

ABSTRAKT

Serinracemasa je pyridoxal-5'-fosfát dependentní enzym zodpovědný za biosyntézu D-serinu v centrální nervové soustavě. D-serin je důležitý neurotransmitter, který se podílí na aktivaci N-methyl-D-aspartátových receptorů pro glutamát. Nadměrná stimulace zmíněných receptorů může vést k různým neuropatologiím, jako je Alzheimerova choroba, amyotropní laterální skleróza, epilepsie a další. Pro zmírnění příznaků těchto onemocnění se v klinické praxi využívají přímé blokátory NMDA receptorů. Řada těchto látek ale způsobuje nežádoucí účinky a je tedy zapotřebí hledat méně škodlivé blokátory či regulátory působící na jiné cíle terapeutického zásahu, které přímo ovlivňují aktivaci NMDA receptorů. V této souvislosti se právě specifická inhibice serinracemasy zdá být slibnou strategií pro snížení nadměrné stimulace dotyčných receptorů.

Myší serinracemasa sdílí 89% identitu se svým lidským ortologem, přičemž bylo prokázáno, že oba zmíněné enzymy vykazují podobné kinetické parametry a jsou inhibovány stejnými látkami s podobnou efektivitou. Pro hledání potentních inhibitorů lidské serinracemasy tedy mohou být využity myší modely. Nicméně, i přesto, že byla testována celá řada nejrůznějších látek, vysoce efektivní inhibitory serinracemasy ještě nebyly identifikovány. Tato studie měla za cíl navázat na výzkum provedený doposud a prozkoumat, zda modifikace zatím nejúčinnějších publikovaných inhibitorů serinracemasy – *L-erythro*-3-hydroxyaspartátu a malonátu – může vést k zisku více potentních regulátorů dotyčného enzymu.

Za tímto účelem byla exprimována, purifikována a charakterizována myší serinracemasa. 50 různých sloučenin bylo následně testováno pro jejich potenciální inhibiční aktivitu vůči připravenému rekombinantnímu enzymu. U nejúčinnějších látek byla poté prozkoumávána vazebná afinita a mechanismus inhibice, přičemž byl nalezen doposud nejefektivnější kompetitivní inhibitor serinracemasy – dichloromalonát. Zároveň byly identifikovány nové substráty vedlejší reakční aktivity serinracemasy, které vykazují jedny z nejlepších dosud publikovaných kinetických konstant.