

## Errata

*Strana 37, kapitola 2.3.4., druhý odstavec ve správném znění :*

Schopnost inhibovat primárně kompetitivním mechanismem proteolytickou aktivitu HIV-1 proteasy byla v nedávné době identifikována laboratoří Doc. Jana Konvalinky u derivátů kobalt bis(1,2-dikarbolliidu), látek s dikarba-*closo*-dodekaborany strukturně příbuzných. Tyto molekuly, jak je možno vidět na příkladu inhibitoru GB-110 zobrazeného na obrázku 10, ve své struktuře komplexují ion  $\text{Co}^{3+}$  mezi dvě karboranové klece, u kterých tak kovový ion nahrazuje jeden z vrcholů ikosaedru [113]. Vzniklá struktura, tvarově podobná burskému oříšku, je stálá, chemicky dobře modifikovatelná, syntheticky dostupná a dostatečně hydrofobní a nukleofilní. To z ní dělá ideálního kandidáta na vedoucí sloučeninu pro racionální návrh inhibitorů. Při opracovávání základního skeletu chemickými modifikacemi, které vedlo ke snížení  $\text{IC}_{50}$  až k řádu desítek nanomolární [30,114] bylo též vytvořeno několik sloučenin, u kterých se potvrdil mechanismus inhibice jiný než kompetitivní. Byly syntetizovány jak látky s mechanismem nekompetitivním, smíšeným tak inhibitory akompetitivní [115].

*Strana 72, kapitola 5.6. první odstavec ve správném znění:*

Pro strukturní charakterizaci komplexu HIV-1 proteasy s jejím akompetitivním metallakarboranovým inhibitorem GB-110 pomocí EPR spektroskopie představovala problém skutečnost, že v původní struktuře inhibitoru byl kovovým iontem koordinujícím dvě karboranové klece kobaltnatý kation  $\text{Co}^{3+}$ , který samozřejmě neposkytuje EPR signál (viz obrázek 10, strana 38) Byl proto navržen a Dr. Václavem Šíchou z ÚACH syntetizován analog inhibitoru, ve kterém byl  $\text{Co}^{3+}$  ion nahrazen paramagnetickým EPR aktivním iontem  $\text{Fe}^{3+}$ . Struktura Fe analogu GB-110 je zobrazena na obrázku 24A. Pro nový inhibitor byla stanovena hodnota koncentrace pro dosažení padesátiprocentní inhibice enzymové reakce ( $\text{IC}_{50}$ ) a byl ověřen mechanismus inhibice vůči HIV-1 protease divokého typu. Výsledky analýz spolu se srovnáním s původním kobaltovým analogem jsou shrnuty v tabulce 9, výnos pro stanovení mechanismu inhibice pak znázorněny na obrázku 24B.

*Strana 73, kapitola 5.6, legenda tabulky 9 ve správném znění:*

*Tabulka 9:* srovnání inhibičních charakteristik GB-110 s jeho analogem obsahujícím ion  $\text{Fe}^{3+}$ . Data pro GB-110 byla získána od Ing. Jany Pokorné z laboratoře Doc. Jana Konvalinky na ÚOCHB.