

Bor, uhlík a kobalt se sloučily v boji proti HIV/AIDS

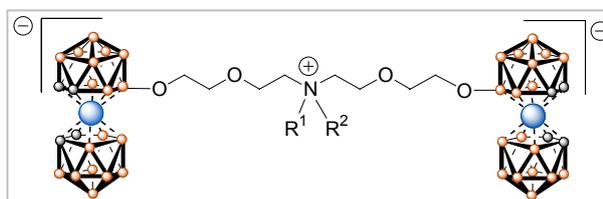
Tým vědců ze tří ústavů Akademie věd ČR (Ústav organické chemie a biochemie, Ústav anorganické chemie a Ústav molekulární genetiky) ve spolupráci s kolegy z VŠCHT Praha a z univerzity v Heidelbergu ukázal, že **neobvyklé sloučeniny boru, vodíku, uhlíku a kobaltu, tzv. metalokarborany, působí na bílkovinu zodpovědnou za množení viru HIV. Tyto sloučeniny blokují tuto bílkovinu jinak než všechny dnes používané léky, a proto mohou překonat problém rezistence. Ve své práci nedávno publikované v mezinárodním vědeckém časopise (viz. citace) vědci přicházejí s novými 'vylepšenými' sloučeninami připravenými na základě znalosti molekulárního mechanismu jejich vazby na virovou bílkovinu.**

Nemoc AIDS vyvolaná virem HIV stále zůstává celosvětovým problémem.

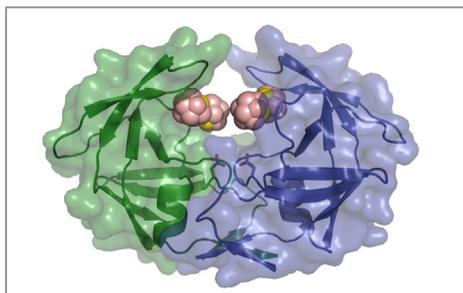
Proti nemoci AIDS se dnes používá směs léků, které zabraňují množení viru HIV v těle pacienta. I když přístup k těmto lékům i v chudých oblastech se díky úsilí vládních i nevládních organizací značně zlepšil, nejnovější léky stále zůstávají pro velký počet nakažených nedostupné a jejich užívání provází řada vedlejších účinků. Neúplné potlačení množení viru má navíc za následek vývoj tzv. rezistentních virů, proti nimž jsou léky neúčinné. **Z těchto důvodů trvá snaha vyvíjet nové účinnější, levnější a bezpečnější léky proti HIV/AIDS.**

HIV proteáza je bílkovina viru HIV, která je nezbytná pro životní cyklus viru. Proteáza je obecně bílkovina (protein), který štěpí jiné bílkoviny. HIV proteáza štěpí bílkoviny viru HIV a toto štěpení je nezbytné pro vytvoření zralé infekční virové částice, která se může šířit v organismu. Když zastavíme HIV proteázu, zastavíme i šíření viru v pacientově těle. Takto fungují některé z dnes používaných léků proti nemoci AIDS. Ty však u mnoha pacientů způsobují rezistenci (tzn. vznikají viry, které jsou proti danému inhibitoru odolné).

Metalokarborany mají jedinečnou trojrozměrnou strukturu: dvě mnohostěnné klece tvořené atomy boru, vodíku a uhlíku jsou propojeny atomem kovu, v tomto případě kobaltem. V práci nedávno publikované ve vědeckém časopise Journal of Medicinal Chemistry (viz citace) vědci popisují sérii sloučenin v nichž jsou dvě výše popsané páry klecí propojeny krátkým organickým řetězcem, který je dále systematicky pozměňován.



Účinek této série látek proti HIV proteáze byl testován ve zkumavce a též proti jejím odolným (rezistentním) variantám z pacientů nakažených virem HIV. Účinek metalokarboranů na běžnou variantu enzymu není tak silný jako u klinicky užívaných léků, avšak **svůj efekt neztrácí pro rezistentní varianty** proti nimž jsou užívané léky často neúčinné.



Velice zajímavý a jedinečný je též **způsob, jakým se metalokarborany váží na HIV proteázu**. Trojrozměrná struktura komplexu byla určena metodou rentgenové krystalografie a odhalila na molekulární úrovni jakým mechanismem metalokarborany 'vyřazují enzym z činnosti'. Metalokarborany se váží do aktivního místa enzymu, avšak jejich poloha a vazba je výrazně odlišná od vazby jiných látek (ať již klinicky používaných léků nebo jiných doposud objevených sloučenin).

„Jedinečný mechanismus účinku a též jejich další vlastnosti jako je biologická a chemická stabilita, nízká toxicita a možnost dalších chemických úprav tak z metalokarboranů činí **zajímavé sloučeniny pro další výzkum směřující**

k návrhu účinných léků proti HIV,“ říká Dr. Pavlína Řezáčová, vedoucí laboratoře Strukturální biologie ÚOCHB a ÚMG AV ČR.

Citace: Řezáčová P, Pokorná J, Brynda J, Kožíšek M, Cíglar P, Lepšík M, Fanfrlík J, Řezáč J, Grantz Šašková K, Siegllová I, Plešek J, Šícha V, Grüner B, Oberwinkler H, Sedláček J, Kräusslich HG, Hobza P, Král V, Konvalinka J. **Design of HIV protease inhibitors based on inorganic polyhedral metallacarboranes.** J Med Chem. 2009 Nov 26;52(22):7132-41.

Kontakty: P. Řezáčová rezacova@uochb.cas.cz; J. Konvalinka konval@uochb.cas.cz, I. Krumlová (PR) krumova@uochb.cas.cz