



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА НОРМАЛЬНОЇ ТА ПАТОЛОГІЧНОЇ
ФІЗІОЛОГІЇ**



**“СТРУКТУРА ВІРУСУ
ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ ТА
ЙОГО ДІЯ НА КЛІТИНИ”**



**д. біол. н., професор
Рибак
Вікторія Анатоліївна**

**Харків
01.12.2021**

Що означає Червона стрічка?



Цей символ антиСНІДівського руху створив художник Франк Мур у квітні 1991 року (він помер від СНІДу через 3 роки).

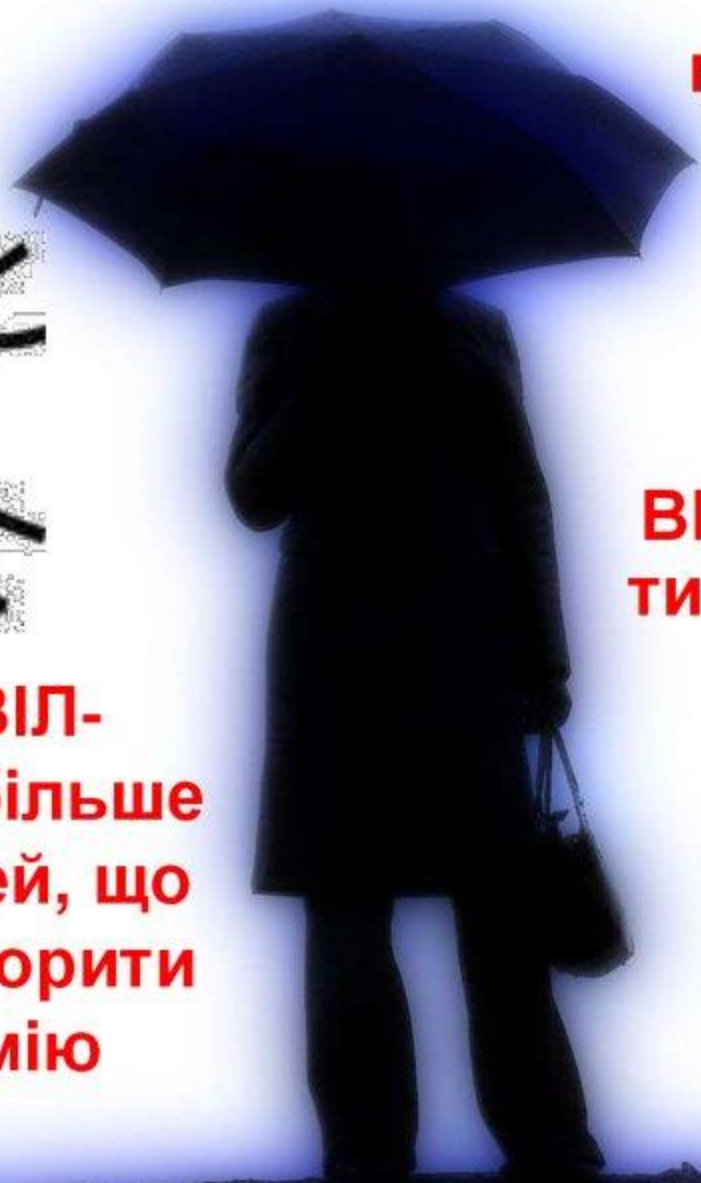
Червону стрічку носять небайдужі!

Середня тривалість життя ВІЛ-інфікованої людини становить приблизно 12 років, однак сучасні препарати збільшують цю цифру в 2-3 рази.

Статистика...



Щоденно ВІЛ-інфікованих більше на 6 000 людей, що дає змогу говорити про пандемію СНІДу.



Сьогодні число ВІЛ-інфікованих у світі перевищує 30 млн., померло від цієї хвороби - 6 млн. людей!

Щодня у світі від ВІЛ/СНІДу вмирають тис. хворих, 75% з них молоді люди до 30 років.



Україна за темпами розвитку епідемії ВІЛ-інфекції займає

2-е місце в Європі і 5-е — у світі.



Україна за
темпами росту
захворювання
наздоганяє
навіть Африку

При сьогоднішніх
темпах розвитку
захворювання в
2014 році від СНІДу
в Україні щоденно
буде померати 140
людей.

За 2007 рік у нас зареєстровано 9000 нових випадків інфікування ВІЛ.

Це майже на 1,5 тисячі більше, ніж в минулому

Чотири програми профілактики ВІЛ



1992 — в Україні прийнято першу програму профілактики ВІЛ-інфекції СНІД.

