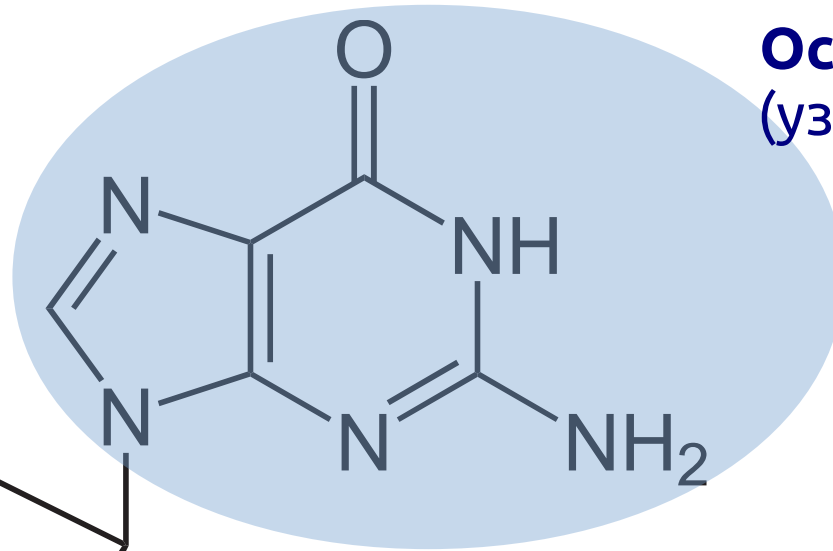
Основание
(узнавание)

Фармакофор

5'-Гидроксил
(фосфорилирование)



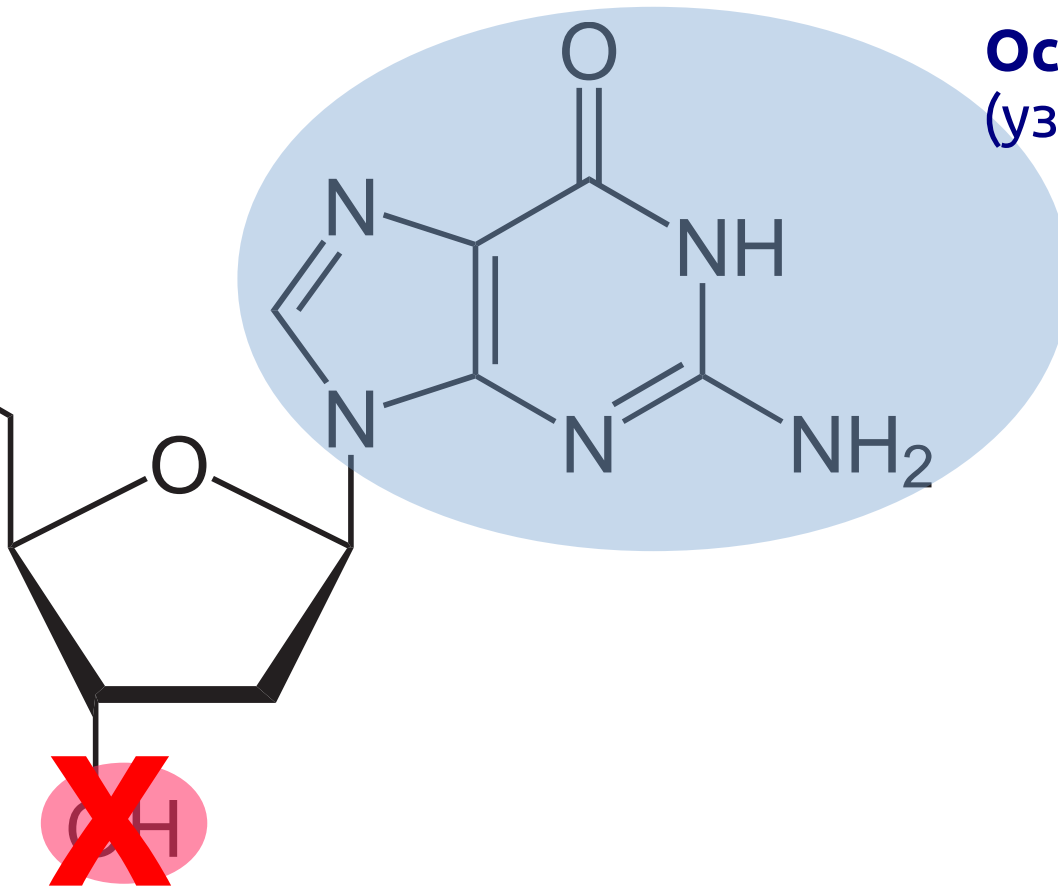
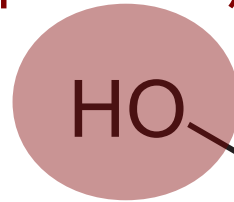
3'-Гидроксил
(не нужен)



Основание
(узнавание)

Фармакофор

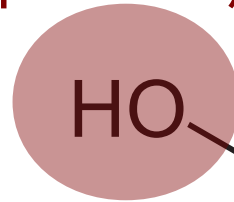
5'-Гидроксил
(фосфорилирование)



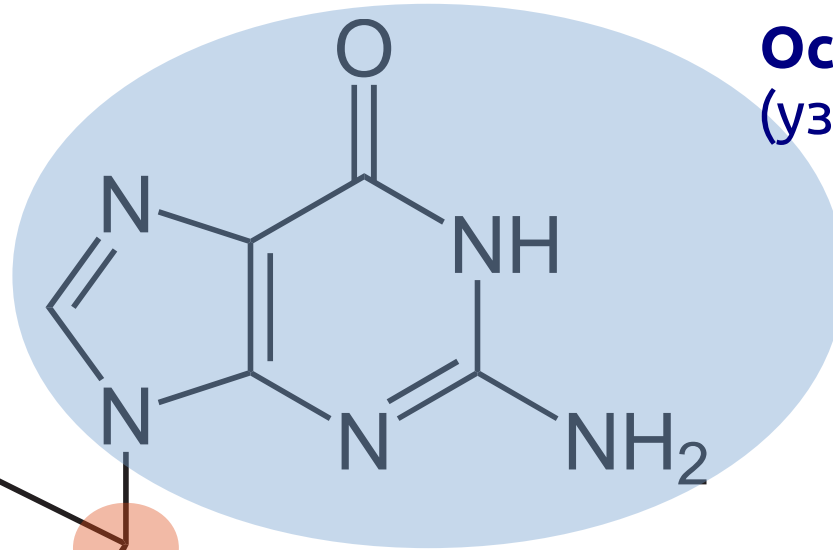
Основание
(узнавание)

Фармакофор

5'-Гидроксил
(фосфорилирование)



Основание
(узнавание)



Конфигурация
не важна

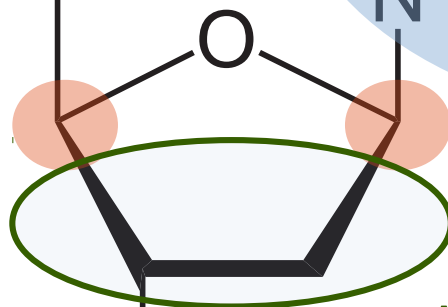
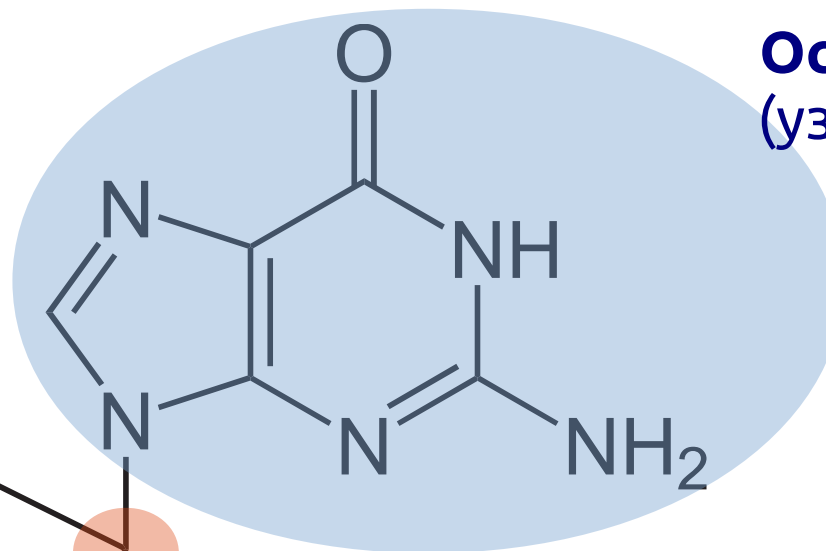


Фармакофор

5'-Гидроксил
(фосфорилирование)

