

KATEPSINOVÉ PROTEASY V PATOLOGII

MARTIN HORN^a, ADÉLA JÍLKOVÁ^{a,b}
a MICHAEL MAREŠ^a

^a Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha, ^b Katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 2030/8, 128 40 Praha 2
mares@uochb.cas.cz

Došlo 6.12.13, přijato 6.1.14.

Klíčová slova: katepsiny, proteasy, proteolýza, proteasové inhibitory, chemoterapeutika, hematofágní parazité

Obsah

1. Úvod
2. Struktura a aktivita katepsinů
 - 2.1. Aspartátové katepsiny
 - 2.2. Cysteinové katepsiny
 - 2.3. Serinové katepsiny
3. Lidské katepsiny ve fyziologii a patologii
4. Katepsinové proteasy parazitů
5. Výzkum katepsinů na ÚOCHB AV ČR

1. Úvod

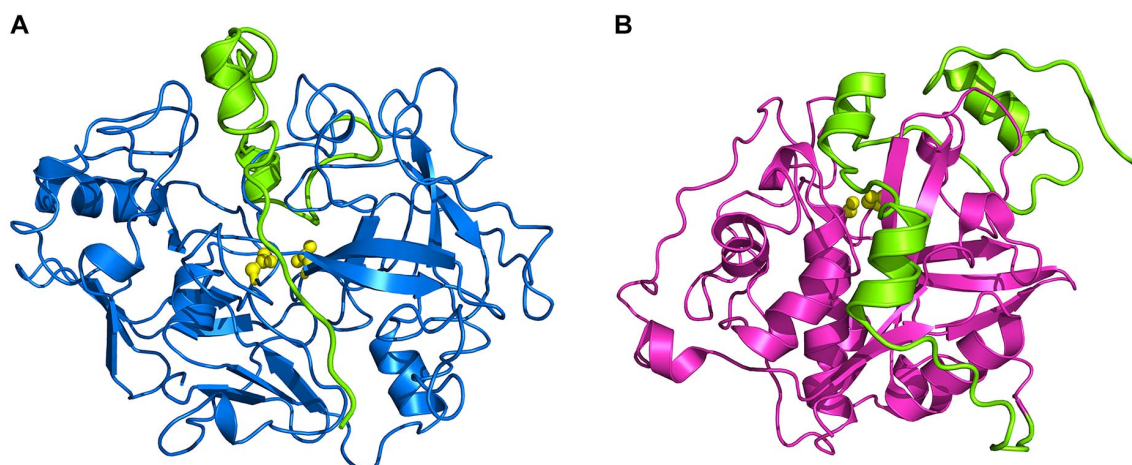
Jméno katepsiny je odvozeno z řeckého „kathesein“ – trávit a bylo původně použito jako označení proteas aktivních v kyselém prostředí lysosomů savčích buněk. Tato organela obsahuje kolem 50 kyselých hydrolytických enzymů, které se podílejí na intracelulárním katabolismu. Katepsiny představují soubor hlavních proteolytických enzymů (proteas nebo obecněji peptidas) lysosomů, jenž je např. v lidském genomu tvořen 15 katepsiny. Tato skupina je přitom heterogenní z pohledu molekulární evoluce a jednotlivé katepsiny spadají do tří nepříbuzných tříd proteas klasifikovaných jako cysteinové, aspartátové a serinové proteasy. Savčí lysosomální katepsiny byly původně považovány pouze za nástroj pro vnitrobuněčnou nesespecifickou degradaci proteinů v kyselém prostředí endodosomalního-lysosomalního kompartmentu, kde odbourávají intracelulární nebo endocytované extracelulární proteiny. Tento pohled na katepsiny se nicméně změnil v posledních dvou desetiletích v několika směrech. Jednak byly aktivní katepsiny lokalizovány také v dalších buněčných kompartmentech, jako je jádro, cytoplazma nebo plasmatická membrána a jednak byly nalezeny sekretované do extracelulárního prostředí. V různých kompartmen-

