

Abstrakt

Aspartátová proteasa katepsin D (KatD) je spojená s řadou patologií, a proto jsou zkoumány molekulární mechanismy regulace její aktivity, které mají potenciální využití v biomedicíně. Tato disertační práce je zaměřena na nové přirozené endogenní inhibitory KatD, analýzu jejich interakce a na odvození syntetických inhibičních biomimetik.

Byly identifikovány dvě skupiny inhibitorů KatD jako prvních specifických endogenních regulátorů tohoto enzymu. (1) Sfingolipidy jsou komplexními modulátory lidského KatD v závislosti na struktuře. Zatímco sfingosiny a ceramidy jsou inhibitory KatD, jejich fosforylované deriváty naopak fungují jako aktivátory KatD. Byla nalezena korelace mezi působením těchto sfingolipidů na KatD a jejich modulačním účinkem na nádorové buňky. (2) Analýzou KatD parazitárního původu byl identifikován nový mechanismus inhibice, který je konzervovaný u aspartátových proteas rodiny pepsinu. Autokatalytickým působením je z proenzymu KatD uvolněn peptidový fragment, který působí jako alosterický inhibitor, jenž se váže do exomísta na povrchu aktivního enzymu. Dále byly připraveny syntetické makrocyclické inhibitory lidského KatD, které mimikují vazebnou konformaci bakteriálního inhibitoru pepstatinu v aktivním místě aspartátových proteas. U těchto biomimetických inhibitorů lze na základě provedené analýzy strukturně-funkčních vztahů cíleně modifikovat vlastnosti.

Disertační práce přináší významné informace o třech nových typech inhibitorů KatD a regulačních mechanismech, které mohou být využity pro racionální navrhování inhibičních léčiv u patologií spojených s aspartátovými proteasami typu KatD.