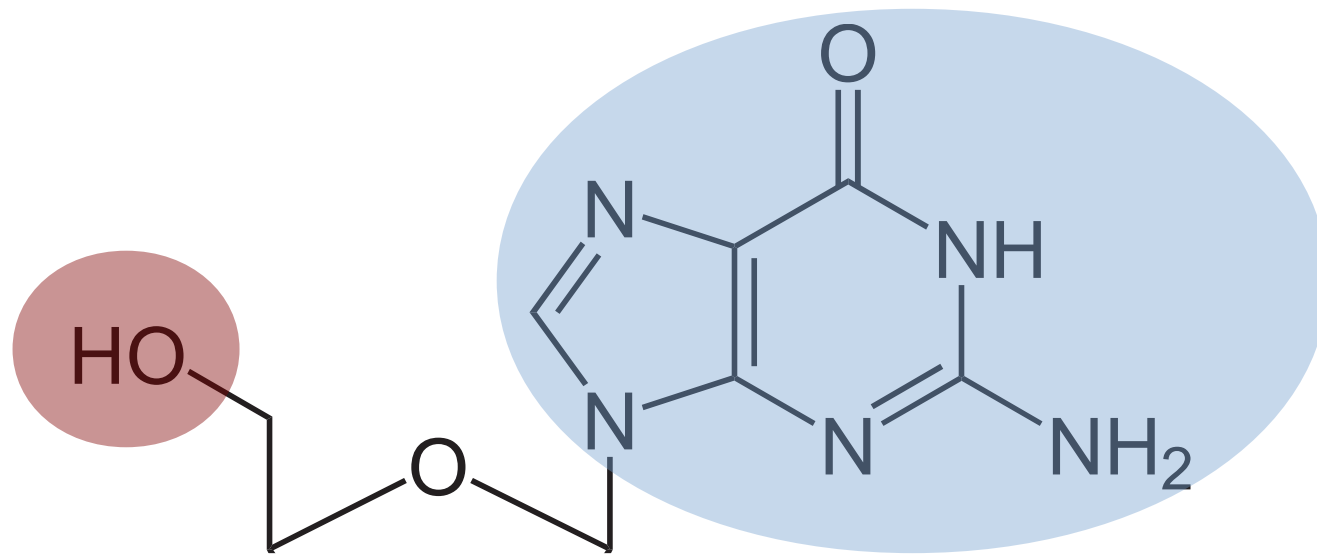


Основание
(узнавание)



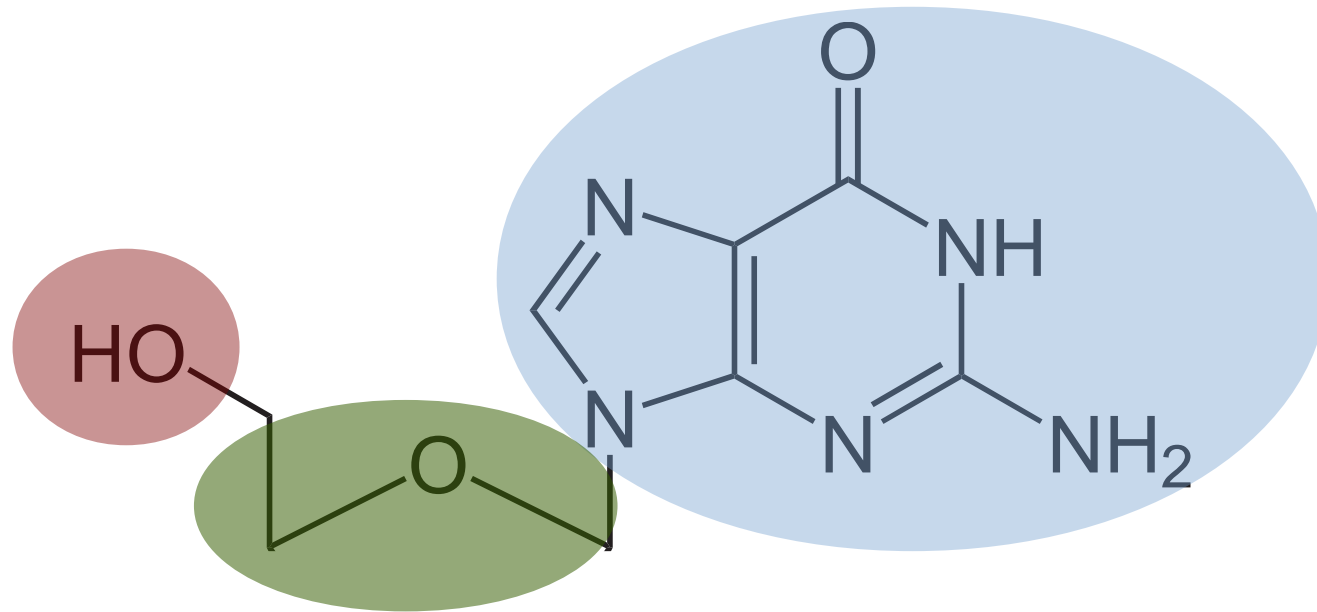
А что насчёт этой части цикла?

Ацикловир



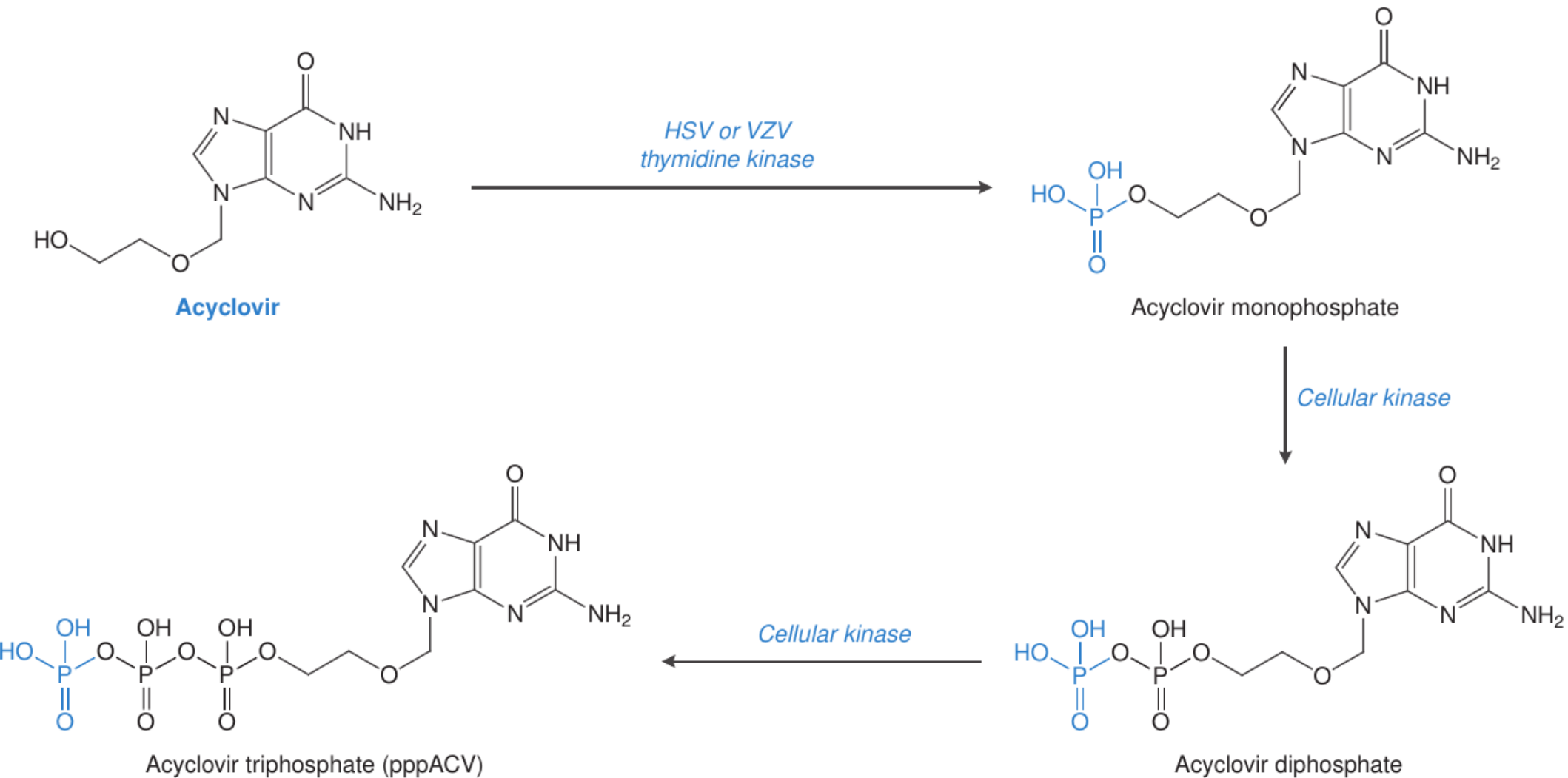
Она тоже не нужна!