tech pak katepsiny plní odlišné a specifické fyziologické úlohy jako je např. prezentace antigenů, přestavba extracelulární matrix nebo procesování hormonů. Jejich aktivita je přitom přesně regulována a chyby v tomto kontrolním procesu jsou spojené se vznikem řady patologií, jako jsou např. nádorová a neurodegenerativní onemocnění, artritida a osteoporóza. Další nový směr v pochopení funkcí katepsinů vychází z objevu příbuzných proteas katepsinového typu u řady organismů. Studovány jsou zejména trávicí katepsiny u parazitů a patogenů, které se klíčovým způsobem účastní interakcí s hostitelem, a u herbivorních hmyzích škůdců. Katepsinové proteasy byly identifikovány také u rostlin, kde se podílejí na obranyschopnosti proti patogenům. Uvedené rozšiřování skupiny původních savčích katepsinů a velká rozmanitost jejich funkcí mění původní historické vymezení pojmu katepsin a vede k jeho volnějšímu používání při klasifikaci identifikovaných eukaryotických proteas. Tato práce se soustředí na katepsiny člověka a parazitů, které představují perspektivní cílové molekuly v biomedicině, na něž se zaměřuje vývoj nových chemoterapeutik.

2. Struktura a aktivita katepsinů

2.1. Aspartátové katepsiny

Lidské katepsiny D a E patří do třídy aspartátových proteas, konkrétně rodiny pepsinu (rodina A1 z klanu AA podle proteasové databáze MEROPS, <http://merops.sanger.ac.uk>). Oba aspartátové katepsiny působí jako endopeptidasy (tj. štěpí substrát uvnitř polypeptidového řetězce) s maximální aktivitou v kyselém prostředí pH 3,5 až 5,0. Ve struktuře substrátu jsou preferovány hydrofobní aminokyseliny kolem štěpené peptidové vazby v pozicích P1 a P1'. Katepsiny D a E jsou biosyntetizovány ve formě neaktivního proenzymu (zymogenu), který je z endoplasmatického retikula transportován do lysosomů a v jejich kyselém prostředí aktivován. Proces aktivace zahrnuje proteolytické odštěpení aktivačního peptidu (tzv. propeptidu) z N-konce molekuly zymogenu. Prostorová struktura aktivního enzymu je tvořena dvěma doménami, které jsou odděleny štěrbinou aktivního místa, kde se nacházejí dva katalytické aspartátové zbytky (obr. 1A). Propeptid se ve struktuře zymogenu váže do aktivního místa a zamezuje tak přístupu substrátu. Lidský katepsin D je monomerní glykoprotein s molekulovou hmotností 48 kDa, jehož aktivace probíhá částečně autokatalyticky a dále působením jiných lysosomalních proteas. Lidský katepsin E je aktivován autokatalyticky a poté vytváří dimer (84 kDa), ve kterém jsou dvě monomerní jednotky spojeny disulfidovým můstkem.



Obr. 1. 3D struktura neaktivního prekursoru (zymogenu) aspartátových a cysteinových katepsinů: (A) lidský katepsin D, (B) katepsin B1 z krevničky střevní (*Schistosoma mansoni*). Aktivační peptid (propeptid, vyznačen zeleně) blokuje aktivní místo a interaguje s katalyckými aminokyselinovými zbytky (žlutě); během aktivace enzymu je tento peptidový segment proteolyticky odštěpen

2.2. Cysteinové katepsiny

Genom člověka kóduje celkem 11 katepsinů (tab. I), které patří do třídy cysteinových proteas z rodiny papainu (rodina C1 klanu CA). Jedná se o monomerní glykoproteiny s molekulovou hmotností v rozmezí 25–35 kDa; výjimkou je katepsin C, který tvoří tetramerní oligomery (180 až 200 kDa). Cysteinové katepsiny mají optimální aktivitu v mírně kyselém pH, pouze katepsin S je funkční i v neutrální oblasti pH. Jednotlivé cysteinové katepsiny jsou endopeptidasy nebo exopeptidasy, které štěpí substrát uvnitř polypeptidového řetězce resp. na jeho koncích. Typickými endopeptidasami jsou např. katepsiny L, K a S. Mezi exopeptidasami patří (1) aminopeptidasy katepsin H a katepsin C (dipeptidylaminopeptidasa I), které odštěpují po jedné resp. dvou aminokyselinách z N-konce substrátu a (2) karboxypeptidasy katepsin X a katepsin B, které odštěpují po jedné resp. dvou aminokyselinách z C-konce substrátu (katepsin B navíc tuto karboxydipeptidasovou aktivitu kombinuje s aktivitou endopeptidasovou).

