

Abstrakt

Lidský katepsin K (KatK) je lysozomální cysteinová proteasa exprimovaná především v osteoklastech. Fyziologická funkce spočívá v degradaci extracelulární kostní matrix, kde je nejúčinnějším enzymem pro štěpení kolagenu. Zvýšená enzymatická aktivita KatK je spojena s osteoporózou a dále revmatoidní artritidou a osteoartritidou. Proto je KatK cílovou molekulou pro léčbu uvedených patologií a k jeho regulaci jsou vyvíjena chemoterapeutika na bázi proteasových inhibitorů. Tato práce se zabývá reaktivními peptidomimetickými a nízkomolekulárními inhibitory KatK typu thiadiazolů, vinylketonů a cyanohydrazidů. Soustředí se zejména na určení vazebného módu selektivních inhibitorů a charakterizaci jejich interakcí s aktivním místem KatK. Přístupy rentgenostrukturní analýzy jsou kombinovány s výpočetní chemií, enzymologickou analýzou a buněčnými testy k objasnění vztahu mezi strukturou a biochemickou aktivitou těchto inhibitorů. Získané výsledky přinášejí významné informace pro navrhování a optimalizaci nových vysoce účinných a selektivních inhibitorů KatK určených pro vývoj potenciálních léčiv a diagnostických sond.

Klíčová slova: katepsin K, proteasa, inhibitor, 3D struktura, osteoporóza