مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هفتم، شماره هفت، مهر ۱۳۹۸
تاریخ دریافت:۱۳۹۷/۱۲/۰۱
تاریخ پذیرش:۱۳۹۸/۰۵/۱۹

عوامل جدید ضد آنفلوانزا: هدف قرار دادن مکانیسم‌های ورود ویروس و رونویسی از ژنوم

شهلا شاهسوندی*[۱]، نیکدخت ابراهیمی[۲]

مقاله مروری

مقدمه: پدیدار شدن ویروس آنفلوانزا H1N1 بازآرایی شده در سال ۲۰۰۹ و انتشار گسترده آن علی‌رغم به‌کارگیری برنامه‌های طولانی‌مدت واکسیناسیون و داروهای ضد ویروس، بیانگر وجود محدودیت در راهبرد کنترلی علیه این عفونت است. هنگام بروز پاندمی، تولید واکسن مناسب علیه بیماری آنفلوآنزا به علت بازآرایی ژنتیکی ویروس دشوار است و هم زمانی گردش واریته های مقاوم به دارو، نیاز به طراحی داروهای اثربخش و وسیع‌الطیف جدید را برجسته می‌کند. در حال حاضر تحقیقات بر روی بازدارنده‌های اتصال و ورود ویروس، و بیشترین توجه به سوی بازدارنده‌های همانندسازی و رونویسی از ژنوم ویروس متمرکز شده است به گونه‌ای که فشار انتخابی ناشی از استفاده از داروهای ضد ویروس در تمامی سویه‌ها پوشش داده شود. در این جستار عوامل ضد ویروسی جدید که فرایندهای اتصال غشایی ویروس-سلول، و رونویسی از ژنوم ویروس آنفلوانزا را هدف قرار می‌دهند بررسی شده است.

واژه‌های کلیدی: ویروس آنفلوانزا، مقاومت دارویی، RNA پلی‌مراز

ارجاع: شاهسوندی شهلا ، ابراهیمی نیکدخت. **عوامل جدید ضد آنفلوانزا: هدف قرار دادن مکانیسم های ورود ویروس و رونویسی از ژنوم.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۸؛ ۲۷ (۱): ۳۴-۱۷۲۴.

۱-دانشیار، ژنتیک مولکولی، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران
۲- دانشجوی دکترای داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۲۲۶۱۱۴۶۸، پست الکترونیکی: s.shahsavandi@rvsri.ac.ir، صندوق پستی :۳۱۹۷۵۱۴۸

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]

مقدمه

بیماری آنفلوانزا در سال ۱۹۱۸ شیوع پیدا کرد و با بیش از پنجاه میلیون مورد مرگ اعلام شده، تلفات گسترده‌ای را سبب شد. این بیماری تنفسی واگیردار انسان، پرندگان و پستانداران توسط ویروس‌های خانواده ارتومیکسوویریده ایجاد می‌شود که براساس تفاوت آنتی‌ژنی در پروتئین‌های داخلی نوکلئوپروتئین (NP) و ماتریکس (M) خود به هفت جنس و تیپ طبقه‌بندی می‌شوند. ویروس‌های تیپ A دارای بیشترین بیماری‌زایی در بین دیگر تیپ‌های ویروس هستند و نخستین بار در سال ۱۹۳۳ از انسان جدا شدند (۱). در بیش‌تر سویه‌های ویروس آنفلوانزا هشت قطعه ژنومی چهارده پروتئین را رمزدهی می‌کنند. پوشش ویروس حاوی دو گلیکوپروتئین سطحی به نام‌های هماگلوتینین (HA) و نورآمینیداز (NA) است. بخش مرکزی حاوی ژنوم RNA تک رشته‌ای و دیگر پروتئین‌های ویروسی شامل نوکلئوپروتئین NP، چهار پروتئین داخلی با عملکرد پلی‌مرازی PB1، PB1-F2، PB2 و PA، دو پروتئین ماتریکس M1 و M2، دو پروتئین غیرساختمانی NS1 و NS2 است که RNA را در بر گرفته و از آن محافظت می‌کنند. هر قطعه از ژنوم ویروس آنفلوانزا یک واحد رونویسی جداگانه است. این امر احتمال بروز خطا در همانندسازی RNA و تغییر در سرهم شدن و بسته‌بندی ویریون را بسیار زیاد می‌کند. به دلیل نبود آنزیم‌های رونویسی RNA، RNA پلی‌مرازی که ژنوم ویروسی را نسخه‌برداری می‌کند، به‌طور تقریبی در هر ده هزار نوکلئوتید از طول RNA ویروس آنفلوانزا یک خطا ایجاد می‌کند. اگر به‌هنگام تکثیر ویروس‌های آنفلوانزا اختلالاتی در ترکیب ژنوم آن‌ها ایجاد شود این ویروس‌ها توانایی تصحیح اشتباه را نداشته و نمی‌توانند خطاهای ایجاد شده را مرمت کنند. این عمل سبب ایجاد جهش آنتی‌ژنی و روند تغییر کند در آنتی‌ژن‌های سطحی ویروس می‌شود (۲).

