

Rhomboidní proteázy jsou intramembránové serinové proteázy. Původně byly objeveny jako proteiny důležité pro zárodečný vývoj *Drosophily melanogaster*, dnes je však známo, že se nachází napříč všemi skupinami organismů a jsou spojovány s řadou významných onemocnění a patogenů. Příkladem je malárie, úplavice, Parkinsonovo onemocnění, řada typů rakoviny či diabetes. Avšak u řady rhomboidních proteáz dosud neznáme jejich přirozené substráty, a tedy ani jejich funkce není často objasněna na molekulární úrovni. Vývoj jejich specifických inhibitorů je důležitý jednak pro jejich využití jako nástrojů buněčné biologie k objasnění role rhomboidních proteáz, ale také pro jejich potenciální využití ve farmakoterapii. Doposud známé inhibitory rhomboidních proteáz jsou charakteristické elektrofilním centrem, které cílí na nukleofilní serin v rámci neobvyklé serin-histidinové katalytické dyády rhomboidů.

Zatím největší potenciál vykazují inhibitory v podobě peptidyl  $\alpha$ -ketoamidů s různými substituenty vázanými na dusík ketoamidové skupiny, které byly dříve vyvinuty v naší laboratoři. Jsou velmi účinné, reverzibilní, selektivní a laditelné. Jejich výhodou je také to, že využívají elektrofilní ketoamidovou skupinu, která je součástí i některých již schválených léčiv. Cílem mé práce bylo pokusit se dále zvýšit účinnost těchto inhibitorů, a to na základě analýzy prostorových vlastností aktivního centra rhomboidu a testováním substituentů vázanými na dusík ketoamidové skupiny inhibitoru o různé velikosti a strukturně-chemických vlastnostech. Zvětšující se velikost hydrofobních substituentů a jejich větvení vedlo ke zvýšení účinnosti inhibitoru. Nejúčinnějším větveným inhibitorem byla sloučenina **22**, která byla zároveň schopna překonat vnější bakteriální membránu a inhibovat endogenní rhomboidní proteázu GlpG v bakterii *E. coli*. Zvýšenou účinnost větvených inhibitorů jsem se pokusil objasnit s pomocí počítačového modelu. Zde jsem zjistil, že větvené inhibitory se silně váží na pátý helix a pátou smyčku rhomboidní proteázy – tedy do oblasti označované jako „prime site“, která se podle některých teorií účastní vazby a štěpení substrátů. Význam této studie se dotýká nejen bakteriálních rhomboidních proteáz, ale v důsledku konzervovanosti základní proteinové struktury a mechanismu štěpení je princip větvených inhibitorů potenciálně aplikovatelný i na další rhomboidy za cílem studia jejich funkce či farmakologické intervence.