Ацикловир



Ключевой фактор — (топологическое) расстояние между основанием и гидроксилом

Фосфорилирование ацикловира

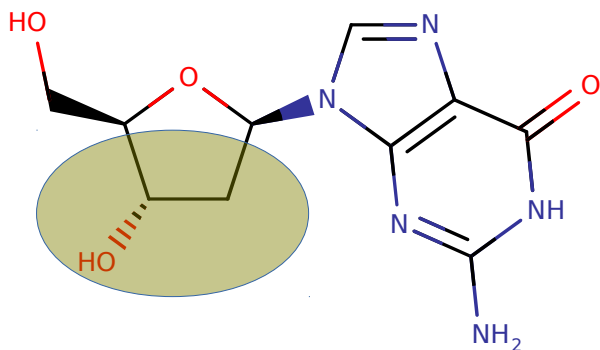


Ацикловир

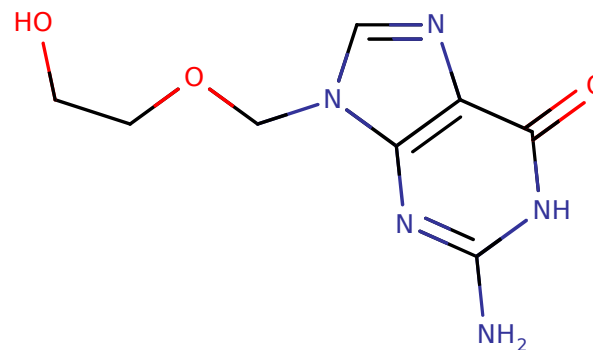
- Изначально разрабатывался как ингибитор аденозиндеаминазы для повышения эффективности видарабина
- Допущен к применению в 1982
- Эффективен в отношении вирусов простого герпеса 1 и 2, ограниченно эффективен против вируса ветряной оспы, неэффективен против цитомегаловируса
- Биодоступность 15%
- Быстрое выведение
- Как следствие, при системном применении нужно вводить много.

И снова поиск аналогов

Дезоксигуанозин

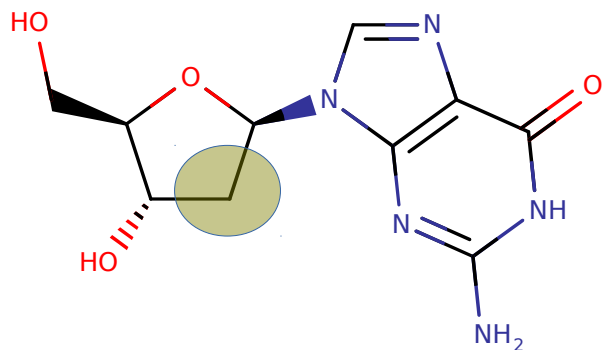


Ацикловир

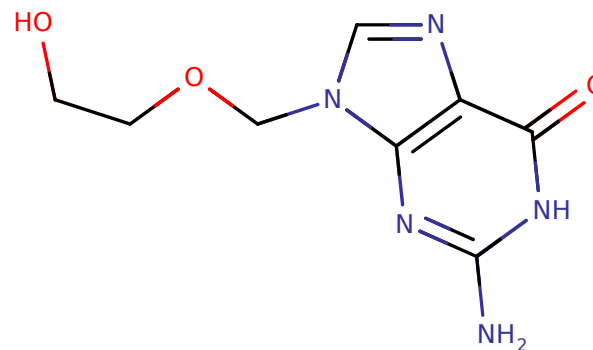


И снова поиск аналогов

Дезоксигуанозин

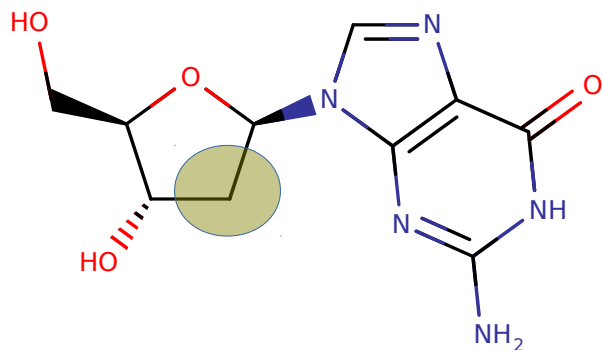


Ацикловир

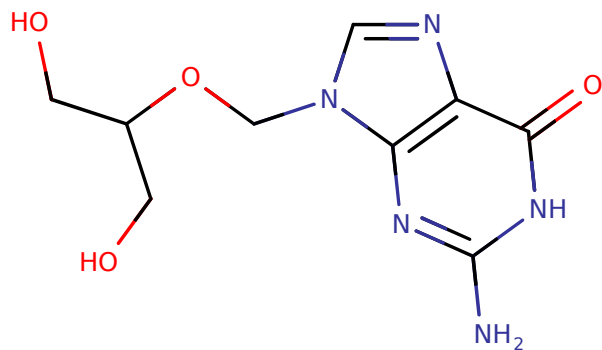
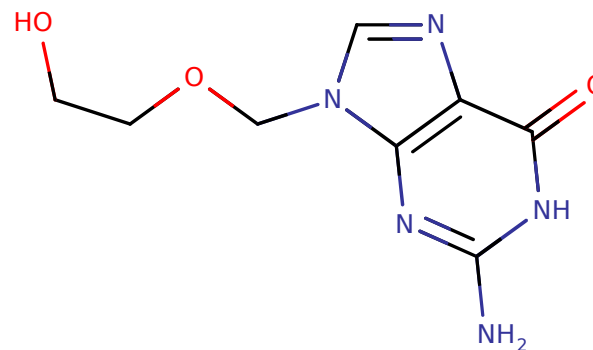


И снова поиск аналогов

Дезоксигуанозин



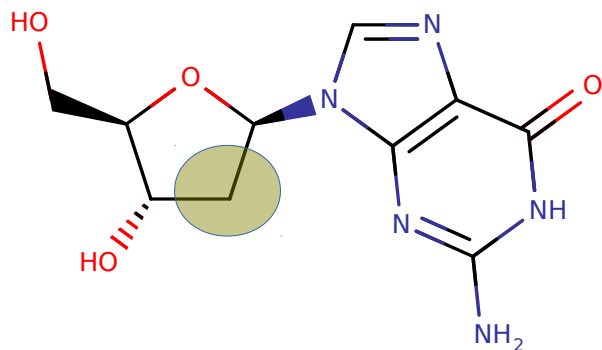
Ацикловир



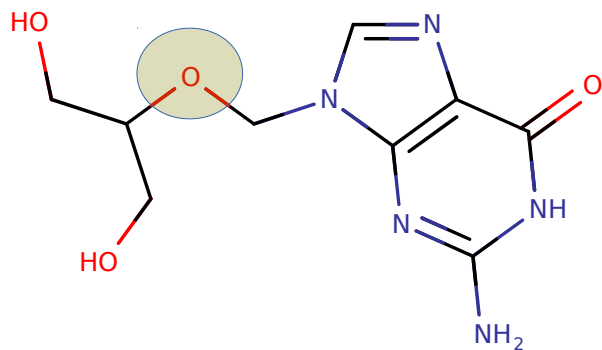
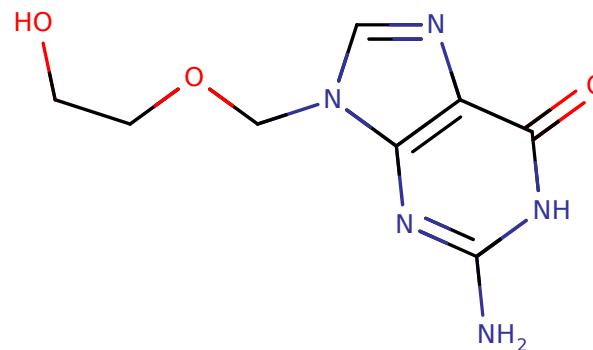
Ганцикловир

И снова поиск аналогов

Дезоксигуанозин



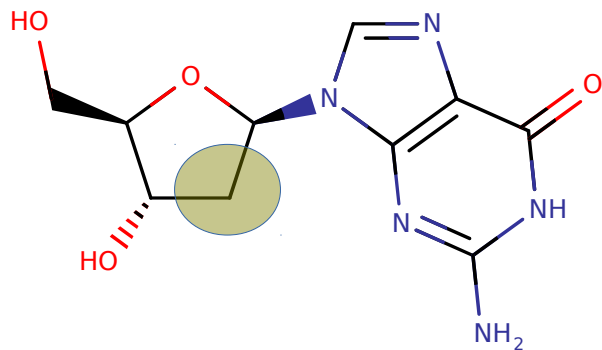
Ацикловир



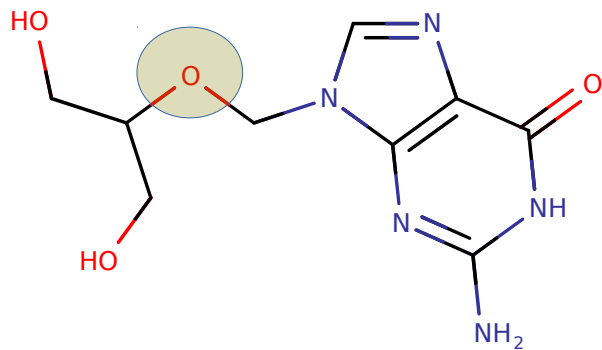
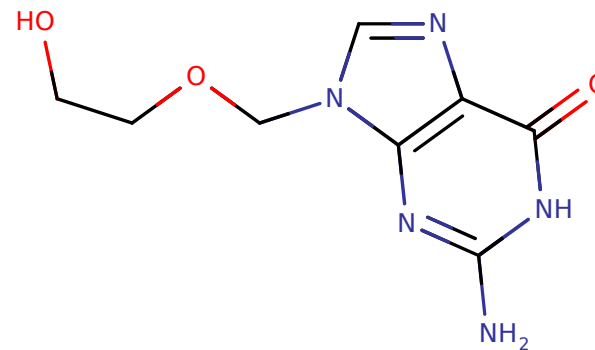
Ганцикловир