1995 - прийнята друга програма з профілактики ВІЛ-інфекції/СНІД.

1996 — створено програму ООНСНІД (UNAIDS).

1999 — в Україні прийнято третю програму з профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу.

2001 — в Україні прийнято четверту програму з профілактики ВІЛ-інфекції/СНІДу. Вперше проведено спеціальну сесію ООН з проблем СНІДу.



Трагічні наслідки хвороби



1987 — 1994 — в Україні офіційно зареєстровано 183 випадки ВІЛ-інфекції.

1995 — в Україні поширення ВІЛ-інфекції/СНІД набуло епідемічного характеру, зареєстровано 1490 випадків інфікування за рік;

1998 — прийнято Закон України «Про внесення змін до закону України «Про запобігання захворюванню на СНІД та соціальний захист населення».

СНІД ПЕРЕДАЄТЬСЯ...

статевим шляхом
при незахищеному
(без презерватива)
сексі

через спільне
використання
шприців, голок та
інших ін'єкційних
засобів

через
використання
нестерильного
інструментарі
ю для
татуювання і
пірсингу

при
використанні
чужих засобів
для гоління,
зубних щіток із
залишками крові

передача вірусу
дитині від ВІЛ-
позитивної мате
– під час
вагітності, родів
годівлі грудьми

СНІД НЕ передається...

при поцілунку / через слину

через піт або слюзу

при кашлі та чханні

через тварин або
при укусах комах

при спільному
використанні
посуду або
постільної
білизни

при спільних
заняттях спорту

у перукарні чи
косметичному салоні

при спільному
використанні
ванни та туалету

при
рукостисканні
або обіймах

у громадському
транспорті

СТАТЕВІ СТОСУНКИ

За останні два роки число людей, які заразилися ВІЛ статевим шляхом, збільшилось майже в **два** рази.



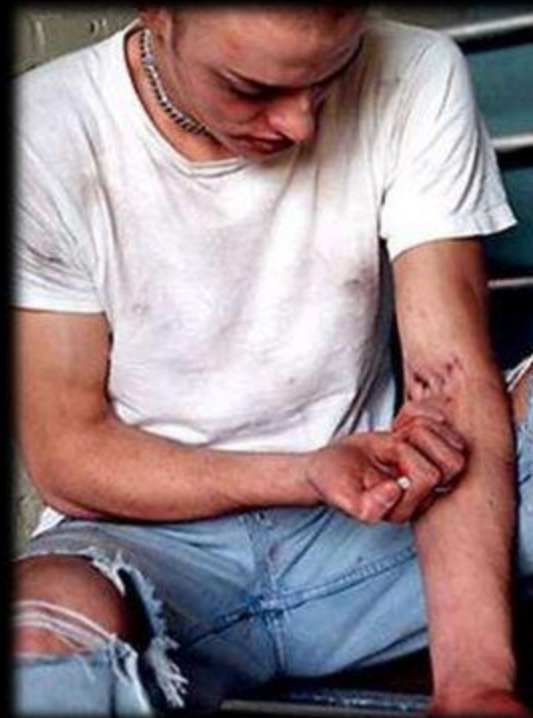
На сьогоднішній день
45% заражень
відбувається **через
незахищений секс**

НАРКОМАНІЯ

Від загальної кількості ВІЛ-інфікованих,
наркомани складають **88%**



В Україні **50**
Тисяч молодих
людей з
подвійним
діагнозом – ВІЛ-
наркоманія...



52% заражень ВІЛ
відбувається «через шприц»

ОЗНАКИ СНІДУ

- людина втрачає вагу;
- відчуває постійну втому;
- довго може триматися висока температура;
- підвищена пітливість;
- частий пронос;
- спостерігаються сухий кашель і задишка;
- легкі інфекції, наприклад, простуда протікають набагато серйозніше і тривають значно довше звичайного;
- у хворих СНІДом можуть початися пневмонія, коліт, герпес, грибкова інфекція в порожнині рота, горлі, стравоході і прямій кишці;
- хворі СНІДом більш уразливі до онкозахворювань.