ویروس‌های آنفلوانزا تیپ A با جهش‌های نقطه‌ای یا تغییر جزیی (دریفت آنتی‌ژنی) به‌ویژه در گلیکوپروتئین‌های HA و NA ویروس یا به‌طور موثر با تغییر گسترده (شیفت آنتی‌ژنی) تغییر می‌کنند. تغییر در مکان‌های آنتی‌ژنی پروتئین‌های سطحی به‌ویژه HA که مهم‌ترین آنتی‌ژن سطحی ویروس است سبب پیدایش سویه جدید و نیز بی‌اثر شدن آنتی‌بادی‌های ایجادشده علیه سویه‌های پیشین می‌شود. بدین ترتیب سویه جدید از نظر ایمونولوژی با گونه‌های در گردش قبلی متفاوت بوده و سبب میزان درگیری بالایی در جمعیت فاقد ایمنی می‌شود (۳). هنگامی‌که بیش از یک نوع ویروس آنفلوانزا یک سلول منفرد را آلوده کند ممکن است تبادل RNAها رخ دهد. بازآرایی بین دو ویروس آنفلوانزای متفاوت از نظر ژنوتیپ که یک سلول واحد را آلوده می‌کنند، ممکن است به تولید یک سویه و یا زیر تیپ جدید منجر شود که با ویروس‌های والد خود از نظر ژنتیکی تفاوت دارند. انتقال فرد به فرد سویه جدید که از نظر آنتی‌ژنی با تحت تیپ‌های درگردش انسان متفاوت است سبب رخداد مرگ و میر بالا در جمعیت انسانی خواهد شد. در طول قرن گذشته، چهار شیفت آنتی‌ژنی در ویروس‌های آنفلوانزای انسانی رخ داده است: پاندمی سال ۱۹۱۸ (آنفلوانزای اسپانیایی)، سال ۱۹۵۷ (آنفلوانزای آسیایی)، سال ۱۹۶۸ (آنفلوانزای هنگ‌کنگی)، و سال ۱۹۷۷ (آنفلوانزای روسی) (۴).

ویروس H1N1 سال ۲۰۰۹ نیز در اثر نوترکیبی بین ویروس‌های انسان، خوک، و پرنده حاصل شده است. در این ویروس قطعات PB2 و PA منشا پرنده، قطعه PB1 منشا انسانی و دیگر قطعات منشا خوکی دارند (۵،۶). واکسیناسیون، پیشگیری دارویی با داروهای ضد ویروس، و محافظت فردی غیردارویی ابزارهای برخورد با عفونت آنفلوانزا هستند. مرکز کنترل و پیش‌گیری بیماری آمریکا (CDC) واکسیناسیون سالانه علیه آنفلوانزای فصلی را برای گروه‌های خاص توصیه می‌کند شامل افراد ۶۵ سال و بالاتر، افرادی که درمراکز خدمات بهزیستی، خانه‌های سالمندان، و یا در مراکز نگه‌داری بیماران خاص به مدت طولانی به‌سر می‌برند، کودکان بالای ۶ ماه و بزرگسالان که به نارسایی قلبی و آسم مبتلا هستند، کودکان بالای ۶ ماه و بزرگسالان که به‌طور منظم به اقدامات پزشکی نیازمند هستند یا به علت ابتلا به بیماری‌های متابولیک (مانند دیابت)، بیماری‌های مزمن کلیوی یا ضعف سیستم ایمنی در بیمارستان بستری بوده‌اند، کودکان ۶ تا ۱۸ماهه که

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]

به‌طور مداوم تحت درمان با آسپرین هستند و در صورت سرماخوردگی در خطر ابتلا به سندرم ری قرار می‌گیرند، بانوان باردار در فصول شایع سرماخوردگی، و افرادی که به کمک‌های تنفسی یا ترشحی دستگاه تنفس نیازمند هستند، کارمندان مراکز بهداشت و سلامت، پرستاران کودکان ۶ تا ۲۳ ماهه و کسانی که در تماس نزدیک با سالمندان بالای ۶۵ سال هستند و ممکن است بیماری را به افراد پرخطر منتقل کنند (۷). در حال حاضر واکسن سه ظرفیتی شامل ویروس های H1N1 و H3N2 از تیپ A، و یک ویروس از تیپ B، و واکسن چهار ظرفیتی که دو ویروس از تیپ B را دارد در دسترس هستند. از دهه ۱۹۴۰ که واکسن آنفلوانزا فصلی به‌صورت تک‌گانه عرضه می‌شد تاکنون، سویه‌های بذر واکسن تغییرات زیادی کرده است. تنوع آنتی‌ژنی ویروس های آنفلوانزا تیپ A و پدیدار شدن سویه‌های جدید در جمعیت‌های انسانی، مشکلات عمده تهیه واکسن علیه این بیماری هستند (۸). در دهه‌های اخیر مطالعات زیادی در زمینه ساخت واکسن‌های ژنی و نوترکیب انجام شده اما تاکنون موفقیت چندانی به‌ویژه برای کنترل جهانی آنفلوانزا حاصل نشده است.