И снова поиск аналогов

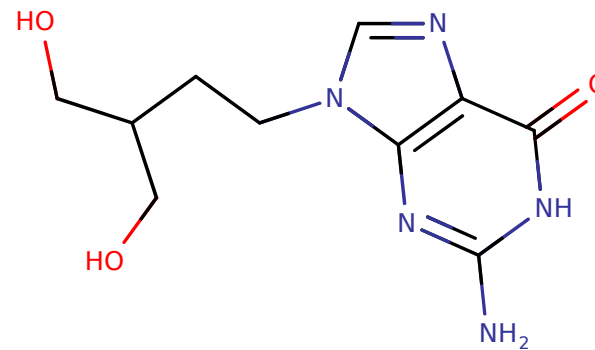
Дезоксигуанозин



Ацикловир



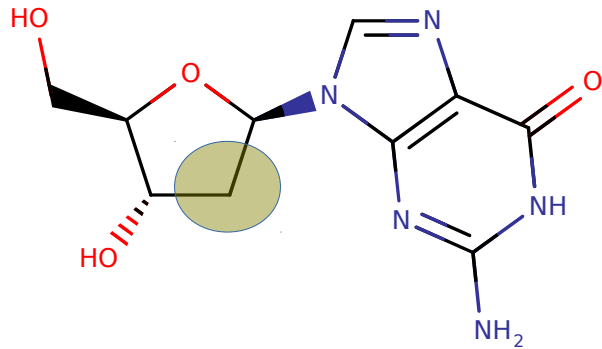
Ганцикловир



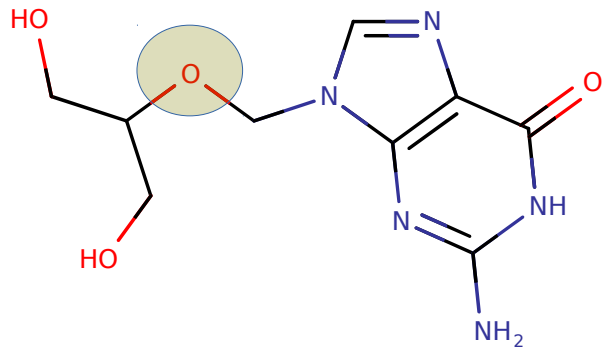
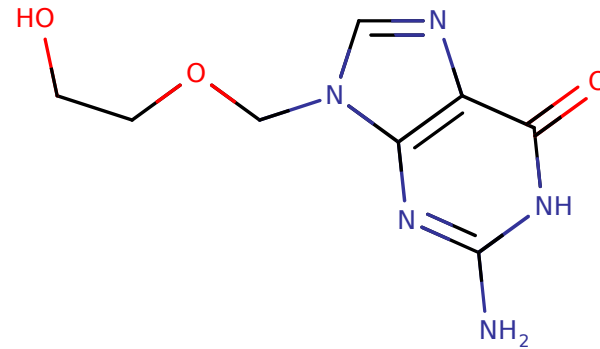
Пенцикловир

И снова поиск аналогов

Дезоксигуанозин

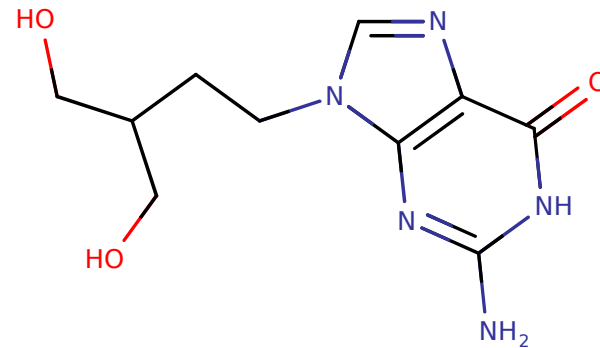


Ацикловир



Ганцикловир

Эффективен
против HCMV



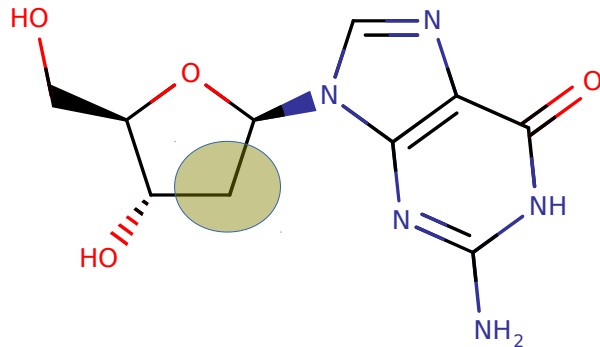
Пенцикловир

Медленнее
выводится

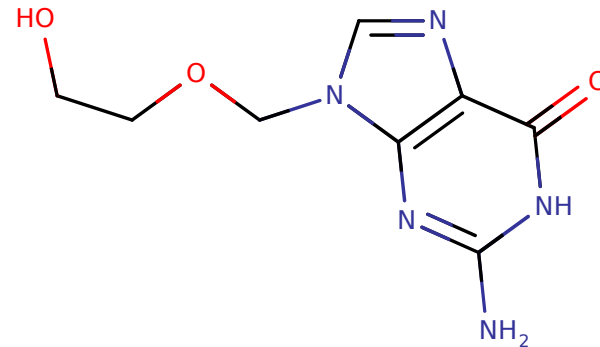
И снова поиск аналогов

Но проблемы с биодоступностью никуда не делись!