Cysteinové katepsiny jsou stejně jako ostatní skupiny katepsinů biosyntetizovány ve formě neaktivního zymogenu, který je aktivován proteolytickým odstraněním N-koncového propeptidu, jenž blokuje aktivní místo (obr. 1B). Prostorová struktura aktivovaného katepsinu je tvořena dvěma doménami; mezi nimi se nachází štěrbina aktivního místa se dvěma katalyckými zbytky cysteinu a histidinu. Polypeptidový řetězec substrátu se váže do aktivního místa aminokyselinovými zbytky P3-P2-P1-P1'-P2' (štěpena je vazba mezi P1 a P1'), kterým odpovídají vazebná podmísta S3 až S2'. U katepsinů s endopeptidasovou aktivitou umožňuje aktivní místo vazbu do všech podmíst, zatímco u katepsinů s exopeptidasovou aktivitou je počet podmíst omezen. Dochází k tomu pomocí strukturních prvků, které blokují vazebná podmísta S3/S2 u aminopeptidas nebo S3'/S2' u karboxypeptidas, což dovoluje vazbu pouze N- resp. C-konce řetězce substrátu (obr. 2). Kon-

krétní design vazebných podmíst určuje preferované aminokyselinové zbytky substrátu a tak řídí specifitu jednotlivých cysteinových katepsinů.

2.3. Serinové katepsiny

Katepsin A a G patří ve třídě serinových proteas do odlišných rodin S10 (rodina karboxypeptidasy Y), resp. S1 (rodina chymotrypsinu). Aktivní místo těchto serinových katepsinů obsahuje katalyckou triádu aminokyselin serinu, histidinu a kyseliny asparagové. Lidský katepsin A (karboxypeptidasa A, lysosomální protektivní protein) je multifunkčním lysosomálním enzymem, který má v kyselém pH karboxypeptidasovou aktivitu a v neutrálním pH deamidasaovou a esterasovou aktivitu. Katepsin A se vyskytuje ve formě dimeru (98 kDa) a tvoří makrokomplexy s dalšími třemi lysosomálními hydrolasami, které stabilizuje. Lidský katepsin G je monomerním glykoproteinem (28 kDa) s pH optimem cca 8. Není typickou lysosomální proteasou, ale vyskytuje se pouze v azurofilních granulích neutrofilních leukocytů příbuzných lysosomům. Více informací k této kapitole lze nalézt v pramenech¹⁻⁶.

3. Lidské katepsiny ve fyziologii a patologii

Lidské katepsiny jsou nejlépe prostudovanou skupinou katepsinů pro jejich významnou roli v mnoha fyziologických procesech a přímý vztah k řadě vážných patologií (tab. I). Jsou multifunkčními proteasami, které mohou působit jednak jako nespecifické degradační enzymy a jednak jako vysoce specializované proteasy při modifikaci specifických proteinů. Mezi základní funkce katepsinů patří především (1) endosomální/lysosomální odbourávání proteinových substrátů (včetně fragmentace antigenů), (2) degradace extracelulární matrix a (3) proteolytické děje a kaskády s limitovanou proteolýzou, jako je aktivace zymogenů enzymů, zpracování neuropeptidů, hormonů

Tabulka I

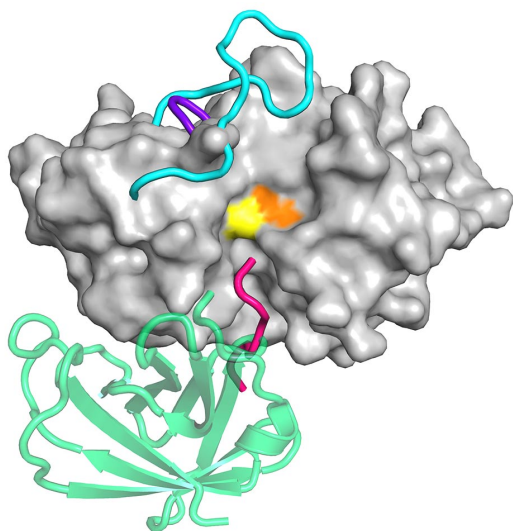
Přehled katepsinových proteas kódovaných v genomu člověka a jejich základní biochemické a biologické charakteristiky

