

Lidové noviny, 9.1.2010, Češi útočí na AIDS „burákem“, ORIENTACE/VĚDA
Neobvyklá molekula, která tvarem připomíná burský oříšek, brzdí množení viru HIV

Sloučenina boru a kobaltu zabírá dokonce i na kmeny viru HIV rezistentní vůči dnešním lékům, zjistili nyní čeští vědci ve spolupráci s německými kolegy.

Zpočátku v úspěch nikdo příliš nevěřil. Série experimentů ovšem postupně prokázala, že se vědci dopracovali k látce, která by možná jednou mohla léčit onemocnění AIDS. Podle českých odborníků to ale potrvá nejméně deset let a úspěch není v žádném případě zaručen.

Neobvyklá sloučenina boru, vodíku, uhlíku a kobaltu, takzvaný metalokarboran, blokuje bílkovinu zodpovědnou za množení viru HIV. „Molekula je tak bizarní, že jsem její účinky chtěl mít třikrát ověřené, než spolupracovníkům ohlásím, že to ‚funguje‘,“ hájí svou počáteční skepsi docent Jan Konvalinka z **Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd ČR**.

Molekula zaujme svými burákovitým tvarem i faktem, že obsahuje potenciálně toxický kobalt. „Bylo odvážné použít tuto látku pro medicínské účely,“ podotýká profesor Vladimír Král z Ústavu analytické chemie Vysoké školy chemicko-technologické, který se na výzkumu také podílel. Ostatně právě rovnocennou spolupráci několika týmů z různých institucí považuje Jan Konvalinka na celém projektu za nejzajímavější. Do výzkumu se zapojila trojice ústavů **Akademie věd**, Vysoká škola chemickotechnologická a také univerzita v Heidelbergu. Některé jeho nejnovější výsledky koncem loňského roku zveřejnil časopis Journal of Medicinal Chemistry.

Po stopách virového vetřelce Najít účinné léky proti virům není vůbec jednoduché. Miniaturní viroví vetřelci totiž pronikají přímo do buněk hostitele a zabydlují se v nich. Virus HIV navíc útočí důmyslně především na buňky imunitního systému, které by jeho atak mohly za normálních okolností odrazit.

Viry mají dědičnou informaci podobně jako ostatní živé organismy zapsanou do nukleové kyseliny. Aby se mohly rozmnožovat, musí ji kopírovat. Během přepisu se však geny viru zabudují do dědičné informace nakažené buňky hostitele. Ta pak předává při dělení dceřiným buňkám i dědičnou informaci viru. Když se virus jednou v buňkách uchytí, je prakticky nemožné zbavit se ho.

Dnes používané léky na AIDS zamezují množení viru a jeho šíření po těle. Uzdravit nakažené buňky však zatím rozhodně nedokážou. Ostatně ani zabránit rozšíření viru HIV v organismu není vůbec jednoduché. Stávající léky působí na několika frontách. Buď omezují schopnost viru kopírovat se, nebo působí na enzymy, které virus nezbytně potřebuje během svého životního cyklu.

Sloučenina z českých laboratoří se váže na enzym označovaný proteáza. Ten má na starosti štěpení bílkovin. Když k němu nedochází, nemůže virus HIV „dospět“ a namnožit se. Jestliže se tedy podaří proteázu zablokovat, zastaví se i šíření viru v těle pacienta.

V klinické praxi se nyní používá devět různých „brzd“ proteázy. „Karborany se však vážou na trochu jiné místo enzymu než všechny dosud známé látky,“ vysvětluje docent Konvalinka a připomíná, že jejich unikátní způsob připojení názorně ukázala strukturální analýza Pavly Řezáčové z **Ústavu organické chemie a biochemie a Ústavu molekulární genetiky Akademie věd ČR**. Metodou rentgenové krystalografie se podařilo na molekulární úrovni odhalit, jakým mechanismem vyřazují karborany enzym z činnosti.