Дезоксигуанозин

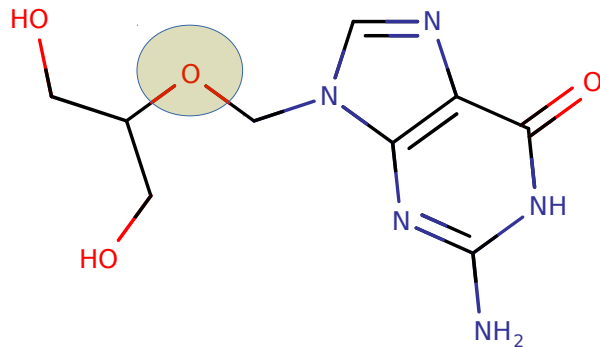


Ацикловир



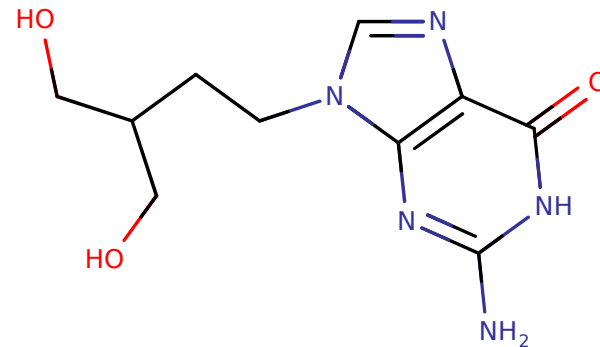
15%

5%



Ганцикловир

Эффективен
против HCMV

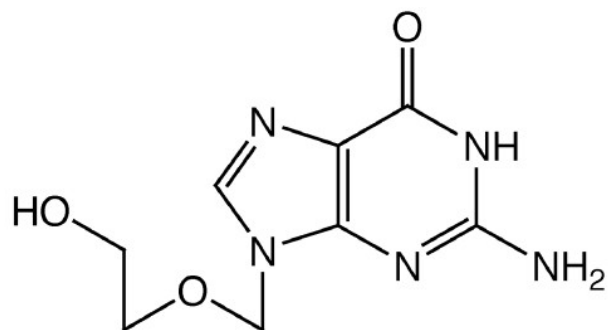


5%

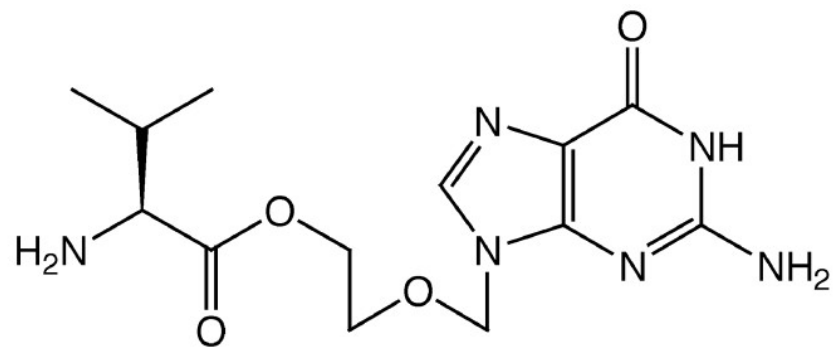
Пенцикловир

Медленнее
выводится

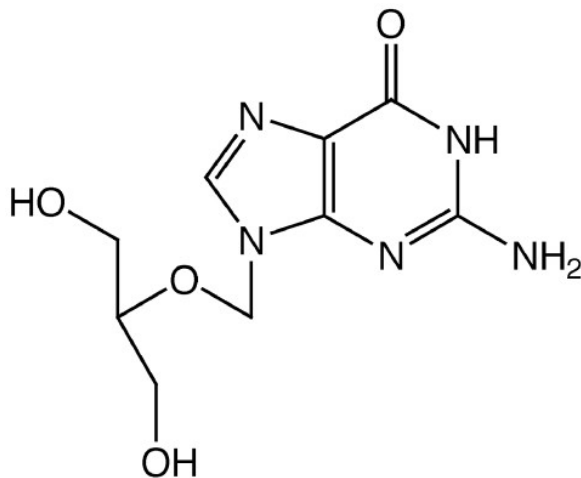
Пролекарства



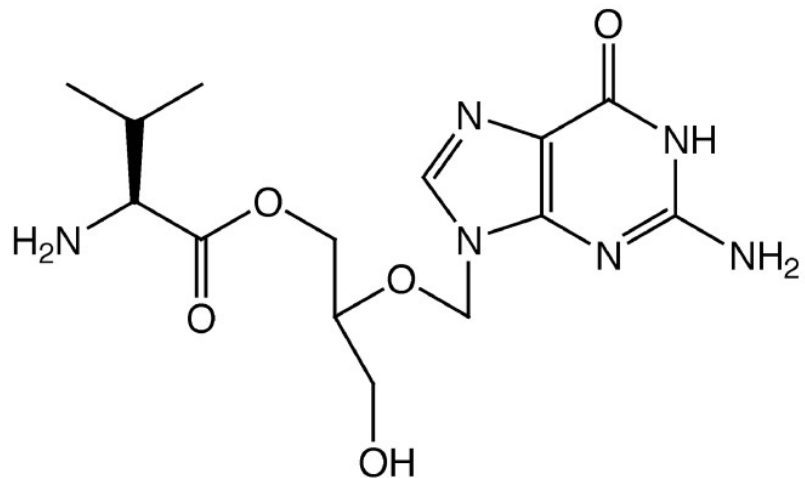
Ацикловир



Валацикловир (1995)



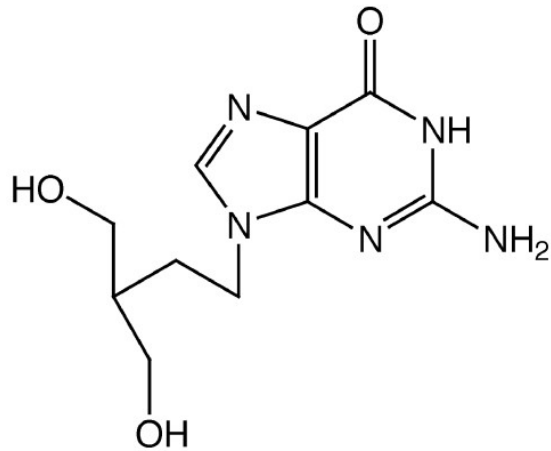
Ганцикловир



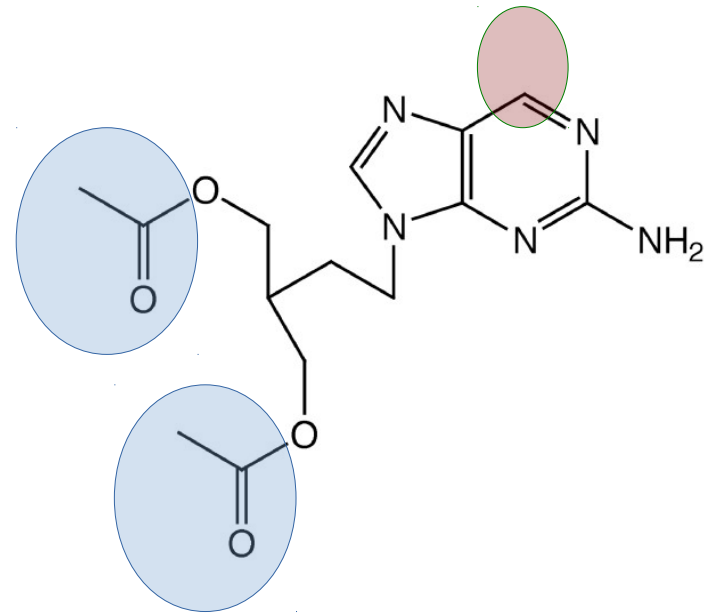
Валганцикловир (2001)

Сложноэфирная связь расщепляется эстеразами в печени

Пролекарства



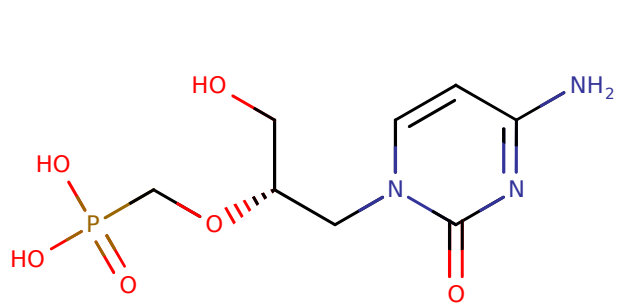
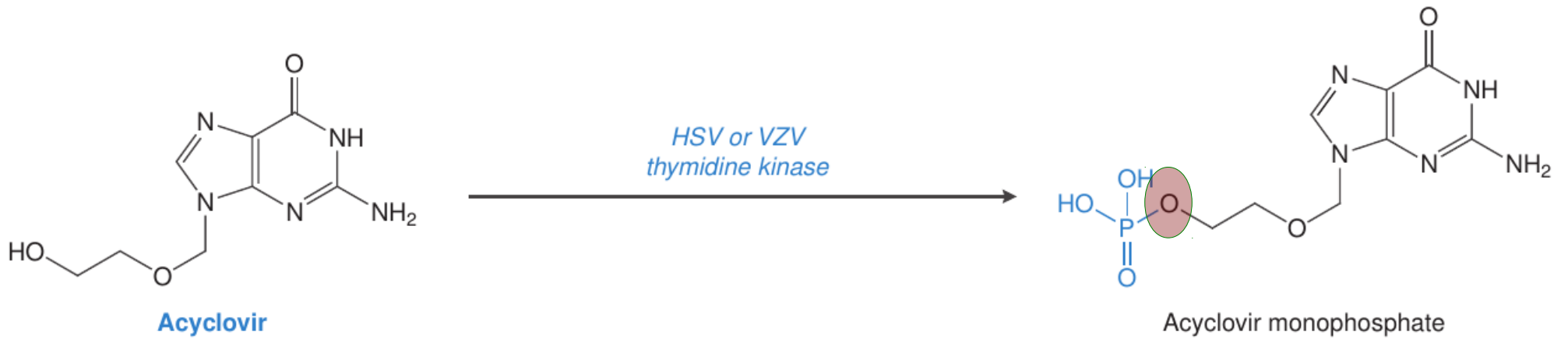
Пенцикловир



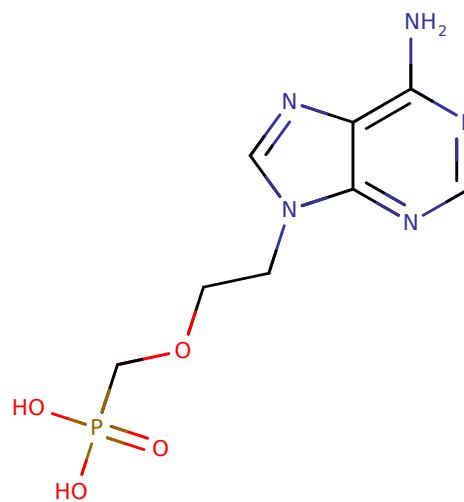
Фамцикловир

Биодоступность пенцикловира в форме фамцикловира — **70%**

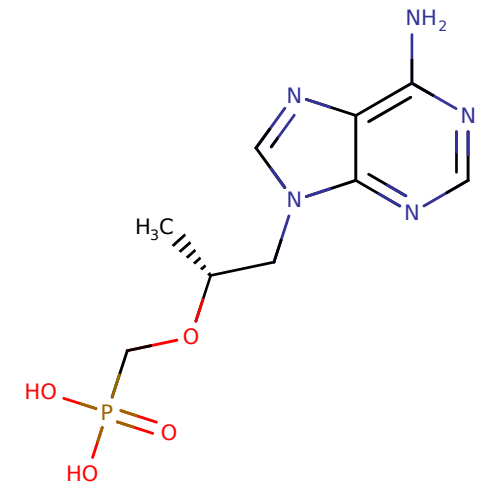
Фосфонаты



Цидофовир
(1996)

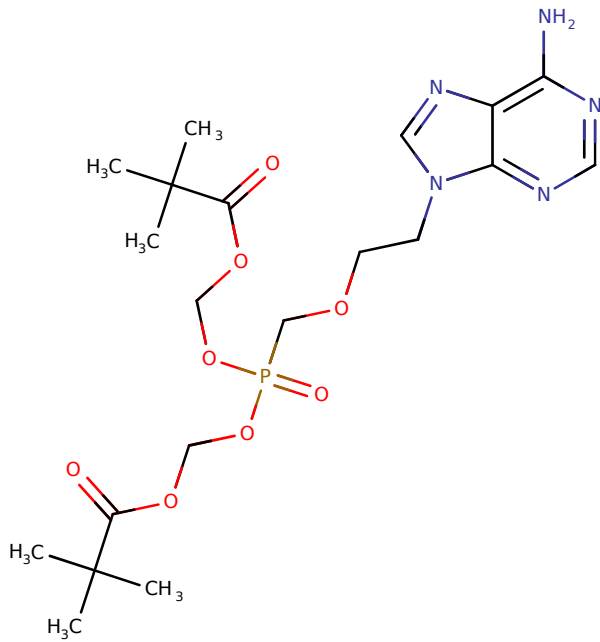


Адефовир
(2001)