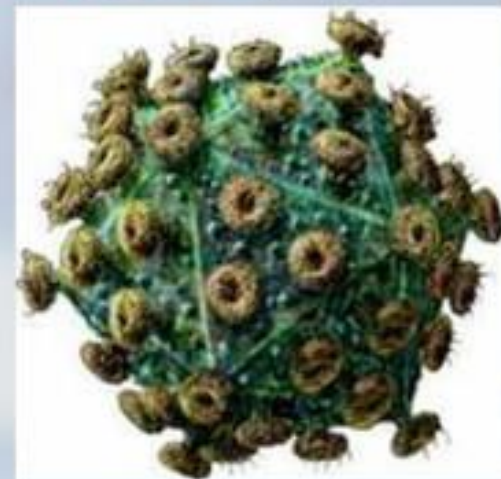
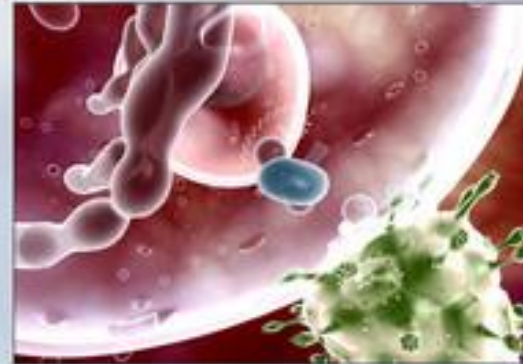


ЕТІОЛОГІЯ

Вірус імунодефіциту людини належить до родини ретровірусів. Це РНК-вмісний вірус антигенно неоднорідний, має великий ступінь мінливості. Зрілий вібрион ВІЛ – сферична частка, що складається із серцевини і оболонки.

Геном ВІЛ містить унікальний фермент – транскриптазу, за допомогою якої відбувається зчитування генетичної інформації з РНК на ДНК.

Вірус має тропізм до Т-лімфоцитів – хелперів (CD4)



ІНФІКУВАННЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Контакти з кров'ю є однією з найактуальніших проблем здоров'я у світі.

Для медичних працівників і пацієнтів закладів охорони здоров'я великою небезпекою є контакти зі збудниками, що передаються через кров.

Відомо понад 20 різних збудників, які передаються парентеральним шляхом. Найбільш небезпечними є віруси гепатитів В і С, ВІЛ. Професійний ризик зараження цими збудниками досить високий.



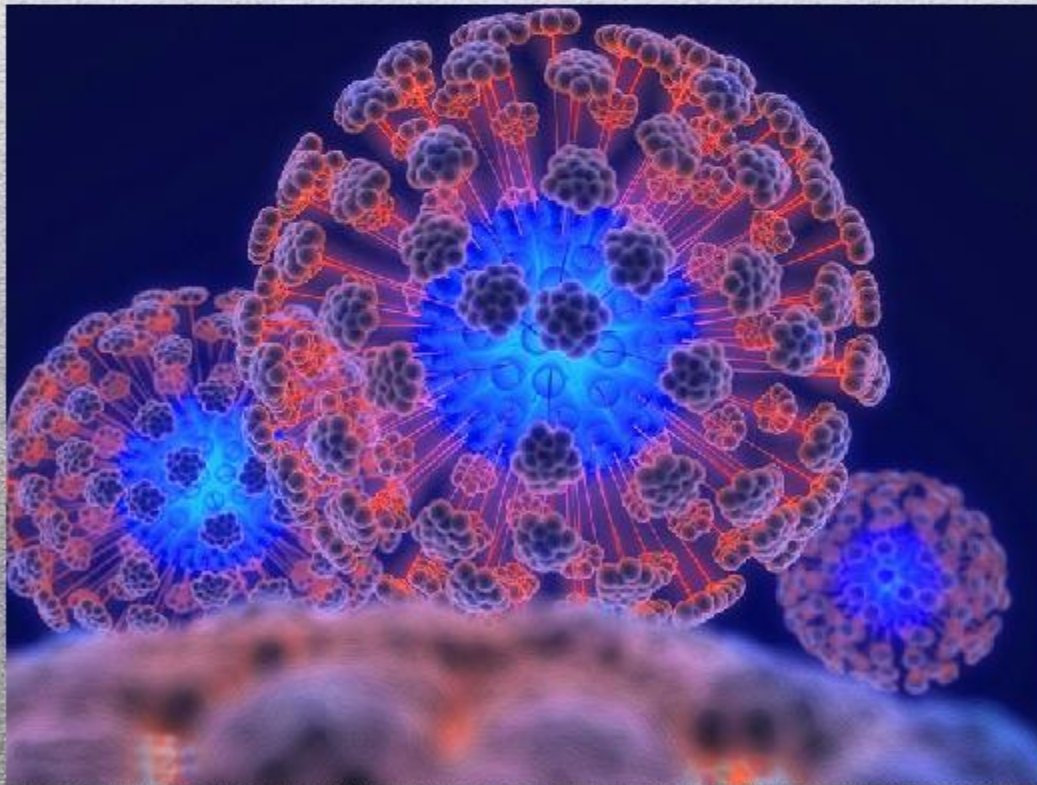


Ризик інфікування збудниками, що передаються через кров

<i>Збудник</i>	<i>Ризик передачі у разі однократного уколу голкою</i>
<i>Вірус гепатиту В</i>	<i>6 - 30%</i>
<i>Вірус гепатиту С</i>	<i>3 - 6%</i>
<i>ВІЛ</i>	<i>0 - 0,3%</i>