Světovou špičku najdeme v Česku Pacientům s onemocněním AIDS se dnes obvykle nasazuje současně několik léků. Protože se virus chová poměrně záludně, nepodaří se však často ani důmyslným koktejlem medikamentů potlačit jeho množení. Vznikají tak odolné formy viru. A právě v boji s rezistentními kmeny mohou pomoci sloučeniny boru a kobaltu. Když je totiž vědci při laboratorních testech použili na běžnou variantu viru, neúčinkovaly tak silně jako klinicky užívané léky, působily ovšem i na rezistentní varianty viru.

A jak výzkumníky vůbec napadlo nasadit karborany proti AIDS? „V naší laboratoři už delší dobu připravujeme látky, které by mohly působit na proteázu viru HIV,“ uvádí Jan

Konvalinka. Jeho tým hledá především nové molekuly, jež by tento enzym blokovaly i u silně rezistentních virů.

„Testování stovek látek nevedlo k žádnému průlomů, dokud jsme nezískali sérii zcela nových sloučenin, karboranů připravených v týmu Vladimíra Krále na VŠCHT a na **Ústavu anorganické chemie Akademie věd** v Řeži ve skupině Bohumíra Grünera a Jaromíra Pleška,“ vzpomíná docent Konvalinka.

Tým profesora Krále má velké zkušenosti s navrhováním „brzd“ důležitých enzymů a už v minulosti karbony využíval pro vývoj elektrochemických senzorů. „Skupina Bohumíra Grünera a Jaromíra Pleška patří k nejlepším v celosvětovém měřítku,“ domnívá se Jan Konvalinka. Připomíná také, že docenta Pleška, otce-zakladatele karboranové chemie poznal na setkání Učené společnosti, která sdružuje přední české badatele. Její shromáždění ostatně považuje za skvělou příležitost pro setkávání vědců z různých oborů, již by si k sobě jinak těžko hledali cestu.

„Spolu se svým vědeckým dvojčetem Stanislavem Heřmánkem jsme v naší republice založili chemii sloučenin boru. Postupem času jsme se vypracovali na jednu z nejrespektovanějších špiček tohoto odvětví ve světě,“ vzpomíná Jaromír Plešek. Nyní jeho kolegové, především Bohumír Gründer a Václav Šícha, připravili více než 230 boranových preparátů. „Předtím jsme navíc objevili tři způsoby, jak k základní kostře těchto látek připojit prakticky libovolnou skupinu,“ upozorňuje docent Plešek.

Když se sloučí kobalt s borem... Karborany mají nejrůznější prostorové uspořádání. Z hlediska vazby na cílový enzym se vědcům zatím nejvíce osvědčil tvar burského oříšku. „Důležitou roli v molekule hrají specifické elektronické vlastnosti atomu boru, kobalt má spíše koordinační funkci,“ vysvětluje profesor Král. Sloučenina, která odpuzuje vodu, je naštěstí stabilní, a tak uvolnění potenciálně toxického kobaltu nehrozí.

A kdy se karborany začnou používat při léčbě pacientů? „Zatím máme nové zajímavé molekuly, ze kterých by se možná v budoucnu mohl stát lék. K tomu ale povede ještě hodně daleká cesta. Čeká nás nejméně deset let práce a bude potřeba asi 500 až 800 milionů dolarů,“ upozorňuje docent Konvalinka.

Na univerzitě v Heidelbergu zatím probíhá testování účinků karboranů. Laboratoř s takovým stupněm bezpečnosti, aby se v ní dalo experimentovat s infekčním virem HIV, totiž v Česku zatím nemáme. „Vedle toho kolegové z Palackého univerzity v Olomouci zjišťují, zda je naše látka toxická pro zvířata a jak se vůbec v těle živočichů chová,“ popisuje Jan Konvalinka nyní probíhající výzkumy.

Foto autor| ILUSTRACE: UOCHB, ARCHIV // KOLÁŽ ŠIMON / LN

URL| <http://archiv.newton.cz/ln/2010/01/09/2342ec182298a493bdf98ea5f5f66bfe.asp>