Katepsin	Proteolytická aktivita	Výskyt	Patologie
<i>Aspartátové katepsiny (rodina A1)</i>			
Katepsin D	endopeptidasa	nespecifický	rakovina, revmatoidní artritida, neurodegenerativní onemocnění
Katepsin E	endopeptidasa	buňky imunitního systému, osteoklast	rakovina
<i>Cysteinové katepsiny (rodina C1)</i>			
Katepsin B	endopeptidasa/ karboxydipeptidasa	nespecifický	rakovina, revmatoidní artritida, pankreatitida
Katepsin C (dipeptidyl aminopeptidasa I)	aminodipeptidasa	nespecifický	Papillon-Lefevrův syndrom, Haim-Munkův syndrom
Katepsin F	endopeptidasa	nespecifický	rakovina, neuronální lipofuscinóza
Katepsin H	aminopeptidasa/ endopeptidasa	nespecifický	rakovina, ateroskleróza
Katepsin K	endopeptidasa	osteoklast	osteoporóza, revmatoidní artritida, osteoartróza, pyknodysostóza ^a
Katepsin L	endopeptidasa	nespecifický	rakovina, ateroskleróza, obezita, epidermální hyperplazie, kardiomyopatie, zánětlivá onemocnění
Katepsin O	endopeptidasa	nespecifický	rakovina
Katepsin S	endopeptidasa	antigen prezentující buňky	bronchiální astma, zánět kloubů (artritida), ateroskleróza, lupénka, rakovina, neurodegenerativní onemocnění
Katepsin V	endopeptidasa	brzlík, varlata, rohovka	autoimunitní onemocnění, myasthenia gravis
Katepsin W (lymfopain)	endopeptidasa	T-lymfocyty, NK buňky	není známo
Katepsin X	karboxypeptidasa	nespecifický	rakovina, zánětlivá onemocnění
<i>Serinové katepsiny (rodina S10 a S1)</i>			
Katepsin A (karboxypeptidasa A)	karboxypeptidasa	nespecifický	galaktosialidóza ^a
Katepsin G	endopeptidasa	neutrofilní granulocyty (azurofilní granule)	zánětlivá onemocnění, Papillon-Lefevrův syndrom ^a

^a Genetické autosomálně recesivní onemocnění

a růstových faktorů. Katepsiny se účastní řady důležitých fyziologických procesů jako např. zpracování a prezentace antigenů na MHC-II molekulách při adaptivní imunitě, aktivace neutrofilů a cytotoxických imunitních buněk, buněčná proliferace a apoptóza, remodelace tkání a resorpce kostí, angiogeneze a homeostáza kůže. Chybná regulace katepsinů je spojená s patologickými stavy, jako jsou např. neurodegenerativní onemocnění, obezita, ateroskleróza, plicní emfyzém, revmatická artritida, osteoporóza a rakovina. Zvláště dvěma posledním uvedeným je věnována v současné době značná pozornost z pohledu vývoje nových strategií léčby. V případě katepsinu K, který se klíčo-

vým způsobem podílí na vzniku osteoporózy, jsou uváděny na trh syntetické inhibitory této proteasy jako antiosteoporotická léčiva. V nádorové patologii se většina katepsinů účastní vzniku a progresu alespoň jednoho typu nádoru, např. žaludku (katepsin X a E), tlustého střeva (katepsin B) nebo prsu a prostaty (katepsin D), a proto jsou katepsiny intenzivně studovány jako diagnostické markery a potenciální cílové molekuly pro vývoj protinádorové terapie. Působení katepsinů v patofyziologii nádorů je značně komplexní a např. katepsin D se podílí nejen svou proteolytickou aktivitou, ale také jako proteinový mitogen. U katepsinů je dále známo několik genetických autosomálně rece-