Кал, виділення з носа, слина, мокрота, піт, сльози, сеча та блювотні маси вважаються безпечними, якщо вони не містять видимих домішок крові.

Середня тривалість життя ВІЛ-інфікованої людини становить приблизно 12 років, однак сучасні препарати збільшують цю цифру в 2-3 рази.



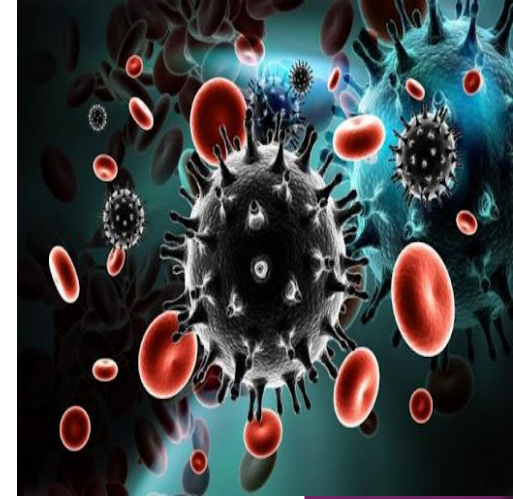
Сучасні препарати для лікування СНІДу діють всередині клітини, не дозволяючи ВІЛ розмножуватись.

Молекулярно-генетична діагностика на сьогодні активно застосовується для:

- виявлення інфекційних захворювань людини на ранній стадії без наявних зовнішніх проявів, що їх неможливо визначити звичайними методами;
- дослідження алергічних реакцій людини;
- діагностики спадкових хвороб (синдроми Дауна);
- визначення індивідуальних генетичних особливостей й ефективного персонального лікування;
- оцінювання спортивних перспектив у дітей;
- вивчення генетичного різноманіття нашого генофонду, у якому можуть бути й корисні мутації. Так, вчені відкрили навіть ген несприйнятливості до ВІЛ-інфекції. За проведеними дослідженнями, 2% населення України завдяки наявності в них двох копій цього мутантного гена не захворюють на СНІД;
- моніторингу інфекційних захворювань у домашніх тварин та контролю якості й безпеки генетично модифікованих продуктів

МОРФОЛОГІЯ ВІЛ

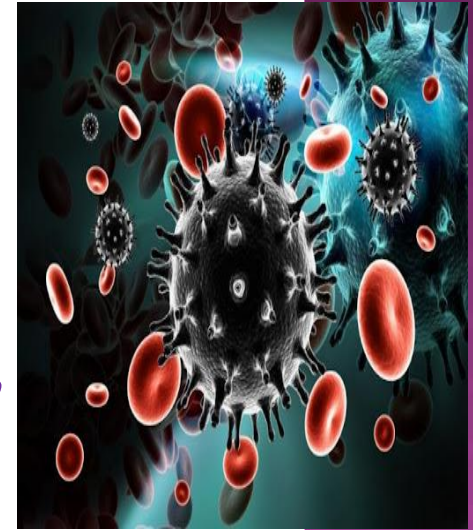
- Діаметр ВІЛ-1 становить 100 нм.
- Ліпідна мембрана вірусу містить 72 глікопротидні комплекси.
- Поверхневий глікопротеїд **gp120** виявляється у сироватці, лімфоїдній тканині ВІЛ-інфікованих.
- При відбрунькуванні ВІЛ від клітини її мембранних білків, у тому числі **HLA класів I і II**, і молекули адгезії, зокрема **ICAM-1**, вбудовується в ліпідну мембрану вірусу.
- Ці білки полегшують адгезію вірусу до клітин мішеней.
- Усередині до ліпопротеїдної оболонки прилягає **матриксний білок p17**.
- Серцевину вірусу (капсид) становить **капсидний білок p24**, який оточує білковонуклеїновий комплекс: дві молекули вірусної РНК, пов'язані з **протеїнами p7** і **зворотною транскриптазою p66**. Вірус містить всі необхідні ферменти для реплікації: **зворотну транскриптазу, інтегразу p32 і протеазу p11**.



