

... НОВЫЕ ГИПОТЕЗЫ

УДК 616-092:612.017.1-064

ВЕРСИЯ РАЗРУШЕНИЯ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (HIV) (Общие принципы)

М. Мацаберидзе

Грузинский Технический Университет,
г. Тбилиси

Введение

СПИД - одна из важнейших и трагических проблем, возникших перед всем человечеством в конце XX века. До сих пор не были известны даже теоретические подходы к решению этой задачи.

СПИД является не только медицинской, моральной, юридической, но и тяжелой экономической задачей. Содержание и лечение больных и инфицированных, разработка и производства диагностических и лечебных препаратов, проведение фундаментальных научных исследований уже сейчас стоят миллиарды долларов. По оценке ученых [1], при неблагоприятном развитии эпидемии СПИДа во всем мире затраты на СПИД в начале XXI века могут превысить военные бюджеты ведущих стран. Возникла острейшая проблема защиты прав больных, инфицированных СПИДом, их детей, близких.

СПИД волнует не только врачей и работников здравоохранения, но и ученых других специальностей, государственных деятелей и экономистов, юристов и социологов.

Все проблемы, связанные с “необычной изменчивостью” вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), и отсутствие эффективных лечебных средств против ВИЧ, на наш взгляд, находятся в прямой зависимости с отсутствием (до сегодняшнего дня) объективной и научно доказанной пространственной модели вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-HIV).

Мы предлагаем новую модель ВИЧ, (лат. HIV) и идеологию технологии лекарственных препаратов против вируса иммунодефицита человека.

Собственные исследования

Вирус иммунодефицита человека (HIV) – ретровирус. Пронизывающие оболочку вирусные отростки состоят из пяти и шести индивидуальных молекул вирусного белка - гликопро-

теида (gp 120) [1]. Такое явление в вирусологии называется пентамерно-гексамерной кластеризацией [2].

Вирусные гликопротеиды (gp 41) пронизывают оболочку вируса и образуют под ней центры симметрии внутривирусной сети – своеобразного “скелета”, который сохраняет форму вируса и поддерживает в определенном положении вирусную сердцевину.

Некоторые данные, вируса (HIV) перечисленные выше цитированы для утверждения и выдвижения известного постулата о разрушении вируса всеми факторами, разрушающими вирусскелет [1, 2].

Большинство вирусов с замкнутым чехлом (в том числе и HIV) обладают икосаэдрической симметрией. Это самая эффективная симметрия для конструирования замкнутого чехла из отдельных субъединиц (единая, уложенная определенным образом полипептидная цепь - белок).

На поверхности любой структуры с икосаэдрической симметрией имеется 60 идентичных элементов, связанных друг с другом осями симметрии 2-го, 3-го и 5-го порядков.

Замкнутые капсиды (в том числе и HIV) с симметрией более высокого порядка, чем икосаэдрическая существовать не могут [2].

Вирусскелет HIV – замкнутый сфероид, построенный из пентамеров и гексамеров, что обуславливает и пентамерно-гексамерную кластеризацию, наблюдаемую в случае вируса иммунодефицита человека.

Выпуклости, или пяти, и шестиэлементные вирусные отростки, которые видны в электронном микроскопе при негативном контрастировании, имеют смысл в плане научного обобщения только в том случае, если эти структуры соответствуют химически значимым элементам. Вирус иммунодефицита человека относится именно, к такому случаю [2] (см. Рис. 1 - вирусные отростки gp 120).