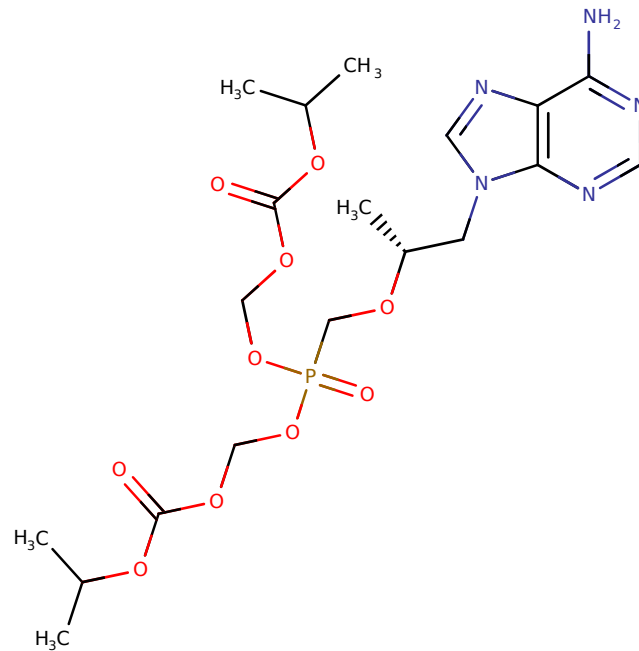


Тенофовир
(2002)