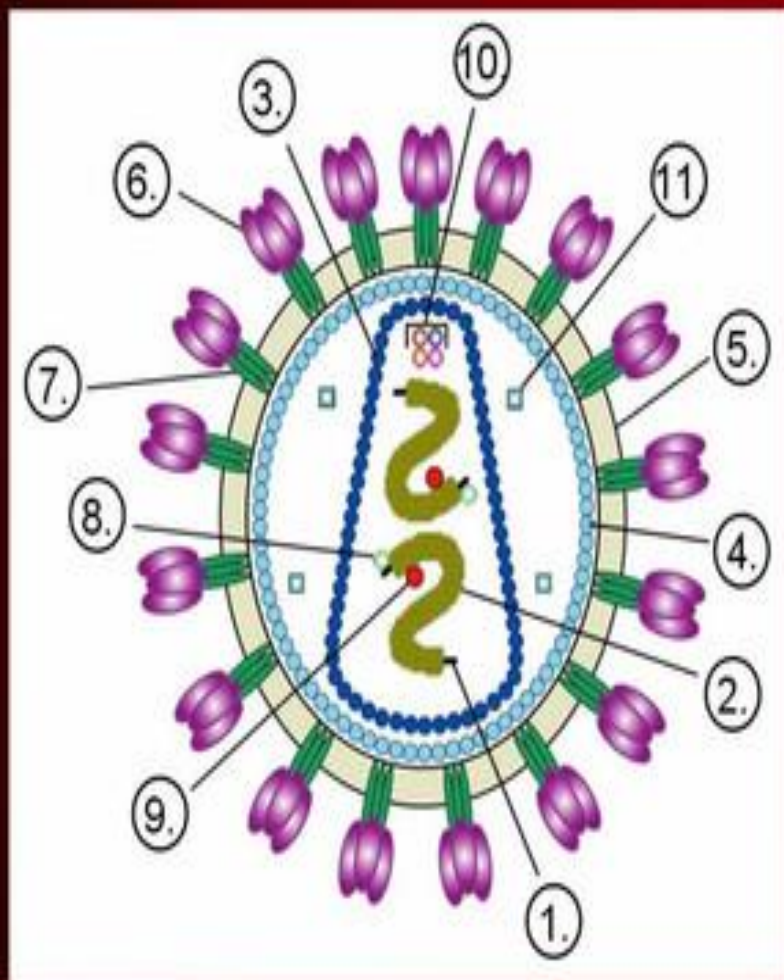
ХАРАКТЕРИСТИКА ВІЛ

У зовнішньому середовищі ВІЛ не стійкий:

- ⦿ при температурі 56 °С він інактивується за 30 хвилин,
- ⦿ при кип'ятінні - через 1 хвилину,
- ⦿ швидко гине під впливом звичайних дезинфікуючих засобів (перекису водню, спирту, речовин, що містять хлор).
- ⦿ Однак, цей вірус відносно стійкий до іонізуючої радіації, ультрафіолетового опромінення й заморожування при мінус 70 °С.



БУДОВА ВІРУСУ ВІЛ



- 1 — РНК-геном;
- 2 — нуклеокапсид;
- 3 — капсид;
- 4 — білковий матрикс;
- 5 — мембрана;
- 6 — глікопротеїн;
- 7 — трансмембранний глікопротеїн;
- 8 — інтеграза;
- 9 — зворотна транскриптаза;
- 10 — Vif (сприяє інфектуванню клітин не здатних до поділу);
- 11 — протеаза;

Антигенна структура

Внутрішні антигени:

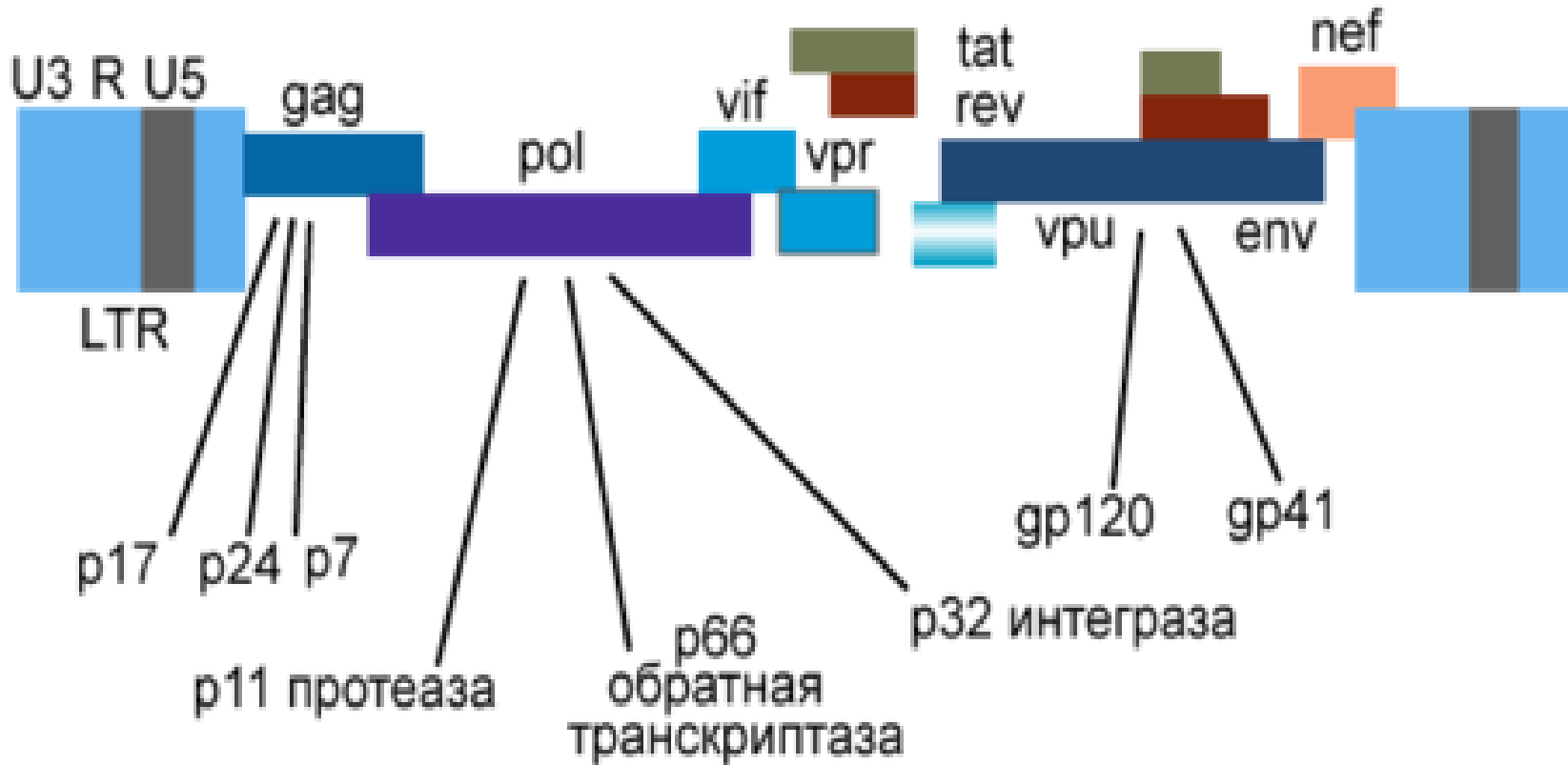
- 1. Структурні білки капсиду (типоспецифічні Аг)** : матриксний білок - р17, капсидний білок - р 24 (ВІЛ-1) або р26 (ВІЛ-2), зв'язувальні білки – р9 і р7;
- 2. Ферменти вірусу:** протеаза – р11, інтеграза – р32, зворотня транскриптаза (ревертаза) – р51

МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ВЗАЄМОВІДНОШЕННЯ ВІРУСУ З КЛІТИНОЮ-МІШЕННЮ

- Цитолітична дія вірусу
- Інтеграція вірусу з геномом клітини без значного її пошкодження
- Проліферація клітин-мішеней
- Гігантоклітинна трансформація
- Утворення тілець-включень