داروهای ضد ویروس آنفلوآنزا شامل بازدارنده‌های پروتئین M2 (آمانتادین و ریمانتادین) و بازدارنده‌های گلیکوپروتئین NA (اوسلتامی‌ویر و زانامی‌ویر) مکمل پیشگیری هستند و درمان گروه‌های خاص ممکن است میزان عفونت و مرگ و میر را کاهش دهد. آمانتادین و ریمانتادین علیه ویروس‌های تیپ A موثرند اما مقاومت نسبت به آن‌ها در ویروس‌های H5N1 جدا شده در اواخر سال ۲۰۰۳، ویروس‌های H1N1 سال ۲۰۰۹، و برخی ویروس‌های H9N2 و H3N2 به کرات گزارش شده است. اوسلتامی‌ویر (تامیل‌فلو) داروی انتخابی برای درمان آنفلوانزا است. ترکیب فسفاته این دارو به راحتی از دستگاه گوارش جذب شده و به سرعت توسط آنزیم‌های کبدی به فرم فعال کربوکسیلات تبدیل می‌شود. اسلتامی‌ویر کربوکسیلات بر روی ویروس‌های آنفلوانزا تیپ B اثر درمانی کم‌تری نسبت به ویروس‌های تیپ A در کودکان مبتلا به آنفلوانزا فصلی دارد. با شروع آنفلوانزا فصلی (۲۰۰۸-۲۰۰۷) شیوع جهانی واریته‌های ویروس H1N1 مقاوم به اوسلتامی‌ویر گزارش شد و در اوایل سال ۲۰۰۹ میانگین شیوع ویروس‌های دارای جهش‌های مقاوم به این دارو به بیست درصد افزایش یافت در حالی که هیچ موردی از مقاومت نسبت به زانامی‌ویر گزارش نشد (۱۲-۹). زانامی‌ویر نخستین بازدارنده NA ویروس آنفلوانزا است که در سال ۱۹۸۹ ساخته شد و یک سال بعد مجوز مصرف به صورت پودر استنشاق دهانی را دریافت کرد. زانامی‌ویر با نام تجاری ®Relenza برای بالغین و کودکان هم برای پیشگیری و هم درمان آنفلوانزای حاد تجویز شده و سبب کاهش دوره نشانه‌های بالینی بیماری و تناوب آن می‌شود. پس از استنشاق زانامی‌ویر، دارو در دستگاه تنفسی متمرکز شده و ۲۰-۱۰ درصد از ترکیبات فعال آن به ریه‌ها رسیده و بقیه در اوروفارنکس ذخیره می‌شود (۱۳). بررسی اثربخشی زانامی‌ویر در پیشگیری از ابتلای افراد بالغ و نوجوان مستعد به این عفونت، بیانگر این است این دو بازدارنده NA دارای پروفایل درمانی مشابهی هستند اما سمیت و آثار نامطلوب جانبی زانامی‌ویر کمتر از اسلتامی‌ویر است و بهتر تحمل می‌شود. پتانسیل تولید غلظت‌های بالاتری از دارو در محل عفونت با عوارض جانبی کمتر مزیت اصلی استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های استنشاقی می‌باشد (۱۴). به دلیل هم زمانی در گردش بودن ویروس‌های تیپ A و B و نیز فراوانی انتشار بیماری آنفلوانزا در جامعه، هنگامی که خطر گسترش عفونت به ویژه با واریته‌های نوپدید در خانواده و یا محل کار وجود دارد استفاده کوتاه‌مدت از زانامی‌ویر به جز برای مبتلایان به آسم و مبتلایان به بیماری مزمن ریه، به عنوان پیشگیری هدفمند در نظر گرفته می‌شود (۱۵).

بحث

با توجه به میزان بالای رخداد مقاومت دارویی در ویروس‌های آنفلوانزا و کاهش کارایی داروهای رایج، توجه محققین بیشتر بر طراحی داروهایی که فعالیت‌های ویژه ویروس مانند برهم کنش HA با گیرنده‌های سلولی در فرآیندهای اتصال غشایی ویروس و سلول، و همانندسازی و رونویسی از ژنوم ویروس را هدف قرار داده و سبب توقف یک یا چند مرحله از چرخه عفونت‌زایی آن‌ها شوند متمرکز شده است (۱۹-۱۰،۱۶). شروع عفونت نتیجه اتصال پروتئین HA ویروس

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]

به گیرنده‌های حاوی اسید سیالیک در زنجیره‌های جانبی کربوهیدراتی در سطح گلیکوپروتئینی و گلیکولیپیدی سلول میزبان است و جلوگیری از ورود ویروس و تکثیر آن با مهار جریان انتقال پیام، بازدارنده گسترش عفونت می‌باشد (۲۰). داروی فلوداز (DAS181; Fildase®) یک گونژوکه سیالیداز است و به‌صورت خوراکی و استنشاقی و در چهار فرمولاسیون مختلف مرحله دوم کارآزمایی بالینی انسانی را می‌گذراند این دارو با عملکرد شبیه آنزیم سیالیداز، گیرنده‌های اسید سیالیک را از سلول‌های اپی تلیومی تنفسی برداشته مانع اتصال ویروس‌های تیپ A و B به ویژه ویروس‌های مقاوم به اوسلتامی‌ویر به سلول میزبان می شود (۲۱، ۱۹). نیتازوکسیناد (Nitazoxanide) یک تیازولید است که در درمان کریپتوسپوریدیوم، و عفونت‌های باکتریایی و ویروسی کاربرد دارد. این دارو در درمان آنفلوانزا مرحله سوم کارآزمایی بالینی انسانی را می‌گذراند و با اثر بر روی مونتاژ HA ویروس و انتقال آن از شبکه آندوپلاسمی به شبکه ترانس‌گلژی مانع خروج ویرویون‌های جدید بالغ از سلول میزبان می‌شود. نیتازوکسیناد سبب مهار گلیکوزیله شدن HA شده در نتیجه تشکیل تریمر HA و تاخوردگی این پروتئین متوقف می‌شود (۲۲، ۱۹). گلیکوزیله شدن HA یکی از عواملی است که در تطبیق ویروس آنفلوانزا با میزبان جدید نقش دارد (۱). سیانوویرین-ان (Cyanovirin-N) یک پروتئین اتصال به کربوهیدرات است و با مهار گلیکوزیله شدن HA مانع ورود ویروس به سلول میزبان می‌شود. با توجه به محدود بودن اثر آن فقط بر روی ویروس‌های آنفلوانزا فصلی موثر است و بر روی ویروس‌هایی که تعداد و مکان های گلیکوزیله شدن HA آن‌ها تغییر کرده است مانند ویروس‌های H1N1 سال ۲۰۰۹ اثری ندارد (۱۹). آربیدول (Arbidol) مولکول آب‌گریزی است که با نفوذپذیر کردن غشای لیپیدی ویروس و میان‌کنش با فسفولیپیدها و پروتئین‌های غشایی پوشش ویروس، بر فرآیند هم‌جوشی HA با سلول میزبان اثر می‌گذارد. میکرودمین‌های رشته‌های لیپیدی غشاء پلاسمایی غنی از اسفنگولیپید و کلسترول بوده و در شکل‌دهی داخل سلولی و انتقال پیام نقش دارند. این رشته‌ها به عنوان زیر بنایی برای متراکم کردن مقدار مولکول‌های HA برای اتصال طبیعی ویروس به غشا سلول و نیز متراکم کردن مقدار مولکول‌های NA به هنگام جوانه‌زنی ویروس‌های تازه تکثیر یافته از غشاء پلاسمایی و پایداری محیطی ذرات ویروس عمل می‌کنند. باقی‌مانده اسیدهای آمینه در سطح تراغشایی و دنباله سیتوپلاسمی پروتئین HA به ترتیب برای مشارکت رشته‌ها و فعالیت هم‌جوشی غشایی مهم هستند (۲۳). آربیدول برای درمان آنفلوانزا در روسیه و چین تایید شده است.