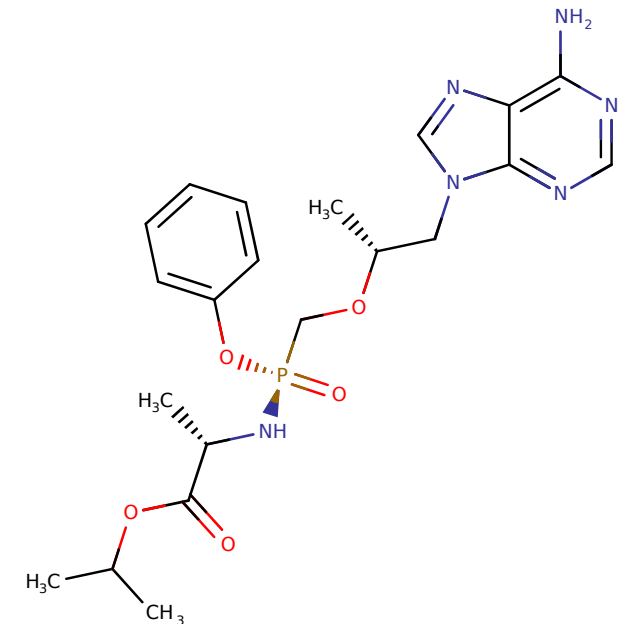
Пролекарства фосфонатов



Adefovir dipivoxil



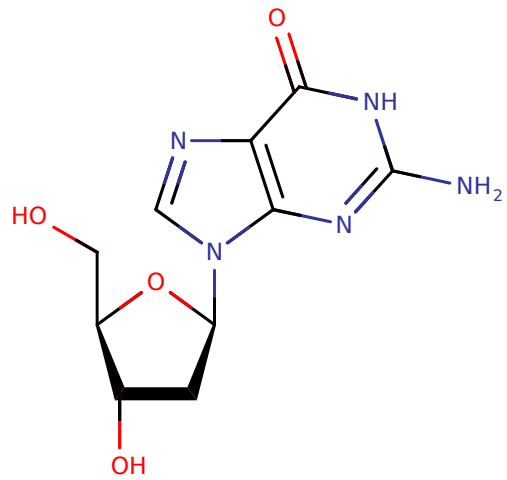
Tenofovir disoproxil



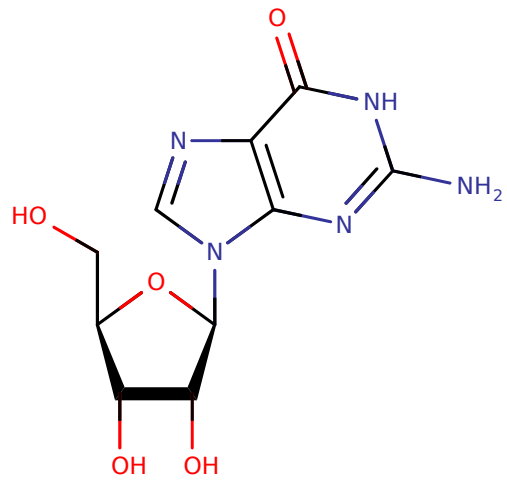
Tenofovir alafenamide

Комбинационная терапия ВИЧ и гепатита В —
ингибирование обратной транскриптазы

Рибонуклеозиды

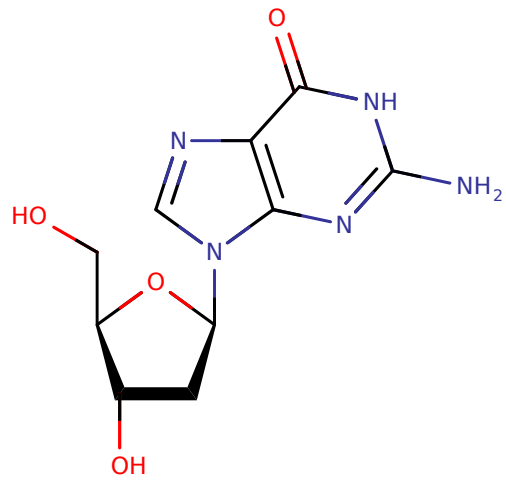


дезоксигуанозин

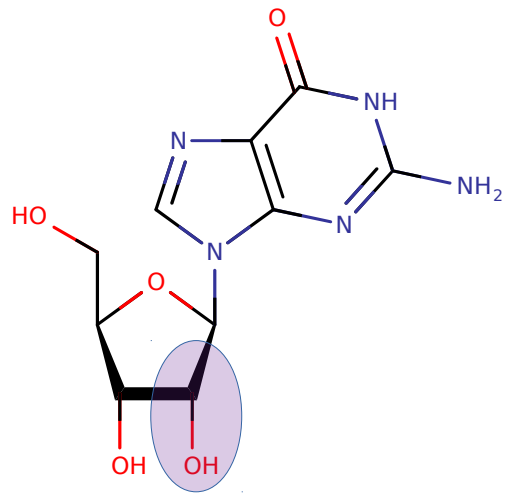


гуанозин

Рибонуклеозиды

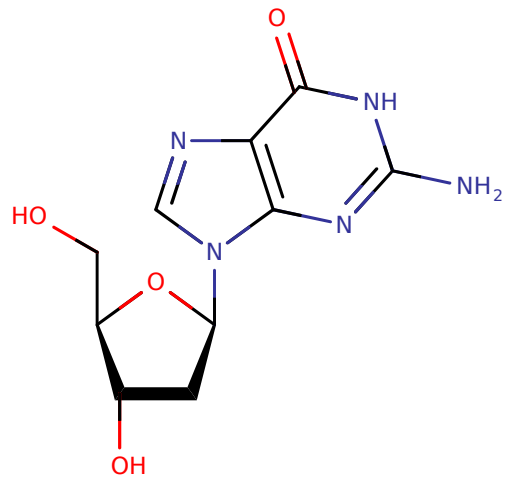


дезоксигуанозин

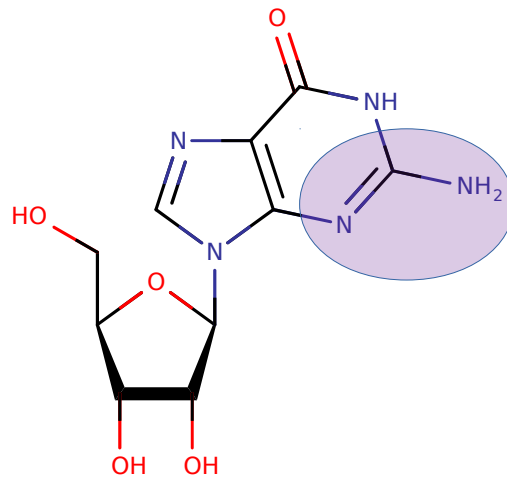


гуанозин

Рибонуклеозиды

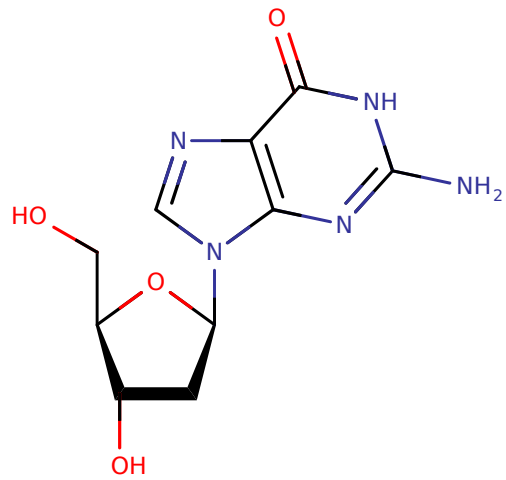


дезоксигуанозин

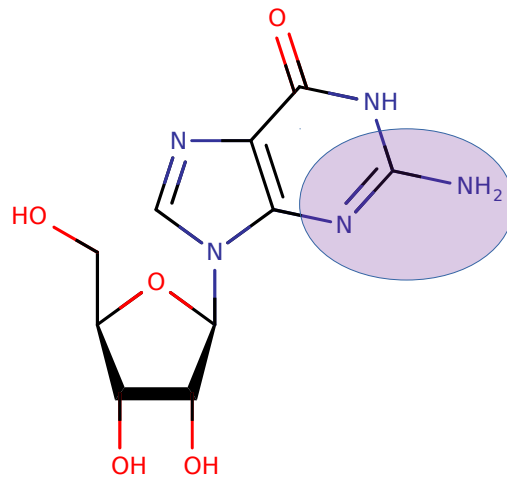


гуанозин

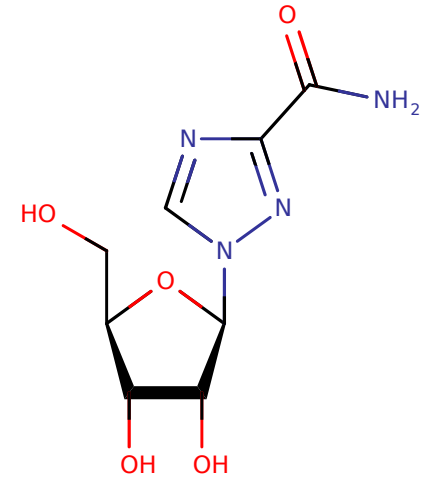
Рибонуклеозиды



дезоксигуанозин

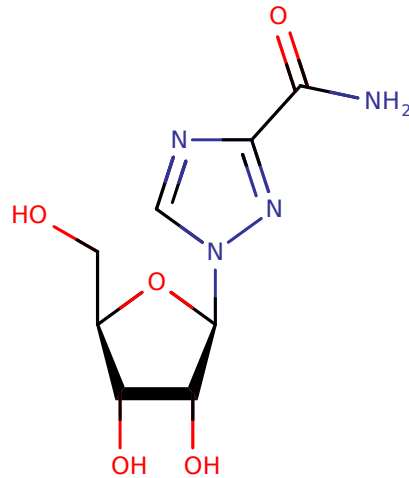


гуанозин



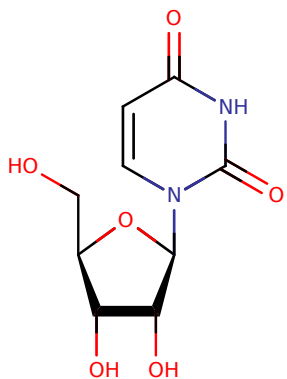
рибавирин

Рибавирин

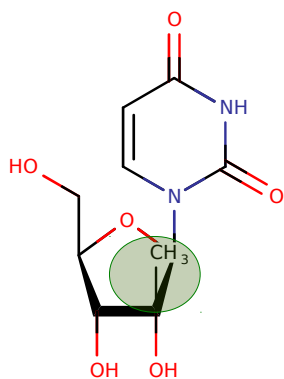


- Первый (**1985**) противовирусный препарат **широкого спектра действия**
- Гепатит С, грипп, респираторно-синцитиальная инфекция
- Off-label — геморрагические лихорадки, например, Ласса
- Один из наиболее широко исследованных препаратов
- Основная мишень — инозин-5'-монофосфатдегидрогеназа (биосинтез ГТФ)
- Много других мишеней и механизмов действия (например, катастрофа ошибок в быстрых полимеразах)