ГЕНОМ ВІЛ

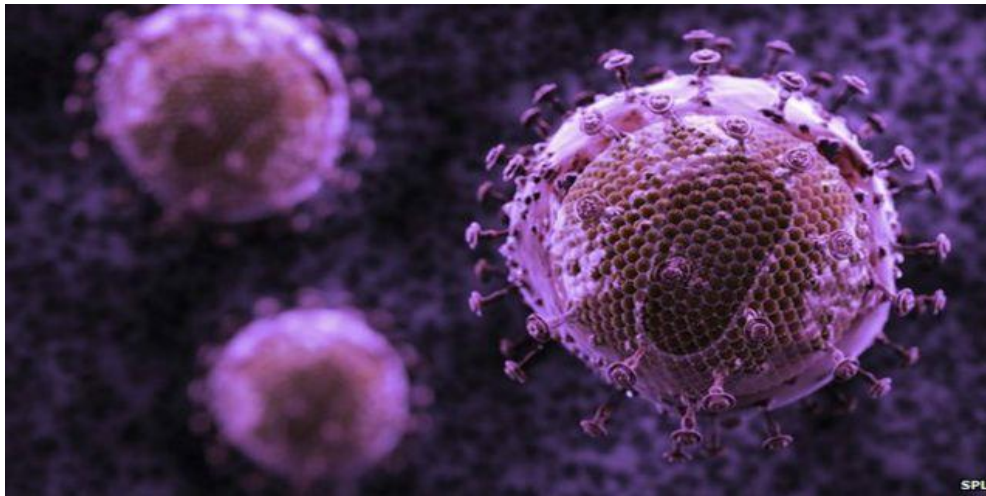
РЕПРОДУКЦІЯ БІЛЬШОСТІ ВІРУСІВ
ВИЗНАЧАЄТЬСЯ ТРЬОМА ГЕНАМИ:
GAG, POL, ENV



НАЗВА ГЕНІВ ПОХОДИТЬ ВІД НАЗВИ
КОДОВАНИХ НИМИ БІЛКІВ:

GAG “GROUP ANTIGEN” (КАПСИДНИЙ БІЛК”,
POL “POLYMERASE” (ПОЛІМЕРАЗА),
ENV “ENVELOP” (БІЛКИ ЗОВНІШНЬОЇ
ОБОЛОНКИ)

⦿ Класична схема генома ретровірусів
записується як **5′LTR-gag-pol-env-LTR 3′**.



ГЕНИ КОДОВАНИХ БІЛКІВ І ЇХ ФУНКЦІЇ

- **Rev** - забезпечує транспорт несплайсових вірусних і-РНК з ядра, сприяє трансляції вірусних білків.
- **Nef** - збільшує вірусну інфективність, сприяючи активації Т-імфоцитів, а також пригнічує синтез рецептора 1 класу головного комплексу гістосумісності.
- **Vif** - необхідний для процесу дозрівання віріонів, супресує ефект інгібіторних білків клітини.
- **Vpr** - забезпечує ядерну локалізацію вірусного генома, затримує у G2 фазі клітинного циклу.
- **Vpr** - забезпечує процес брунькування віріонів з клітини, запобігаючи зв'язуванню знову синтезованих молекул **gp120** з **молекули CD4**, локалізованими в ЕПР клітини.
- **Gag** - групоспецифічні антигени: **p24, p7, p9, p17**.
- **Pol** - ревертаза, інтеграза, протеаза.
- **Env** - типоспецифічні антигени **gp160, Gp120, gp41**.

ГЕНИ КОДОВАНИХ БІЛКІВ І ЇХ ФУНКЦІЇ

- Обидва кінці геному містять довгі кінцеві **повтори LTR**, які забезпечують інтеграцію в клітинний геном і не кодують вірусних білків.
- Гени **gag** і **env** кодують білки капсида і зовнішньої оболонки.
- Ген **pol** обернену транскриптазу й інші ферменти.

ГЕНОМ ВІЛ У СКЛАДІ СВОЇХ **9000 ПАР НУКЛЕОТИДІВ**
МІСТИТЬ ІНШІ **ГЕНИ**:

- **vif, vpr, vpr**, а **tat, rev** і **nef** - синтезуються в ранній фазі реплікації ВІЛ.
- Регуляторні білки **Tat, Rev** накопичуються в ядрі і зв'язуються з певними ділянками вірусної РНК: перший - з трансактивуючим регуляторним елементом (**TAR**), другий - з **Rev-чутливим** регуляторним елементом (**RRE**) в ділянці гена **env**.
- Білок **Tat** потребує клітинного кофактора **циклінів T1**.

ГЕНИ КОДОВАНИХ БІЛКІВ І ЇХ ФУНКЦІЇ

- Білки **Tat** і **Rev** стимулюють транскрипцію **провірусної ДНК у РНК**, елонгації РНК і транспорт РНК із ядра в цитоплазму і необхідні для трансляції.
- Білок **Rev** забезпечує також транспорт компонентів вірусу з ядра і переключення синтезу регуляторних білків на синтез структурних.
- **Білок Nef** виконує декілька функцій - пригнічує експресію молекул **CD4** і **HLA** класів I і II на поверхні інфікованих клітин і тим самим дозволяє вірусу вислизати від атаки цитотоксичних Т-лімфоцитів **CD8** і від розпізнавання лімфоцитами **CD4**.