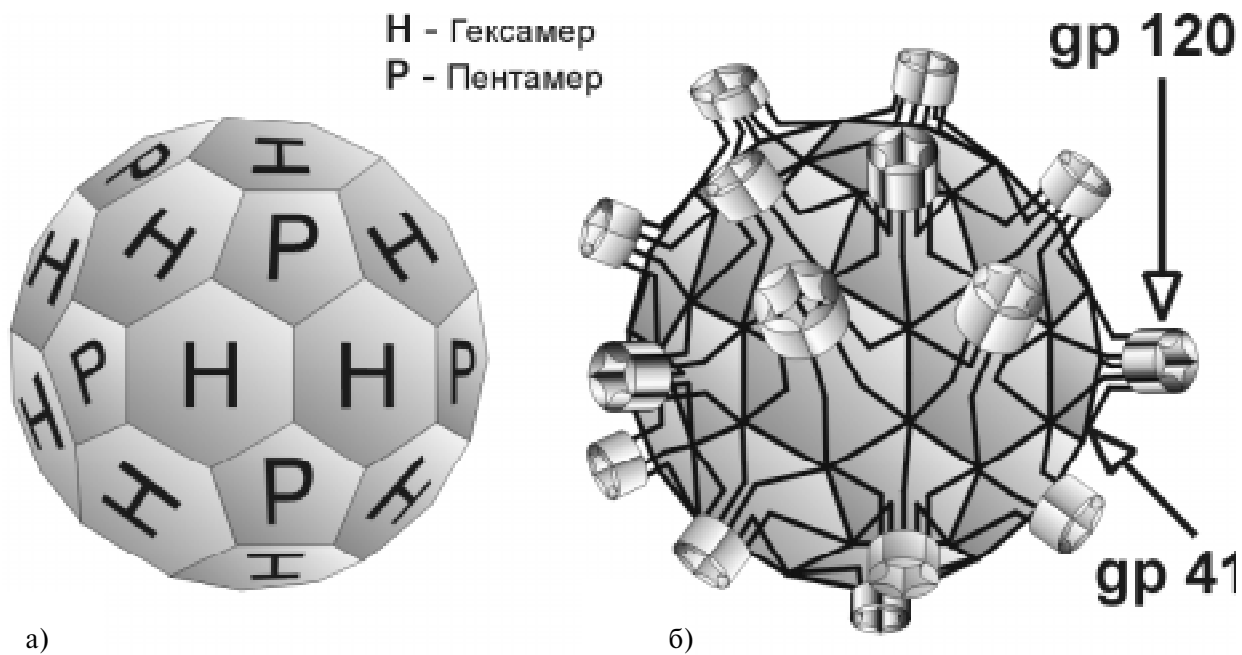


Рисунок 1 – Виброскелет HIV, наблюдаемый под электронным микроскопом
 а) виброскелет HIV – замкнутый сфероид;
 б) виброскелет HIV с пяти- и шестиэлементными вирусными отростками (gp 120) - следствие пентамерно-гексамерной кластеризации (оболочка вируса опущена).

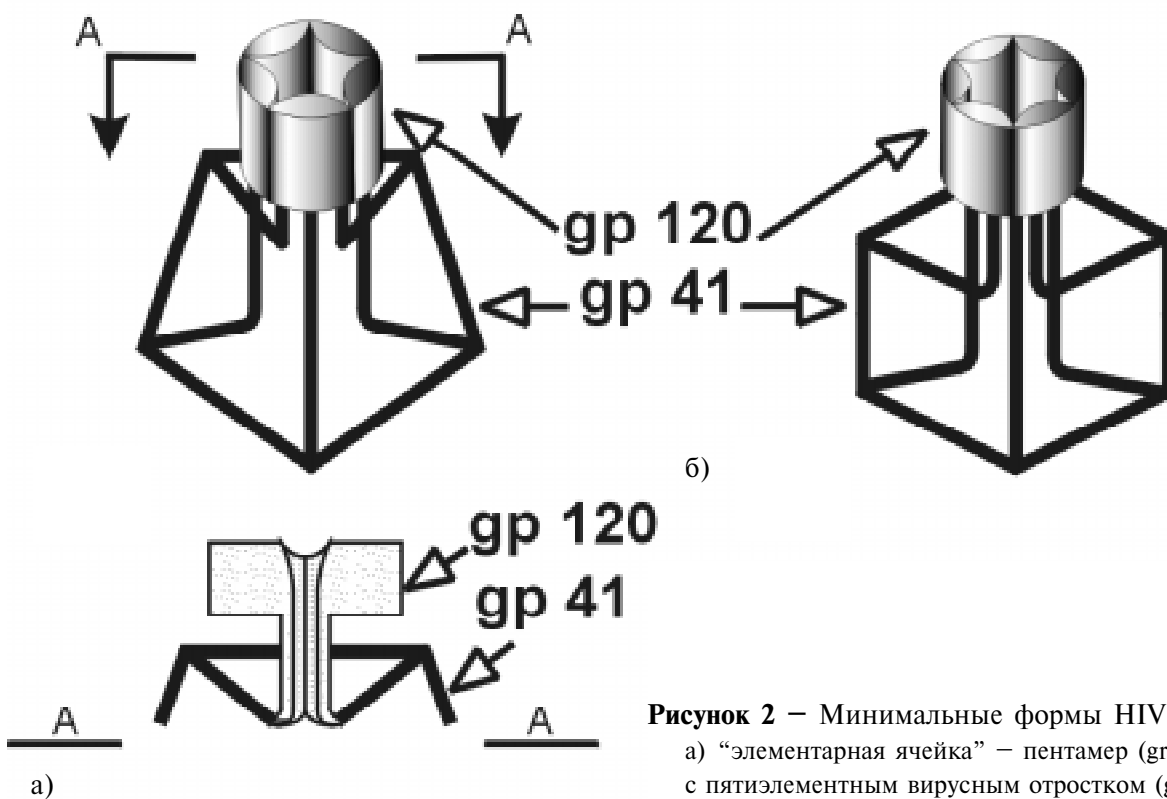


Рисунок 2 – Минимальные формы HIV
 а) “элементарная ячейка” – пентамер (gp 41) с пятиэлементным вирусным отростком (gp 120) – следствие пентамерной кластеризации;
 б) гексамер (gp 41) с шестиэлементным вирусным отростком (gp 120) – следствие гексамерной кластеризации.