در شرایط آزمایشگاهی، برهم‌کنش HA با گیرنده‌های سلولی به‌طور موثر توسط ماکرومولکول‌های مصنوعی مرکب از بقایای اسید سیالیک کونژوگه با گلیکان، گلیکوپپتید یا پلی‌آکریل‌آمید، ترکیبات آلی کوچک مانند کوئینون و مشتقات بنزآمید و پودوکارپیک اسید بازداشته می‌شود. اما این ترکیبات به دلیل سمی بودن مجوز مصرف انسانی ندارند. گیاهان به دلیل قدمت طب سنتی، کم‌هزینه‌بودن تهیه آن نسبت به داروهای شیمیایی و هم چنین عوارض بسیار کم ناشی از مصرف آن‌ها بخش بزرگی از تحقیقات دارویی را به خود اختصاص داده و محققین بیوتکنولوژی دارویی به طراحی داروهای نوین روی آورده‌اند. ارزیابی پتانسیل ضد ویروس آنفلوانزا عصاره‌های گیاهی در شرایط آزمایشگاهی بیانگر این است که گیاهان غنی از ترکیبات پلی‌فنلی، فلاونویید، ساپونین، گلوکوزید، و آلکالویید مانند آقطی سیاه، گاوزبان، کوشنه، ریشه‌های هوایی شمعدانی، رزکوهی صورتی، انار، سرخارگل، آنغوزه، گل قاصدک، ریشه شیرین‌بیان و چای سبز با مهار اتصال HA به سلول میزبان بر مراحل اولیه تکثیر ویروس اثر می‌گذارند (۲۴، ۱).

کمپلکس RNA پلی‌مراز با ساختار بسیار حفظ شده بین ویروس‌های آنفلوانزا و میان کنش آن با دیگر پروتئین‌های ویروس یک هدف مناسب برای طراحی دارو می‌باشد زیرا بازدارنده‌های آن هم علیه هر سه تیپ ویروس‌های آنفلوانزا موثرند و هم احتمال پدیدار شدن ویروس‌هایی که نسبت به این گونه داروها مقاوم باشند بسیار بعید است. در چرخه عفونت‌زایی آنفلوانزا و پس از هم‌جوشی غشاهای ویروسی و اندوزومی، ریبونوکلئوپروتئین ویروسی (vRNP) درون سیتوپلاسم آزاد

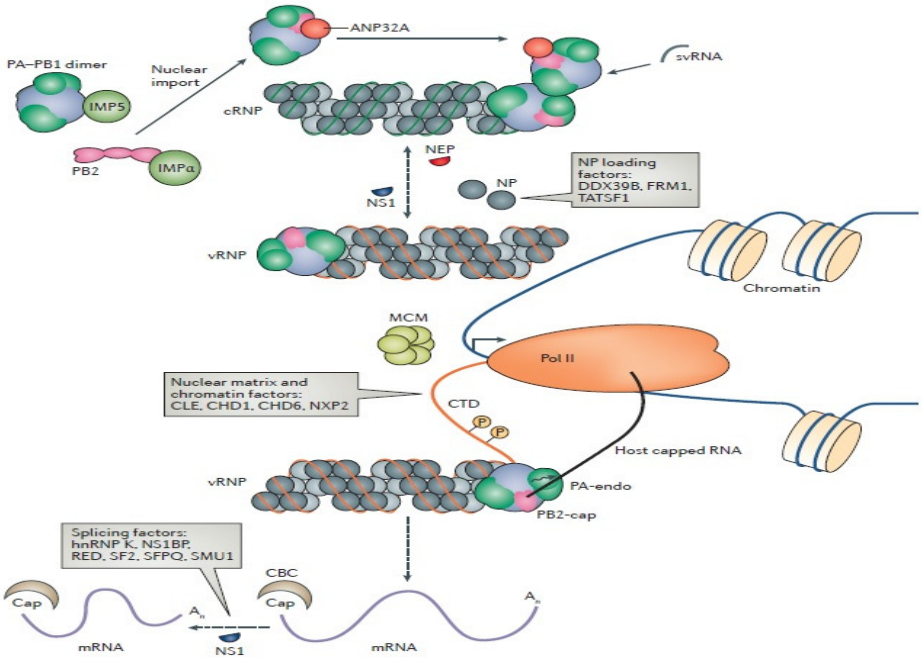
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]