Obr. 2. Celková 3D architektura cysteinových katepsinů určuje jejich endopeptidasovou a exopeptidasovou aktivitu. Šedě je zobrazen povrch endopeptidasy katepsinu L; katalytické aminokyselinové zbytky (cystein žlutě, histidin oranžově) vyznačují oblast štěpení substrátu v aktivním místě, které je umístěno vertikálně po celé čelní straně molekuly. U exopeptidas je aktivní místo po stranách omezeno pomocí specifických strukturních segmentů, což umožňuje vstup pouze *N*- nebo *C*-konce substrátu a jeho štěpení v aminopeptidasovém resp. karboxypeptidasovém módu. Klíčové segmenty s touto funkcí jsou zobrazeny tužkovým modelem podle 3D struktur aminopeptidas katepsinu H („minichain“ purpurově) a katepsinu C („exclusion domain“ zeleně) a karboxypeptidas katepsinu B („occluding loop“ azurově) a katepsinu X („miniloop“ fialově)

sivních onemocnění způsobených mutací katepsinových genů (tab. I).

Regulace katepsinů je nezbytná pro jejich kontrolované fyziologické působení a porušení této rovnováhy je spojené s patologiemi. Kontrola funkce probíhá na několika úrovních, zejména regulací genové exprese, řízeným transportem katepsinů do cílových kompartmentů, regulací procesu aktivace zymogenů a modulací aktivity katepsinů pomocí pH, specifických modulátorů a inhibitorů. Mezi molekuly s komplexním modulačním působením patří glykosaminoglykany, které ovlivňují aktivaci, aktivitu, stabilitu a substrátovou specifitu řady katepsinů. Zásadní je role selektivních inhibitorů katepsinů, které patří do několika rodin proteinů: cysteinové katepsiny jsou inhibovány cystatiny, tyropiny a některými serpiny, serinové katepsiny inhibují především serpiny. Pro lidské aspartátové katepsiny není znám žádný endogenní proteinový inhibitor, ale jejich aktivita je blokována pomocí specifických sfingolipidů. Více informací k této kapitole lze získat v citovaných článcích^{5–11}.

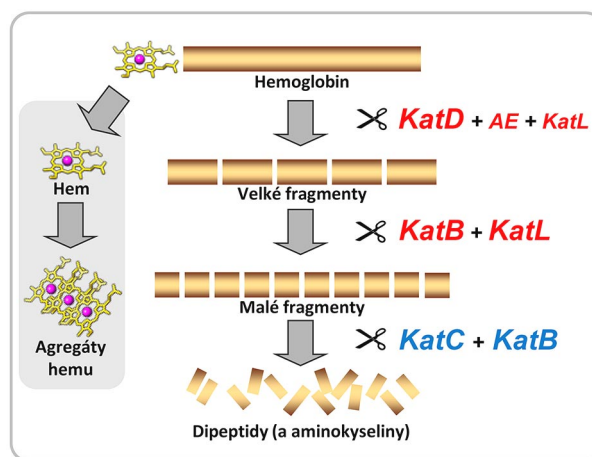
4. Katepsinové proteasy parazitů

Proteasy parazitů patří mezi hlavní faktory při patogenezě parazitických onemocnění a účastní se řady klíčových

procesů včetně invaze hostitele, migrace v jeho tkáních, procesu trávení krevních proteinů, překonání imunitního systému a modulace zánětu. Katepsinové proteasy jsou nezbytnou součástí proteolytické výbavy parazitů, zejména byly identifikovány cysteinové proteasy (typu katepsinu B, L, F a C) a aspartátové proteasy (typu katepsinu D). Byly studovány u řady endoparazitů patřících mezi prvoky a helminty a dále u ektoparazitických členovců, kteří jsou přenašeči patogenů (bakterií, prvků a virů); jejich typičtí představitelé jsou uvedeni v tab. II.

Parazitická onemocnění představují globální zdravotní problém; chorobami jako malárie, schistosomóza, leishmanióza a trypanosomózy jsou infikovány stovky milionů lidí po celém světě, způsobují každoročně miliony úmrtí a obrovskou sociální a ekonomickou zátěž (tab. II). Katepsinové proteasy vzhledem ke svému významu pro životaschopnost parazitů jsou perspektivními cílovými molekulami pro nové strategie léčby parazitárních chorob.