Идея Мамука Мацаберидзе
 Компьютерная графика Резо Каишаури

С другой стороны, в XVIII веке швейцарский математик Л.Эйлер расчетным путем доказал, что любой замкнутый сфероид (в случае HIV – вироскелет) должен иметь точно двенадцать пятиугольников (в случае HIV – пентамеры), а число шестиугольников (в случае HIV – гексамеры) может варьировать в широких пределах. Один этот факт может объяснить необычную изменчивость вируса HIV [3, 4].

В таких замкнутых сфероидах (в том числе и HIV), два пентамера расположены таким образом, что у них нет общего ребра, так как пентамеры с общим ребром крайне неустойчивы. Установлено, что четко разделенные пентамеры на поверхности замкнутого сфероида занимают стереохимически самые напряженные места.

Интересно отметить, что в начале века были описаны радиолярии - группа простейших, имеющих кремниевый скелет [5], которые по своим структурным мотивам замкнутого сфероида имеют много общего с вироскелетом HIV.

Исходя из известных постулатов о том, что:

I. Разрушение вироскелета приводит к разрушению самого вируса.

II. Самые уязвимые точки вироскелета – это места расположения всех двенадцати пентамеров, образуемых вирусным белком гликопротеидом (gp 41), и двенадцати вирусных отростков, состоящих из пяти индивидуальных молекул вирусного белка – гликопротеида (gp 120).

Также известно, что молекулы антисмысловых нуклеиновых кислот - РНК и ДНК, которые избирательно связываются с матричной РНК (мРНК), образующейся при транскрипции изучаемого гена, синтезируются очень простой методикой, в результате размыкается цепь молекулярных событий, ведущая от гена к белку – продукту. Именно таким способом бактерии и вирусы регулируют экспрессию некоторых генов в ходе своего жизненного цикла.

Антисмысловая [6] цепь ДНК (одноцепочечная молекула ДНК) является матрицей для синтеза РНК (мРНК), которая переносит за-

кодированную информацию о структуре белка к аппарату его синтеза. Последовательность оснований, комплементарная мРНК, будет связываться с ней, тем самым препятствуя образованию определенного белка.

Выводы

Учитывая сказанное, можно сформулировать стратегию разрушения вируса иммунодефицита человека (HIV) следующим образом: для вироскелета HIV можно выбрать “элементарную ячейку” – структурный составной элемент вироскелета, местоположение и количество которого в отношении вироскелета всегда остаются постоянными) исключение из этого правила – “минимальные формы” HIV в виде пентамера, о чем будет сказано ниже) (рис. 2).

Вироскелет имеет двенадцать таких пентамеров с вирусными отростками – последствием пентамерной кластеризации.

Разрушение с помощью антисмысловых молекул одного или несколько таких ячеек (идеальный случай – всех двенадцати ячеек) приведет к разрушению вироскелета и, вследствие этого, – самого вируса.

На первом этапе действия антисмысловых молекул приостанавливается процесс зарождения нового поколения вируса, а на втором – идет процесс разрушения зрелых индивидуумов HIV.

Помимо обычных вирусов, в популяции наблюдаются необычные формы, которые от первых HIV отличаются размером (в 2-3 раза меньше обычного вируса). Эти маленькие частицы содержат основные компоненты обычного вируса, за исключением полного вирусного генома. Они появляются тогда, когда вирус размножается в неблагоприятных условиях, в частности при смешанной инфекции. Есть предположение, что они могут подавлять размножение HIV.

На наш взгляд, наличие таких малых форм с существенными дефектами обусловлено действием таких же механизмов, какими являются механизмы действия антисмысловых молекул.

Pb., 1783.

4. Erwestrum G. Verzeichnis der Schriften Leonard Eulers, Lfg 1-2, Lpz., 1910-13 (Jahresbericht der Deutscher Mathematiker - Vereinigung. Engzugsband 4, Lfg 1-2).

5. D'arcy Thompson. On Growth and Form; 1917.

6. Harold M.Weintraub. Antisense RNA and DNA, Scientific American, January -№ 1, vol.262, 1990.

ЛИТЕРАТУРА

1. ABC of AIDS / Edited by Michael W.Adler MD FRCP Professor of Genitourinary Medicine, Meddlesex Hospital and Medical Journal, 1988.

2. Fundamental Virology. Chief Editors: BERNARD N.FIELDS, M.P. and DAVID M.KNIPE, Ph.D. by Raven Press Book, Ltdю - 1986.

3. Fuss N. Eloge de monsieur Leonard Euler, St.