ГЕНИ КОДОВАНИХ БІЛКІВ І ЇХ ФУНКЦІЇ

- Білок **Nef** може пригнічувати активацію Т-лімфоцитів, зв'язуючись з різними білками компонентами систем внутрішньоклітинної передачі сигналу. В інфікованих вірусом імунодефіциту мавп макак резус активна реплікація вірусу і прогресування хвороби можливі тільки при інфікованому гені **Nef**.
- Делеції гена **Nef** були пов'язані з тривалим непрогресуючим перебігом інфекції. Однак, у частини з них, з часом з'явилися ознаки прогресування інфекції, у тому числі, зниження Т-лімфоцитів **CD4**.
- Таким чином, хоча делеції гена **Nef** можуть уповільнювати реплікацію вірусу, гарантією від розвитку СНІДу вони не служать.
- Білок **vpr** необхідний для реплікації вірусу в непроліферуючих клітинах, у тому числі, макрофагах. Цей білок, поряд з іншими клітинними і вірусними промоторами активує довгі кінцеві повтори геному ВІЛ.

ГЕНИ КОДОВАНИХ БІЛКІВ І ЇХ ФУНКЦІЇ

- ◎ **Білок vpr** відіграє важливу роль у перенесенні провірусу в ядро і викликає затримки проліферації клітин у період G2.
- ◎ **Білок Vpr** важливий для відбрункування вірусу з клітини: мутації гена **Vpr** призводять до накопичення вірусних часточок у внутрішній поверхні клітинної мембрани. Цей білок бере участь в руйнуванні комплексів **CD4-gp 160** в ЕПР, дозволяючи тим самим gp включатися у формування нових віріонів.
- ◎ **Білок Vif** - підтримка реплікації вірусу.
- ◎ Штами, позбавлені цього білка, не реплікуються в лімфоцитах **CD4**, деяких лініях Т-лімфоцитів і макрофагах.
- ◎ Ці штами здатні проникати клітини-мішені і починати зворотну транскрипцію, однак, синтез провірусної ДНК залишається незавершеним.

ГЕНИ КОДОВАНИХ БІЛКІВ І ЇХ ФУНКЦІЇ

- ⊙ **In vitro** злиття “доступних” і “недоступних” клітин призводить до “недосяжного” фенотипу; це означає - реплікація ВІЛ залежить від наявності або відсутності клітинного інгібітора.
- ⊙ **АРОВЕС3G** (від англ. “*F*polipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3G”) фермент каталітичний пептид, коригуючий мРНК апопротеїну В, типу 3G”) належить до сімейства внутрішньоклітинних ферментів, дезамінується цитозин в урацил у кладі мРНК або ДНК.
- ⊙ Утворюються комплекс з **АРОВЕС3G**, **Vif** блокує інгібіторну активність **АРОВЕС3G** (і є специфічною для ВІЛ).

ГЕНИ КОДОВАНИХ БІЛКІВ І ЇХ ФУНКЦІЇ

- ⦿ Антитіла виробляються на всі білки продукти генів **env**, **gag**, **pol**, але найбільш значиму імунну відповідь викликає групоспецифічний антиген **p24** і поверхневі глікопротеїни **p160**, **gp120**, **gp41**.
- ⦿ Продуктом гена **env** є білок-попередник **p55**.
- ⦿ Білок **p24** є продуктом гена **gag**. Він формується після розщеплення вірусною протеазою білка-попередника **gp160**, який після трансляції розщеплюється вірусною протеазою на **gp120** та **gp41** (окрім антигенної специфічності, забезпечує злиття вірусної оболонки з клітинною мембраною).

ГЕНИ КОДОВАНИХ БІЛКІВ І ЇХ ФУНКЦІЇ

- Він складається карбокситермінальної ділянки злиття, яка забезпечує проникнення вірусу в середину клітиную.
- Поверхневий **gp120** містить звязуючі домени, відповідальні за прикріплення вірусу до рецептора **CD4** і корецептор.
- Він визначає макрофагальний і лімфоцитарний тропізм вірусу і несе головну антигенну детермінанту, на яку виробляються нейтралізуючі антитіла.
- Ділянка **Env**, що кодує **gp120** , володіє підвищеною мутабельністю;
- **Gp120** має 5 варіабельних регіонів (V), які дивергентні серед ізолятів, включаючи петлю V3, на якій розташована головна антигенна детермінанта.
- Тому, **імуногенний епітоп володіє високою гіперваріабельністю, і в кожному циклі реплікації формується нові квазіваріанти вірусу, які “вислизають” від нейтралізуючої дії антитіл.**

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!