شده و به هسته منتقل می‌شود. افزون بر پروتئین NP که در اتصال و ساخته شدن vRNP و ورود آن به هسته نقش دارد، انتقال vRNP به هسته سلـول میزبان به کمپلکس منفذ هسته‌ای (NPC) سلول نیز وابسته است. تکثیر ویروس مستلزم مشارکت RNA پلی‌مراز با NP برای تشکیل RNP است. بنابراین، پاکت اتصال دنباله حلقوی پروتئین NP و نیز پل نمکی Arg416…Glu339 با اثر بر روی برهم کنش‌های آب‌گریز و آب‌دوست NP-NP یکی از اهداف داروهای جدید ضد آنفلوانزا هستد (۲۵، ۱۰). پس از مهاجرت RNP به هسته سلول میزبان، کمپلکس پلی‌مرازی رونویسی اولیه از vRNA به mRNA را آغاز می‌کند که مستلزم همراهی RNA پلی‌مراز وابسته به DNA سلولی (Pol II) و عوامل کروماتینی و ماتریکس هسته‌ای نزدیک به مکان‌های رونویسی ژن میزبان است (شکل ۱) (۲۶). Importin-α (IMPα) پروتئین هترودایمری است که در هدایت و ورود پروتئین‌ها از سیتوپلاسم به هسته نقش دارد و به عنوان عامل ورود هسته‌ای PB2، و IMP5 به عنوان میانجی انتقال هسته‌ای دایمر PB1-PA عمل می‌کنند. در هسته سلول، ژنوم ویروس برای تولید RNA بینابینی (cRNA) قطعه کامل از vRNA، به روش غیروابسته به پرایمر همانندسازی می‌شود. نحوه تنظیم میزان تبدیل vRNA به cRNA کاملا مشخص نیست اما غلظت پروتئین NP ویروس تعیین کننده است (۱). پروتئین‌های سلولی DDX39B، TATSF1 و FMR1 میزبان همانندسازی vRNA را با اثر بر میان کنش NP با RNA پلی‌مراز ویروسی تحریک می‌کنند. vRNA تازه ساخته شده به عنوان الگویی برای رونویسی ثانویه از mRNA های ویروسی عمل می‌کند. فرآیند رونویسی از ژنوم ویروس با استفاده از پرایمر الیگونوکلئوتیدی دارای ساختار کلاهک-۱ مشتق از mRNA سلولی و از یک گوانین مکمل سیتوزین بر روی RNA ویروس آغاز می‌شود. رونویسی از ژنوم ویروس توسط هولوآنزیم RNAپلی‌مراز که فعالیت کاتالتیک دارد در هسته سلول میزبان صورت می‌گیرد. فعالیت پلی‌مرازی برای طویل شدن زنجیره RNA و فعالیت اندونوکلئازی برای برش توالی پرایمر mRNA میزبان ضروری است. محصول رونویسی، mRNA ´۵-کلاهک‌دار با ساختار ۷-متیل گوانوزین (m7GpppXm) و ´۳-پلی‌آدنیله است که از طریق گروه تری‌فسفات به mRNA میزبان متصل می‌شود. زیر واحد PB2 به pre-mRNA های کلاهک‌دار میزبان متصل شده و دمین‌اندونوکلئازی در زیر واحد PA آن‌ها را به الیگونوکلئوتیدهایی به طول ۱۷-۹ نوکلئوتید برش می‌دهد که آغازگر ساخت mRNA های ویروسی هستند. پلی آدنیله شدن mRNA ویروسی توسط عامل پردازش SFPQ میزبان تحریک می شود؛ و پروتئین NS1 ویروس و پروتئین‌های RED، SMU1، SF2، پروتئین اتصال به NS1 و RNP K ناهمگن (hnRNP K) در پردازش آن مشارکت می‌کنند. NS1 ویروسی تنظیم‌کننده همانندسازی vRNA طی برهم‌کنش با NP (اسیدهای آمینه در موقعیت ۷۷-۷۴) است، و پروتئین خروج هسته‌ای ویروس (NEP) پیش‌برنده همانندسازی vRNA احتمالا با تحریک RNA کوچک ویروسی (svRNA) می‌باشد. svRNA به‌عنوان کوفاکتور ویروسی در همانندسازی ژنومی در نظر گرفته می‌شود. کمپلکس پروتئینی MCM و پروتئین‌های خانواده ANP32 نیز در همانندسازی ژنومی دخالت دارند (۲۸). کمپلکس MCM که به‌عنوان هلیکاز در همانندسازی DNA عمل می‌کند با پیشبرد مشارکت بین cRNAهای نوپدید و کمپلکس‌های پلی‌مرازی طی انتقال از مرحله آغاز همانندسازی تا طویل شدن زنجیره mRNA نقش دارد، بنابراین کمپلکس‌ها را پایدار کرده و اجازه می‌دهد cRNA قطعه کامل ساخته شود (۲۶،۱).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]



شکل ۱: نقش عوامل ویروسی و میزبانی بر تنظیم همانند سازی و رونویسی ژنوم ویروس آنفلوانزا