Jako konkrétní příklad uvedme dva hematofágní parazity, krevničku střešní (*Schistosoma mansoni*) a klíště obecné (*Ixodes ricinus*). Krevnička je parazitický helmint způsobující schistosomózu, kterou je v tropických a subtropických zemích nakaženo přes 240 milionů osob. Dospělci krevničky žijí v cévním systému a živí se krví člověka, především hlavním krevním proteinem hemoglobinem. Trávicí systém krevničky zodpovědný za trávení hemoglobinu je tvořen sadou aspartátových a cysteinových katepsinů uvedených v obr. (3), jejichž proteolytické aktivity jsou komplementární a vytvářejí dokonalý hemoglobinolytický aparát. Schistosomální katepsin B1 působí jako endopeptidasa i exopeptidasa a byl identifikován jako cílová molekula pro racionální vývoj potenciálních léčiv proti schisto-



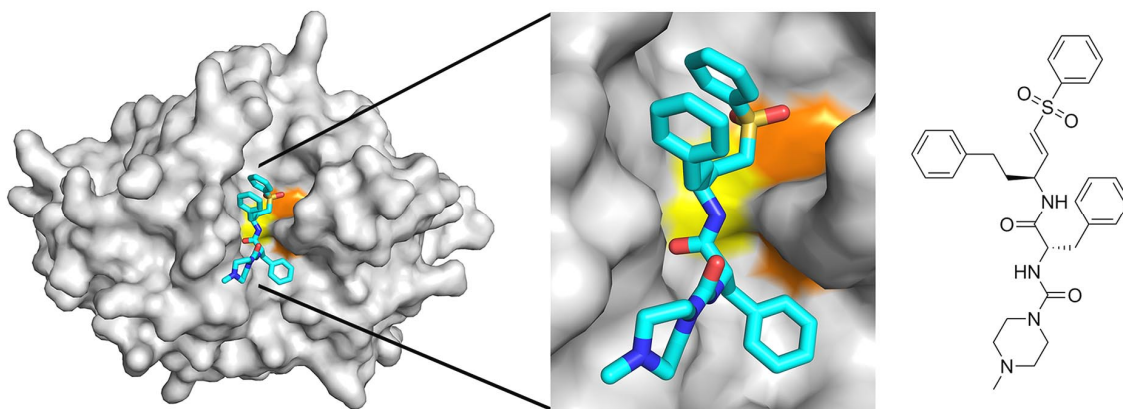
Obr. 3. Proteolytické trávení hemoglobinu z krve hostitele je ve střevě parazitických krevniček a klíšťat řízeno systémem aspartátových a cysteinových katepsinů. Hemoglobin je postupně degradován proteasami s endopeptidasovou aktivitou (červeně) a exopeptidasovou aktivitou (modře). Oblast působení katepsinů D, L, B a C je označena KatD, KatL, KatB a KatC (AE je asparaginylenopeptidasa). Uvolněný toxický hem je odstraněn tvorbou agregátů

Tabulka II

Příklady významných hematofágních parazitů, kteří využívají proteasy katepsinového typu pro trávení proteinů hostitele

Parazit	Klasifikace	Trávicí proteasy		Onemocnění (milióny nakažených osob)
		cysteinové proteasy rodiny papainu	aspartátové proteasy rodiny pepsinu	
Trypanosoma americká a spavičná (<i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>T. brucei gambiense/rhodesiense</i>)	protisté (prvoci)	cruzain, rhodesain, TbCB		Chagasova choroba, spavá nemoc ^a (10)
Ničivka útrobní (<i>Leishmania donovani</i>)	protisté (prvoci)	CPA, CPB		leishmanióza (1,5)
Zimnička tropická (<i>Plasmodium falciparum</i>)	protisté (prvoci)	falcipain 2, 3, 2', DPAP1	plasmepsin I, II, IV	malárie (350)
Krevnička střešní (<i>Schistosoma mansoni</i>)	helminti (ploštěnci)	SmCB1, SmCC, SmCL	SmCD	schistosomóza (bilharzióza) (240)
Motolice jaterní (<i>Fasciola hepatica</i>)	helminti (ploštěnci)	FhCB, FhCL		fasciolóza ^a (5)
Měchovec americký a lidský (<i>Necator americanus</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i>)	helminti (hlístice)	necpain, NaCP3, AdCP2	NaAPR-1, 2, AdAPR-1	ankylostomóza (700)
Klíště obecné (<i>Ixodes ricinus</i>)	členovci (pavoukovci)	IrCB1, IrCL1, IrCC	IrCD1	vektor lymeské borreliózy a klíšťové encefalidity

