

Abstrakt

Schistosomóza je závažné infekční onemocnění postihující více než 200 milionů lidí v oblasti tropů a subtropů. Původcem je parazit krevnička, který žije v cévách člověka a živiny získává degradací hemoglobinu z krve hostitele působením trávicích proteas. V současnosti je k dispozici pouze jediný lék proti schistosomóze a hrozba vzniku rezistence vyvolává potřebu vývoje nových terapeutik. Katepsin B1 (SmCB1) je klíčovou trávicí proteasou krevničky střevní (*Schistosoma mansoni*) a představuje cílovou molekulu pro terapeutický zásah. Tato práce podává komplexní charakterizaci SmCB1 zaměřenou na vztah struktury a aktivity a na inhibiční regulaci s využitím šesti vyřešených krystalografických struktur molekulárních forem a komplexů SmCB1.

SmCB1 je syntetizován ve formě neaktivního zymogenu, ve kterém N-koncový propeptid působí jako přirozený intramolekulární inhibitor blokující aktivní místo. Detailní biochemickou a strukturní analýzou byl identifikován nový unikátní mechanismus procesu aktivace zymogenu, při kterém je propeptid odštěpen, a byla popsána regulace tohoto procesu pomocí glykosaminoglykanů. Studium proteolytické aktivity SmCB1 prokázalo, že se jedná o enzym působící jako endopeptidasa i exopeptidasa a představuje tak účinný nástroj pro trávení hemoglobinu hostitele. Významná část práce se zabývala vyhledáním účinných molekul pro inhibici SmCB1 a to s využitím dvou přístupů. Zaprvé byly navrženy a syntetizovány reverzibilní peptidové inhibitory odvozené ze struktury propeptidu, které jsou funkční *in vitro* v mikromolárních koncentracích. Zadruhé byly identifikovány peptidomimetické inhibitory s vinylsulfonovou reaktivní skupinou, které jsou funkční *in vitro* v nanomolárních koncentracích. Mechanismus jejich interakce byl detailně studován pomocí krystalových struktur komplexů s SmCB1 a s využitím metod výpočetní chemie. Účinnost vinylsulfonových inhibitorů byla prokázána *ex vivo* při supresi živých parazitů.

Závěrem, tato práce pomohla definovat SmCB1 jako cílovou molekulu pro supresi *S. mansoni* a přinesla nové typy inhibitorů pro potenciální vývoj léčiv proti schistosomóze.