رونویسی vRNA به mRNA به فرآیند برداشتن کلاهک (cap-snatching) نیاز دارد که در آن از رونوشت های سلولی کاسته می‌شود. طی رونویسی، vRNP به دامنه پایانه کربنه (CTD) فسفریله شده زیرواحد بزرگ Pol II برای دسترسی داشتن به RNA کلاهک دار میزبان و برداشتن کلاهک متصل می شود. کمپلکس اتصال کلاهک میزبان (CBC) هنگامی که ۵'-کلاهک mRNA ویروسی توسط PB2 آزاد می‌شود، به آن متصل می‌گردد. کلاهک‌برداری حاصل اشتراک عمل زیرواحد PB2 با فعالیت اندونوکلئازی PA ویروس است. پلی‌مراز ویروس به انتهای ۵′ RNA متصل شده و این اتصال تا زمانی‌که پلی‌مراز به پیام پلی (A) متشکل از ۷-۵ واحد U در انتهای ۵′ آن برسد، ادامه می‌یابد. پلی‌مراز دنباله پلی (A) را در انتهای mRNA ویروس ایجاد کرده و سبب طویل شدن RNA آن می‌شود. زیر واحد PB1 مسوول فعالیت پلی‌مرازی و طویل شدن زنجیره تازه ساخته شده RNA است که پس از شناسایی الیگونوکلئوتیدهای کلاهک‌دار توسط PB2، به‌طور اختصاصی به توالی‌های انتهایی حفظ شده vRNA و cRNA متصل می‌شود. پروتئین PB2 با ناحیه بین اسیدهای آمینه ۵۰۶ و ۶۵۹ پروتئین PB1 وارد واکنش می‌شود. از طرف دیگر، پایانه کربنه PA با ناحیه پایانه آمینی PB1 وارد واکنش شده و فعالیت پلی‌مرازی آن را تحریک می‌کند. این در حالی است پایانه کربنه PB1 با ناحیه انتهای آمینی PB2 برهم کنش دارد (۱،۲۷). برای به حداکثر رسیدن فعالیت رونویسی از ژنوم ویروس آنفلوانزا، میان کنش بین سه زیرواحد پلی‌مرازی یعنی PB2، PB1 و PA ضروری است. بنابراین، ایجاد اختلال در روند سرهم شدن این ساختار هترودایمری راهبردی برای طراحی و ساخت داروهایی است که بر عملکرد پلی‌مراز ویروس اثر می‌گذارند. بیشتر تلاش‌ها برای طراحی و تولید داروهایی که RNA پلی‌مراز ویروس آنفلوانزا را هدف قرار می‌دهند، بر روی تغییر شکل فضایی مکان فعال PB1، دمین اتصال کلاهک PB2، و دمین اندونوکلئازی PA متمرکز است. به عنوان مثال، موتیف حفظ شده ^{444}Ser-Asp-Asp^{446} در پروتئین PB1 در مشارکت با پروتئین‌های PA و PB2 به ترتیب دارای فعالیت آنزیمی رپلیکاز/ترانس‌کریپتاز است. جهش در این موتیف به غیرفعال شدن کمپلکس رونویسی و توقف فعالیت آن منجر می‌شود (۱). دمین اتصال کلاهک PB2 به m7GTP که یک پورین تغییر

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]

یافته است متصل می شود. آزایندول (VX-787) که یک مشتق پیریمیدینی است در پیوند با m7GTP در دمین اتصال PB2 اثر بازدارندگی قوی را بر تعدادی از ویروس‌های آنفلوانزا شامل H1N1 و H5N1 اعمال می کند. دمین PA نیز یک هدف مهم برای متوقف کردن فعالیت کلاهک برداری است. ترکیباتی مانند کاتچین این فعالیت کمپلکس RNA پلی مراز را هدایت کرده و در مکان فعال‌سازی اندونوکلئاز PA به عنوان هدف درمان در نظر گرفته می شوند. CTD زیرواحد بزرگ Pol II می تواند یک هدف جذاب برای فعالیت‌های ضد ویروسی باشد. به طور مشابه، پروتئین میزبانی ANP32A با پلی مراز ویروس آنفلوانزا برهم کنش داشته و یک عامل حیاتی برای فعالیت تکثیری ویروس است که با دمین 627 PB2 ارتباط دارد (۲۸). آنالوگ‌های نوکلئوزیدی به دو شیوه بازدارنده عملکرد RNA پلی‌مراز ویروس هستند یا سبب توقف طویل شدن RNA ویروسی می شوند و یا دمین های اندونوکلئازی و اتصال-کلاهک هولوآنزیم پلی مراز مانند برهم کنش بین مارپیچ پایانه آمینی PB1 و سه مارپیچ پایانه کربنی دمین PA یا پایانه کربنی PB1 و پایانه آمینی PB2 را متوقف کرده در نتیجه از همانندسازی ویروس و تکثیر آن درون سلول جلوگیری می‌کنند (۲۶، ۲۹). ریباویرین ([1-(β-D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide) با نام تجاری Virazole® یک آنالوگ نوکلئوزیدی گوانین است که در درمان عفونت‌های تنفسی ویروسی و هپاتیت C کاربرد دارد (۱۸). به دلیل ایجاد عوارض جانبی شدید مانند کم خونی همولیتیک، آخرین انتخاب برای مقابله با ویروس‌های آنفلوانزا مقاوم به دارو می‌باشد و به علت هزینه بالا و دشواری مصرف، درمان با آئروسل ریباویرین به دریافت‌کنندگان پیوند عضو، مبتلایان به بیماری مزمن ریه، بیماری‌های قلبی مادرزادی، و بیماری های ایمنی محدود می‌شود (۳۰). مکانیسم عمل ریباویرین در بازداشتن تکثیر ویروس تا حدی پیچیده است شامل: ۱) بهبود پاسخ ایمنی ضدویروس: ریباویرین تعادل بین پاسخ‌های Th1 و Th2 را با حفظ و یا افزایش Th1 و مهار تولید سایتوکاین Th2 برقرار می کند ۲) مهار آنزیم مونوفسفات دی هیدروژناز میزبان (IMPDH): ریباویرین داخل سلولی توسط کینازهای سلولی به ریباویرین مونو، دی، و تری فسفات تبدیل می‌شود. پس از فسفریلاسیون با آدنوزین کیناز یا ′۵-نوکلئوزیداز II سیتوزولی، ریباویرین مونوفسفات عمل IMPDH را به طور رقابتی مهار می‌کند. با توقف این آنزیم از میزان ذخیره و غلظت درون سلولی GTP که برای سنتز vRNA ضروری است کاسته شده و یا بیوسنتز آن متوقف می‌شود. بدین ترتیب ریباویرین به‌طور غیرمستقیم بازدارنده سنتز RNA ویروسی است. ۳) مهار مستقیم پلی مراز ویروس: ریباویرین تری فسفات به مکان اتصال نوکلئوتید پلیمراز متصل شده و از اتصال دیگر نوکلئوتیدهای ضروری برای تکمیل تکثیر ژنوم ویروس جلوگیری می کند. در نتیجه همانندسازی ویروس را به طور رقابتی مهار کرده و مانع طویل شدن زنجیره RNA می شود. ۴) ریباویرین با تغییر بیان ژن‌های القا کننده اینترفرون مسیرهای مهار اینترفرون را به‌طور فرودست تنظیم می‌کند. این فعالیت ضد ویروسی ضعیف اما ثابت می‌تواند به کاهش سطح ویروس کمک کند. ۵) القا جهش در ژنوم ویروس: ریباویرین به عنوان آنالوگ پورین سبب افزایش تناوب جهش های گوانین به آدنین و سیتوزین به اوراسیل در ژنوم ویروس آنفلوانزا می‌شود (۳۰).