^a Tato onemocnění jsou také ekonomicky vysoce významné parazitózy hospodářských zvířat (odhadovaná množství nakažených zvířat jsou více než 50 miliónů pro spavou nemoc a 600 miliónů pro fasciolózu)



Obr. 4. 3D struktura katepsinu B1 z krevničky střešní (*S. mansoni*) v komplexu s inhibítozem K11777. Povrch katepsinu je šedý a zvýrazněny jsou katalytické aminokyselinové zbytky (cystein žlutě, histidin oranžově), tyčinkový model inhibítozem je tyrkysový (barevné kódování atomů: uhlík tyrkysově, dusík modře, kyslík červeně, síra žlutě). Zobrazen je celkový komplex a v detailu pohled do aktivního místa, vpravo je chemická struktura inhibítozem

somóze na bázi syntetických inhibítozem tohoto enzymu (obr. 4).

Klíště obecné je hlavním přenašečem lymeské borreliózy a klíšťové encefalidity v Evropě. Trávicí systém klíšťat je překvapivě podobný tomu, který využívá krevnička, a obsahuje analogické katepsiny pro degradaci hemoglobinu. Interakce klíšťate s hostitelem vyžaduje ještě další sys-

tém související s katepsiny – sliny klíšťat obsahují řadu biologicky aktivních proteinů, které mají antiproliferační, antikoagulační, imunomodulační a protizánětlivé působení a umožňují úspěšné sání krve na hostiteli. Mezi nimi hrají významnou roli cystatiny a serpiny, které fungují jako inhibítozem cysteinových a serinových katepsinů hostitele, a regulují imunitní a zánětlivou reakci ve prospěch paraziti-

ta. Uvedené trávicí katepsiny a slinné katepsinové inhibitory představují nové cílové molekuly pro vývoj tzv. protiklišťecích vakcín, které zabráňují sání klíšťat a přenosu patogenů. Více informací k této kapitole podávají cit.^{12–18}.

5. Výzkum katepsinů na ÚOCHB AV ČR

Výzkum katepsinů má za sebou více než šedesátiletou historii, silně akceleroval v posledních dvou desetiletích a v současné době je jednou z nejrychleji se rozvíjejících oblastí proteolýzy. Na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR jsou katepsiny studovány v kontinuitě od konce 60. let a tato práce významně přispěla zejména k určování primárních struktur a pochopení funkce savčích katepsinů a přirozených inhibitorů katepsinových proteas. V současné době se náš výzkum soustředí na katepsiny spojené s patologií a na medicínálně významné proteolytické systémy založené na katepsinech. Příkladem jsou katepsiny účastnící se nádorových a alergických onemocnění a dále proteolytické systémy parazitů způsobujících helmintózy a klíšťat přenášejících patogeny. Cílem řešených projektů je analýza vztahu struktury a funkce katepsinů a určení molekulárních mechanismů regulace jejich aktivity jako základ pro vývoj nových terapeutických přístupů a potenciálních léčiv. Více informací o problematice katepsinů a tématech výzkumu na ÚOCHB AV ČR je na webových stránkách <http://www.uochb.cz/web/structure/186.html>.

Referát vznikl v rámci řešení grantových projektů P302/11/1481, a výzkumného záměru RVO 61388963.

