

Abstrakt (ČJ)

Klíšťata jsou ektoparazité s globálním rozšířením, kteří se živí krví hostitele a přenášejí řadu významných patogenů na člověka a domácí zvířata. Úspěšné sání klíšťat je umožněno bioaktivními molekulami ve slinách klíšťat, které jsou injikovány do tkáně hostitele. Mezi intenzivně studované patří proteasové inhibitory proteinového charakteru, které jsou atraktivní pro využití v biomedicině.

Tato práce je zaměřena na nové typy proteasových inhibitorů ze slin klíštěte *Ixodes ricinus*, vektoru Lymfské boreliózy a klíšťové encefalitidy, a *Ornithodoros moubata*, vektoru návratné horečky a afrického moru prasat. Výzkum se soustředil na biochemickou a strukturní charakterizaci tří zástupců proteasových inhibitorů z rodin cystatinů, serpinů a tyropinů jako základ pro vysvětlení jejich biologické funkce při interakci klíštěte s hostitelem.

Cystatin OmC2 z *O. moubata* byl identifikován jako širokospektrální inhibitor cysteinových katepsinů hostitele s endopeptidasovou i exopeptidasovou aktivitou. Vyřešení krystalové struktury umožnilo popsat vztah mezi strukturou OmC2 a jeho inhibiční specifitou. V biologických testech byla prokázána schopnost OmC2 modulovat imunitní odpověď hostitele a ve vakcinačních experimentech supresní efekt na *O. moubata*. Serpin IRS-2 z *I. ricinus* je účinným inhibitorem dvou serinových proteas imunitních buněk hostitele, chymasy a katepsinu G. Díky tomu potlačuje IRS-2 procesy agregace krevních destiček a akutního zánětu, jichž se tyto proteasy účastní. Funkční specifita reaktivního centra IRS-2 byla analyzována pomocí krystalové struktury. Tyropin IrThy z *I. ricinus* má úzkou inhibiční specifitu omezenou pouze na tři cysteinové katepsiny hostitele s endopeptidasovou aktivitou, které se účastní imunitních odpovědí. Unikátní inhibiční specifita byla vysvětlena pomocí vyřešené NMR struktury a bylo zjištěno, že specifita je dále modulována glykosaminoglykany z tkání hostitele.

Disertační práce přináší nové významné informace pro pochopení mechanismů molekulárních interakcí mezi klíštětem a hostitelem a dále bioaktivní proteiny, které mají potenciální využití jako antigeny při vývoji protiklíštěcích vakcín a léčiva s unikátními farmakologickými účinky.