آنالوگ نوکلئوزیدی فاوی پیراویر (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide; T-705) از مشتقات پیرازین و سوبسترای رقابتی آنزیم RNA پلی مراز وابسته به RNA است که در سال ۲۰۱۴ طراحی شد. این مولکول دستخوش تغییرات درون سلولی قرار گرفته و به آنزیم نوکلئوزیدی ریبوفورانوزیل-′۵-مونوفسفات تبدیل می شود. این متابولیت توسط کینازهای سلولی به تری فسفات متابولیزه شده که توسط RNA پلی مراز ویروس به جای سوبسترای طبیعی GTP شناسایی می‌شود در نتیجه فعالیت RNA پلی مراز ویروس به دلیل طویل نشدن زنجیره RNA مهار خواهد شد. بین تمامی بازدارنده‌های نوکلئوتیدی/نوکلئوزیدی ضد ویروس آنفلوانزا، T-705 دارای پنجره درمانی منحصر به فردی بوده است و علیه ویروس‌های آنفلوانزا تیپ A مقاوم به بازدارنده‌های NA و نیز ویروس‌های

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]
[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]

تیپ B و C موثر است. فاوی پیراویر مرحله سوم آزمایش‌های بالینی آن بر روی انسان با نظارت وزارت بهداشت ژاپن، اروپا و امریکا به اتمام رسیده است (۲۲، ۱۹). ترکیب VX-787 به اسیدهای آمینه کلیدی در دمین اتصال به کلاهک PB2 ویروس متصل شده و مانع رونویسی vRNA به mRNA در فرآیند برداشتن کلاهک می‌شود. این دارو علیه ویروس‌های تیپ B به دلیل وجود تفاوت در ساختار کلاهک موثر نیست (۲۲). بازدارنده های RNA پلی مراز با بازدارنده‌های NA سینرژیسم دارند و تجویز توام اوسلتامی‌ویر با هر یک از T-705 و یا VX-787 نسبت به رژیم تک دارویی اوسلتامی‌ویر آثار درمانی بهتری را نشان می‌دهد (۲۹).

نتیجه‌گیری

نرخ بالای جهش در ژنوم ویروس آنفلوآنزا همراه با وجود قطعات ژنومی متعدد آن، امکان تنوع آنتی‌ژنی و پدیدار شدن زیرتیپ‌های جدید آن را فراهم می‌کنند. وجود برخی مشکلات در درمان و پیشگیری از آنفلوآنزا مانند فرار ویروس‌ها از اثر ایمنی‌بخشی واکسن، تعدد گروه‌های آسیب‌پذیر، و بروز مقاومت دارویی سبب تهدید دائمی این بیماری برای جمعیت‌های انسانی می‌شود. با وجود اعلام گزارش‌های متعدد درباره رخداد رو به افزایش واریته‌های نوپدید مقاوم به بازدارنده‌های M2 و NA، داروهای ضد ویروسی گزینه مهمی برای پیشگیری و درمان بیماری آنفلوانزا هستند. همگام با داروهایی که مراحل چندگانه آزمایش های بالینی را می‌گذرانند، دستیابی به نسل جدید بازدارنده‌های ویروس آنفلوانزا که یا بر روی تکثیر ویروس در سلول میزبان اثر می‌گذارند و یا مکانیسم‌های سلولی که برای تکثیر ویروس ضروری هستند را متوقف می‌کنند، و راهبرد استفاده از رژیم چند دارویی به جای رژیم تک دارویی همچنان یک چالش بزرگ پیش روی درمان آنفلوانزا است.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1- Shahsavandi S, Ebrahimi MM. ***Influenza***. 1st ed. Tehran: Jahade Daneshgahi; 2012. [Persian]

2- Lamb RA, Parks GD. ***Orthomyxoviridae; the Viruses and Their Replication***. In: Fields BN, et al., editors. Fields Virology. 6th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 19106 USA; 2013: 957-995.

3- Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ, Ozaki H, Peiris M, Guan Y, et al. ***Influenza: Emergence and Control.*** J Virol 2004; 78(17): 8951-9.

4- Kilbourne ED. ***Influenza Pandemics of the 20th Century***. Emerg Infect Dis 2006; 12(1): 9-14.

5- Taubenberger JK, Kash JC. ***Influenza Virus Evolution, Host Adaptation and Pandemic Formation.*** Cell Host Microbe 2010; 7(6): 440-51.

6- Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. ***Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 a (H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans.*** Science 2009; 325(5937): 197–201.

7- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. ***Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-US, 2018–19 Influenza Season.*** MMWR Recommend Rep 2018; 67(3): 1-20.

8- Ahmadi M., Shahsavandi S. ***Challenges and Perspectives toward Development of More Effective***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]

Influenza Vaccine. Iranian J Virol 2017; 11(3): 33-40.

9-Ong AK, Hayden FG. ***John F Enders: Lecture 2006 Antivirals for Influenza.*** J Infec Dis 2007; 196: 181-90.