2'-С-Метилнуклеозиды

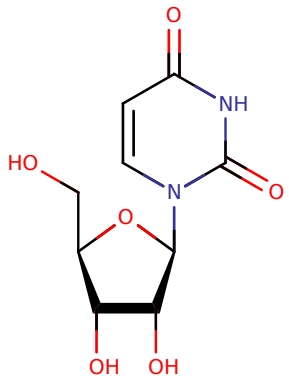


уридин

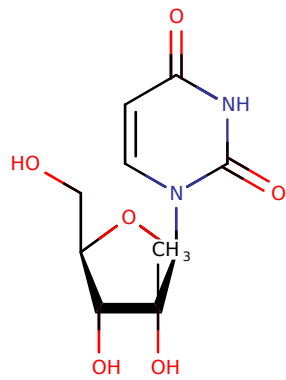


2'-С-метилуридин

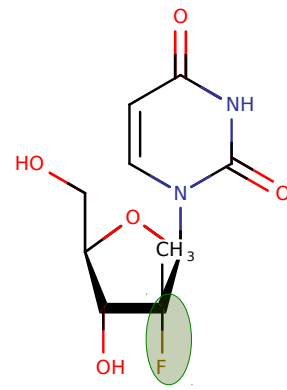
2'-С-Метилнуклеозиды



уридин

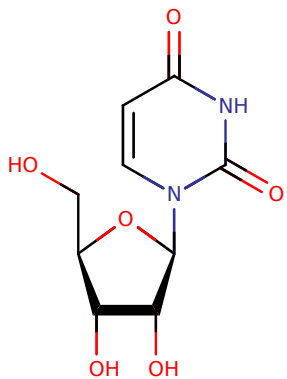


2'-С-метилуридин

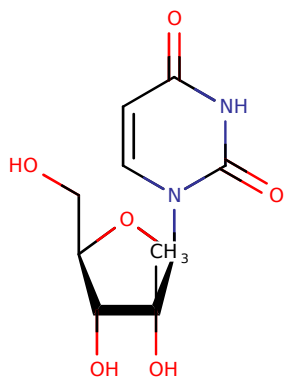


софосбувир-
нуклеозид

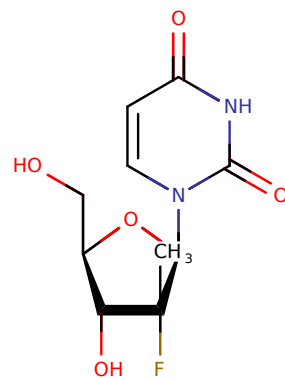
2'-С-Метилнуклеозиды



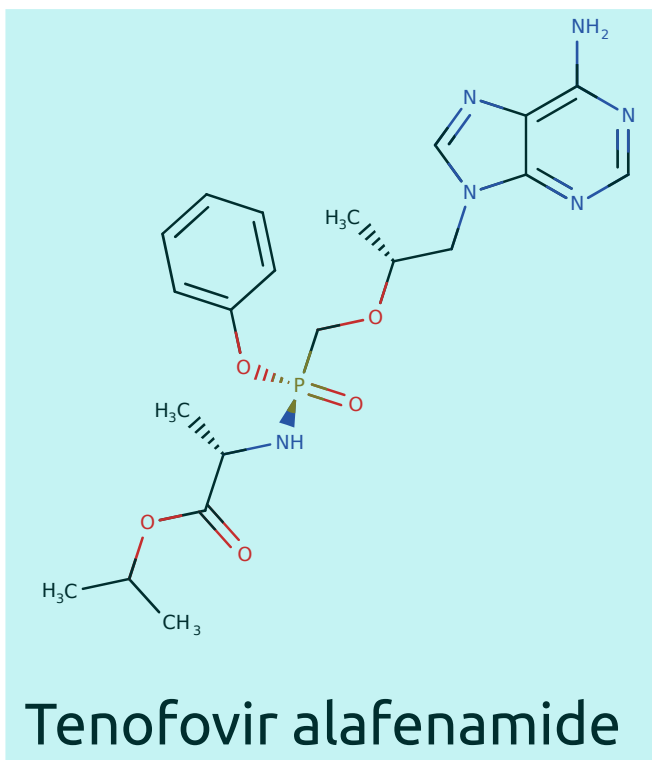
уридин



2'-С-метилуридин

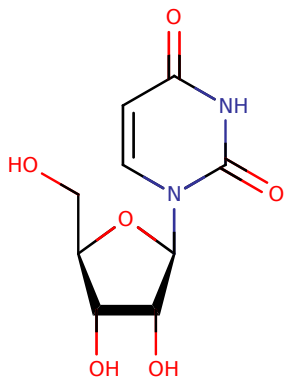


софосбувир-
нуклеозид

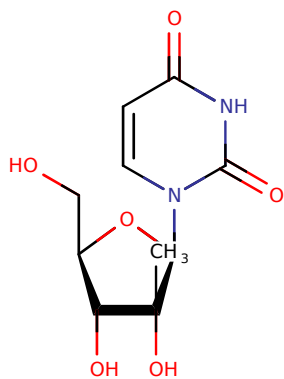


Tenofovir alafenamide

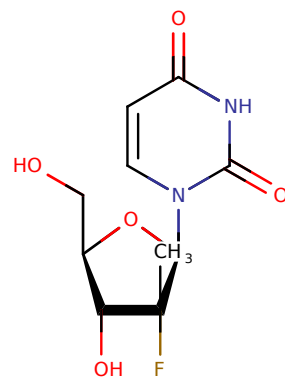
2'-С-Метилнуклеозиды



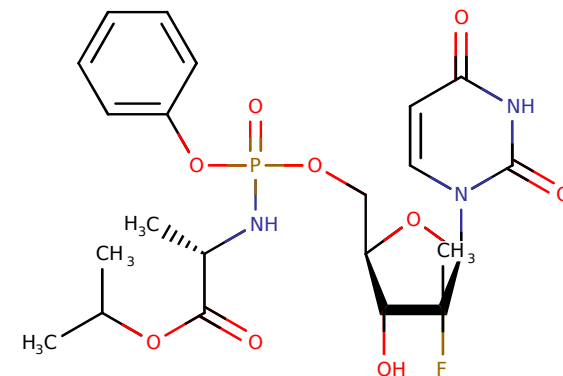
уридин



2'-С-метилуридин

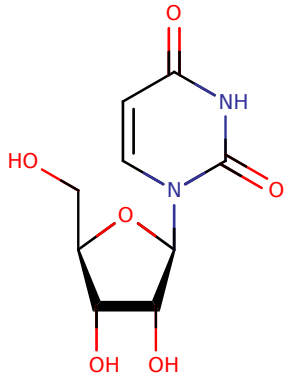


софосбувир-
нуклеозид

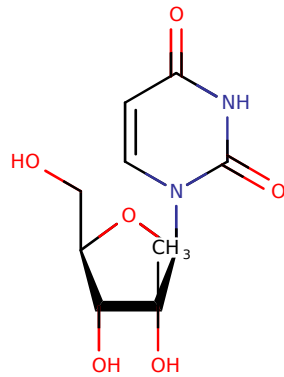


софосбувир

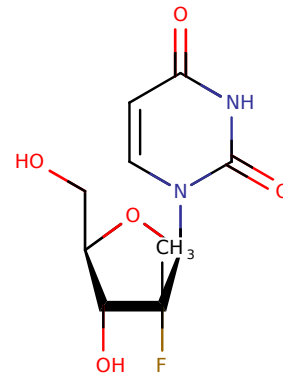
Софосбувир



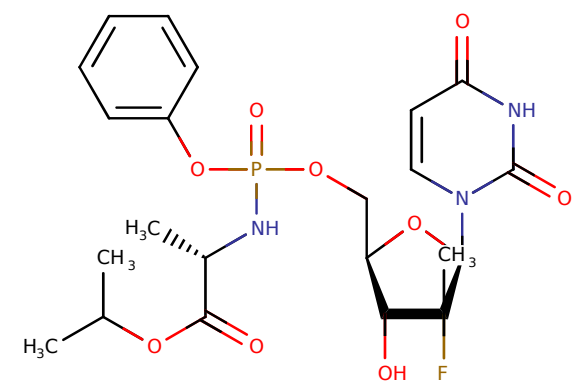
уридин



2'С-метилуридин



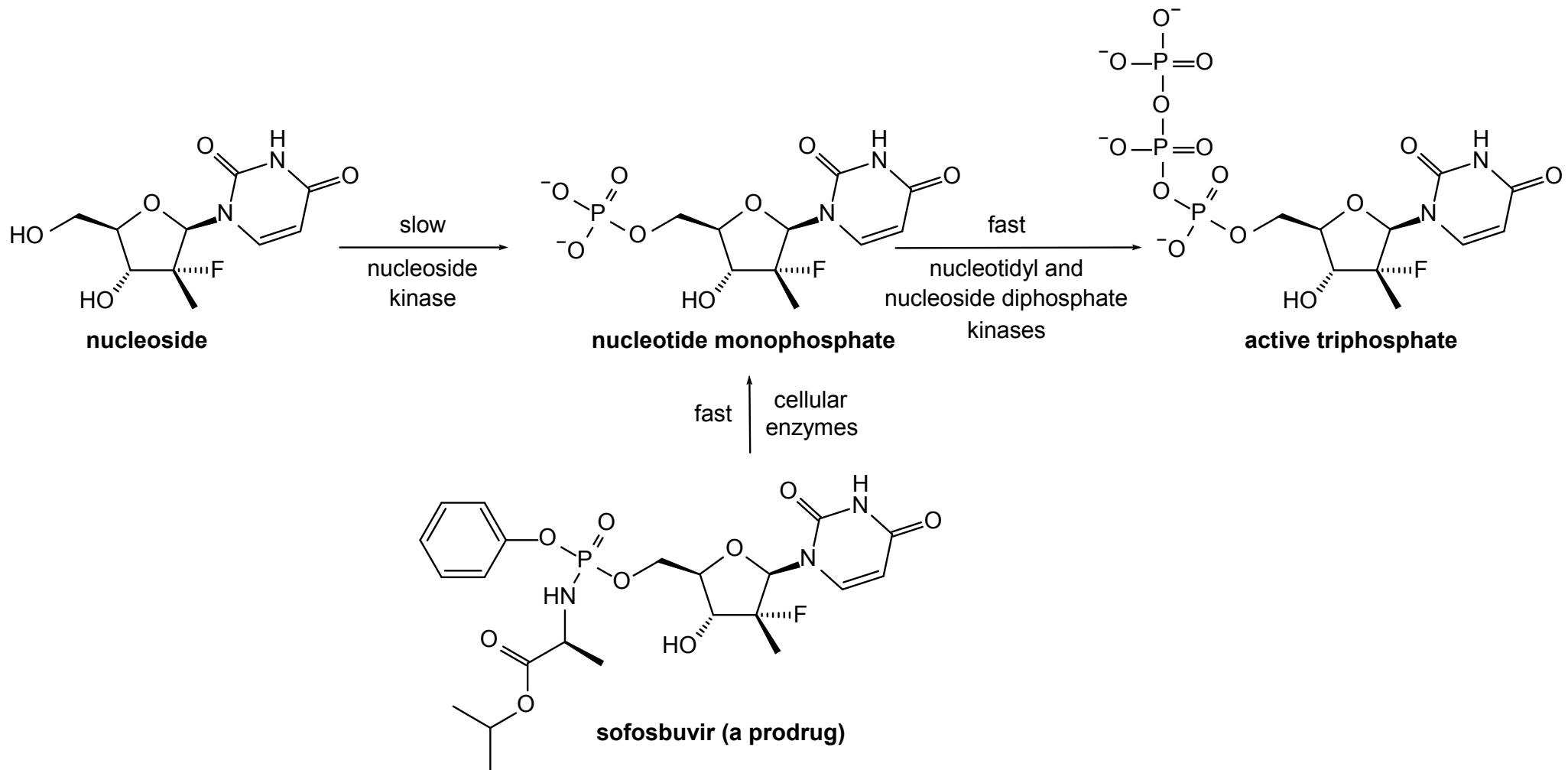
софосбувир-
нуклеозид



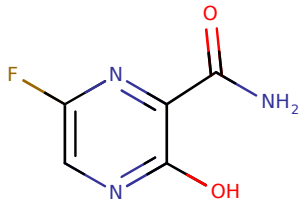
софосбувир

- **2007:** впервые синтезирован
- **Конец 2013:** допущен к применению в комбинации с рибавирином
- **2014:** допущена комбинация с ледипасвиром
- Даёт полное излечение от гепатита С
- Фосфорамидатная группа метаболизируется катепсином А, карбоксилэстеразой 1 и ферментом HINT1

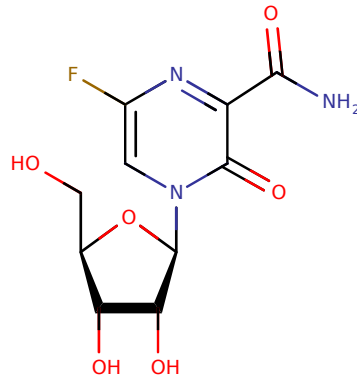
Софосбувир



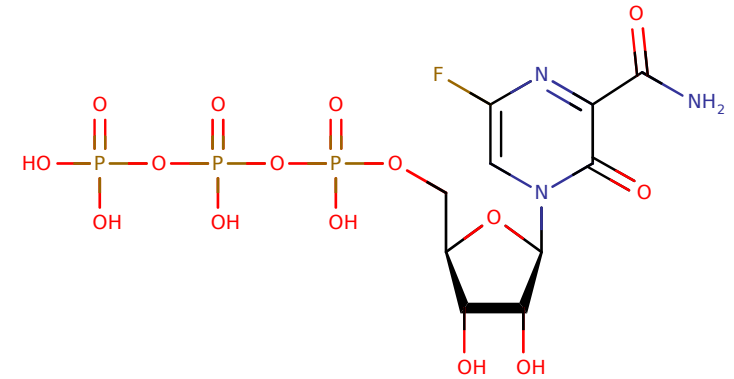
Можно ли обойтись без сахара?



фавипиравир



фавипиравир-
нуклеозид



предполагаемая
активная форма

- Допущен в Японии (2014) как противогриппозный препарат
- Широкий спектр действия в отношении РНК-вирусов
- Активно изучается