LITERATURA

- Zaidi N., Kalbacher H., v knize: *Handbook of Proteolytic Enzymes* (Rawlings N. D., Salvesen G., ed.), sv. I, kap. 6, 3. vydání. Elsevier, Amsterdam 2013.
- Fusek M., Mareš M., Větvíčka V., v knize: *Handbook of Proteolytic Enzymes* (Rawlings N. D., Salvesen G., ed.), sv. I, kap. 8, 3. vydání. Elsevier, Amsterdam 2013.
- Pshezhetsky A., v knize: *Handbook of Proteolytic Enzymes* (Rawlings N. D., Salvesen G., ed.), sv. III, kap. 754, 3. vydání. Elsevier, Amsterdam 2013.
- Korkmaz B., Horwitz M. S., Jenne D. E., Gauthier F.: *Pharmacol. Rev.* **62**, 726 (2010).
- Turk V., Stoka V., Vasiljeva O., Renko M., Sun T., Turk B., Turk D.: *Biochim. Biophys. Acta* **1824**, 68 (2012).
- Novinec M., Lenarčič B.: *Biomolecular Concepts* **4**, 287 (2013).
- Žebrakovská I., Máša M., Srp J., Horn M., Vávrová K., Mareš M.: *Biochim. Biophys. Acta* **1811**, 1097 (2011).
- Masson O., Bach A. S., Derocq D., Prebois C., Laurent-Matha V., Pattingre S., Liaudet-Coopman E.: *Biochimie* **92**, 1635 (2010).
- Mohamed M., Sloane B. F.: *Nat. Rev. Cancer* **6**, 764 (2006).
- Mason S. D., Joyce J. A.: *Trends Cell Biol.* **21**, 228 (2011).
- Colbert J. D., Matthews S. P., Miller G., Watts C.: *Eur. J. Immunol.* **39**, 2955 (2009).
- McKerrow J. H., Caffrey C., Kelly B., Loke P., Sajid M.: *Annu. Rev. Pathol.* **1**, 497 (2006).
- Sojka D., Franta Z., Horn M., Caffrey C. R., Mareš M., Kopáček P.: *Trends Parasitol.* **29**, 276 (2013).
- Kašný M., Mikeš L., Hampl V., Dvořák J., Caffrey C. R., Dalton J. P., Horák P.: *Adv. Parasitol.* **69**, 205 (2009).
- Jílková A., Řezáčová P., Lepšík M., Horn M., Váchová J., Fanfrlík J., Brynda J., McKerrow J. H., Caffrey C. R., Mareš M.: *J. Biol. Chem.* **286**, 35770 (2011).
- Horn M., Nussbaumerová M., Šanda M., Kovářová Z., Srba J., Franta Z., Sojka D., Bogyo M., Caffrey C. R., Kopáček P., Mareš M.: *Chem. Biol.* **16**, 1053 (2009).
- Chmelář J., Oliveira C. J., Řezáčová P., Francischetti I. M., Kovářová Z., Pejler G., Kopáček P., Ribeiro J. M., Mareš M., Kopecký J., Kotsyfakis M.: *Blood* **117**, 736 (2011).
- Salát J., Paesen G. C., Řezáčová P., Kotsyfakis M., Kovářová Z., Šanda M., Majtán J., Grunclová L., Horák H., Andersen J. F., Brynda J., Horn M., Nunn M. A., Kopáček P., Kopecký J., Mareš M.: *Biochem. J.* **429**, 103 (2010).

M. Horn^a, A. Jílková^{a,b}, and M. Mareš^a (^a *Institute of Organic Chemistry and Biochemistry Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague*, ^b *Department of Biochemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague*): **Cathepsin Proteases in Pathology**

Cathepsin research is one of the most progressive areas in proteolysis. Cathepsins are a diverse group of eukaryotic peptidases belonging to the aspartic, cysteine and serine classes. They act as both non-specific proteases and as specific processing enzymes in numerous physiological and pathological processes. In humans, their dysregulation is associated with severe pathologies, such as cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases, arthritis, and osteoporosis. Proteolytic systems controlled by cathepsins are a critical part of host-pathogen and host-parasite interactions as demonstrated for cathepsin-like peptidases from, e.g., hematophagous parasites, herbivorous insects and plants. Because of the broad involvement of cathepsins in pathological processes, they are among today's top-priority drug targets. This review provides an update on the structure and function of pathology-associated cathepsins in humans and human parasites.