10- Shahsavandi S.***Virus Genetic Variations and Evade from Immune System, the Present Influenza Challenges: Review Article.*** Tehran Uni Med J 2015; 73(7): 469-77. [Persian]

11- Ilyushina NA, Govorkova EA, Webster RG. ***Detection of Amantadine-Resistant Variants among Avian Influenza Viruses Isolated In North America and Asia.***Virology 2005; 341(1): 102-6.

12- Hauge SH, Dudman S, Borgen K, Lackenby A, Hungnes O. ***Oseltamivir-Resistant Influenza Viruses A (H1N1)***, ***Norway, 2007-08***. Emer Infect Dis 2009; 15(2): 155-62.

13- Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. ***Zanamivir in the Prevention of Influenza among Healthy Adults.*** JAMA 1999; 282(1): 31-5.

14- Makela MJ, Pauksens K, Rostila T, Fleming DM, Man CY, Keene ON, et al.***Clinical Efficacy and Safety of the Orally Inhaled Neuraminidase Inhibitor Zanamivir in the Treatment of Influenza: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled European Study.*** J Infect 2000; 40(1): 42-8.

15- Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, Ruuskanen O, Cooper C, Fleming DM, et al. ***Zanamivir Prophylaxis: an Effective Strategy for the Prevention of Influenza Types A and B within Households.*** J Infect Dis 2002; 186(11): 1582–8.

16- Das K, Aramini JM, Ma LC, Krug RM, Arnold E. ***Structures of Influenza a Proteins and Insights into Antiviral Drug Targets.*** Nat Struct Mol Biol 2010; 17(5): 30-8.

17- Hayden F. ***Developing New Antiviral Agents for Influenza Treatment: What Does The Future Hold***? Clin Infect Dis 2009; 48 Suppl 1: S3-13.

18- Barik S. ***New Treatments for Influenza.***BMC Med 2012; 10: 104.

19- Boltz DA, Aldridge JRJr, Webster RG, Govorkova EA. ***Drugs in Development for Influenza***. Drug 2010; 70(11): 1349-62.

20- Cross KJ, Burleigh LM, Steinhauer DA. ***Mechanisms of Cell Entry by Influenza Virus***. Expert Rev Mol Med 2001; 2: 1-18.

21- Moss RB, Hansen C, Sanders RL, Hawley S, Li T, Steigbigel RT.***A Phase II Study of DAS181, A Novel Host Directed Antiviral for the Treatment of Influenza Infection.*** J Infect Dis 2012; 206(12): 1844-51.

22- Koszalka P, Tilmanis D, Hurt AC. ***Influenza Antivirals Currently in Late-Phase Clinical Trial.***Influenza Other Respir Viruses 2017; 11(3): 240-6.

23- Shahsavandi S, Ebrahimi MM, Hasaninejad Farahani A. ***Interfering with Lipid Raft Association: A Mechanism to Control Influenza Virus Infection by Sambucus Nigra.***Iran J Pharm Res 2017; 16(3): 1147-54.

24- Hasaninejad Farahani A, Shahsavandi S, Ebrahimi MM. ***The Potential Inhibitory Effect of Sambucus Nigra Fruit on Early Replication of***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]

Influenza Virus. J Isfahan Med Sch 2015; 33: 1607-17. [Persian]

25- Stevaert A, Naesens L. ***The Influenza Virus Polymerase Complex: An Update on its Structure, Functions, and Significance for Antiviral Drug Design.*** Med Res Rev 2016; 36(6): 1127–73.

26- TeVelthuis AJ, Fodor E. ***Influenza Virus RNA Polymerase: Insights into the Mechanisms of Viral RNA Synthesis***. Nat Rev 2016; 14: 479-93.

27- Zheng W, Tao YJ. ***Structure and Assembly of the Influenza A Virus Ribonucleoprotein Complex.*** FEBS Lett 2013; 587(8): 1206-14.

28- Van de Wakker SI, Fischer MJE, Oosting RS. ***New Drug-Strategies to Tackle Viral-Host Interactions for the Treatment of Influenza Virus Infections.*** Eur J Pharmacol 2017; 809: 178-90.

29- Severin C, Rocha de Moura T, Liu Y, Li K, Zheng X, Luo M. ***The Cap-Binding Site of Influenza Virus Protein PB2 as a Drug Target***. Acta Crystallogr D Struct Biol 2016; 2: 245–53.

30- Snell NJ. ***Ribavirin- Current Status of a Broad Spectrum Antiviral Agent***. Expert Opin Pharmacother 2001; 2(8): 1317-24.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 27| NO 7 | Oct 2019

Received: 20 Feb 2019
Accepted: 10 Aug 2019

New Anti-Influenza Agents: Targeting the Virus Entry and Genome Transcription

Shahla Shahsavandi[†1], Nikdokht Ebrahimi[2]

Original Article

Introduction: The emergence and spread of the pandemic H1N1 influenza virus in 2009 indicates a limitation in the strategy to control the infection, despite a long-established vaccination programme and approved antivirals. Production the proper vaccine against influenza is difficult due to the genetic recombination of virus in the event of pandemic and co-circulation of drug-resistance variants highlights the need for the development of new effective and broad-spectrum influenza therapies. Currently, the investigations lie on viral attachment and entry inhibitors, and more attention focuses on viral genome replication and transcription inhibitors in such a way that selective pressure applied by the use of antiviral drugs has covered against all strains. In this review, the novel antiviral agents that targeted the virus-cell membrane attachment, and transcription of the viral genome are discussed

Keywords: Influenza virus, Drug resistance, RNA polymerase

Citation: Shahsavandi SH, Ebrahimi N. **New Anti-Influenza Agents: Targeting the Virus Entry and Genome Transcription.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 27(7): 1724-34.

[1]Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research Education and Extension Organization, Karaj, Iran
[2]Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran
***Corresponding author: Tel:** 09122611468, **email:** s.shahsavandi@rvsri.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-26]

[DOI: 10.18502/ssu.v27i7.1932]