



TISKOVÁ ZPRÁVA

Další krok v boji s HIV

Čeští vědci v prestižním odborném časopisu Nature

Pro léčbu pacientů nakažených HIV je obvykle nutná kombinace tří různých látek (inhibitorů), tj. sloučenin blokujících klíčové kroky v životním cyklu tohoto viru. Aby však po čase nezačal být odolný k některé z těchto složek, je třeba hledat stále nové a nové inhibitory. Právě tomu může napomoci práce mezinárodního týmu vědců, kterou nyní publikoval prestižní odborný časopis Nature. Významně se na ní podíleli i badatelé ze společné laboratoře Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR (Dr. Michaela Rumlová) a Vysoké školy chemicko-technologické (prof. Tomáš Ruml a Dr. Pavel Ulbrich).

Důvodem zmíněné kombinované terapie je fakt, že HIV velmi nepřesně kopíruje svoji genetickou informaci, a v infikovaném jedinci tak denně vzniká řada mutantních virů s nepatrně odlišným složením. Některé z těchto změn mohou vést k tomu, že určitý lék přestane být účinný. Je zřejmé, že šance vytvoření současné resistance k více lékům zároveň je méně pravděpodobná. I přesto je třeba kombinace inhibitorů podávaných pacientům měnit a hledat inhibitory nové, cílené na další kroky životního cyklu HIV.

V cytoplasmě infikované buňky dochází k nahromadění strukturních virových proteinů, které se organizují do nezralé virové částice. Tato částice po opuštění buňky prochází velkými strukturními změnami, způsobenými přeuspořádáním jednotlivých proteinů za vytvoření zralé částice. Přes intenzivní experimentální úsilí řady laboratoří není dosud k dispozici účinná látka zabraňující vytvoření nezralé či zralé retrovirové částice. V české laboratoři byla však získána řada poznatků, které otevírají nové cesty možného vývoje těchto léků.

Během téměř patnáctiletého studia byly identifikovány části retrovirových proteinů, nutné pro skládání částic. „Podařilo se nám zavést systém, který umožňuje přípravu retrovirové částice ve zkumavce pouhým smícháním virového proteinu a nukleové kyseliny za určitých podmínek. Tento systém otevírá cestu k testování nových látek, potenciálně zabraňujících skládání částic, a takto připravené částice lze též použít pro strukturní studie, které by nám odhalily přesné uspořádání proteinů, jichž je v jedné nezralé částici cca 2500,“ vysvětluje Dr. Michaela Rumlová.

Zatímco struktura zralého viru byla v posledních letech podrobně prostudována, uspořádání proteinů v nezralé retrovirové částici bylo donedávna zahaleno tajemstvím. Její první detailní strukturu se letos podařilo vyřešit pomocí kryo-elektronové mikroskopie a tomografie ve vysokém rozlišení (8 Å)



ve spolupráci ÚOCHB AV ČR, VŠCHT a skupiny Dr. Johna Briggse z Evropské laboratoře molekulární biologie (EMBL) v Heidelbergu. „Tento výsledek znázorňující obrysy jednotlivých molekul ve virové částici umožnil vložení dříve vyřešených struktur proteinů do modelu částice. Z toho vyplývá vzájemná orientace jednotlivých domén proteinů a interakce, které fixují částici a jsou zodpovědné za její složení v infikované buňce. Věříme, že takto detailně popsaná struktura přispěje k racionálnímu návrhu inhibitorů skládání HIV a dalších retrovirů,“ shrnují čeští spoluautoři.

Publikovaný článek:

Tanmay A. M. Bharat, Norman E. Davey, Pavel Ulbrich, James D. Riches, Alex de Marco, Michaela Rumlova, Carsten Sachse, Tomas Ruml, John A.G. Briggs: Structure of the immature retroviral capsid at 8 Å resolution by cryo-electron microscopy, DOI: 10.1038/nature11169

Kontakt:

Michaela Rumlová, Ph.D., Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, tel.: 220 183 538, e-mail: rumlova@uochb.cas.cz

Prof. Ing Tomáš Ruml, CSc, Vysoká škola chemicko-technologická, tel: 220443022, e-mail: tomas.ruml@vscht.cz

Pavel Ulbrich, Ph.D., Vysoká škola chemicko-technologická, tel: 220443023, e-mail: pavel.ulbrich@vscht.cz

Připravily: Odbor mediální komunikace Kanceláře AV ČR a Ústav organické chemie a biochemie AV ČR