

1. Souhrn

Metylace histonů hraje důležitou roli téměř ve všech buněčných procesech a udržování její správné hladiny zajišťují histon metyltransferázy a histon demethylázy. Nesprávná regulace hladiny metylace histonů je spojena s narušením regulace genové exprese a následně také s různými vývojovými defekty a nemocemi. V této práci jsme se zaměřili na lyzin demethylázy KDM2A a KDM2B a na jejich KDM2A-SF a KDM2B-SF izoformy postrádající demetylační aktivitu. Lyzin demethylázy KDM2A a KDM2B byly studovány převážně pro svojí demetylační funkci, kterou vykonávají na promotorech obsahujících CpG ostrovy. Jejich alternativní izoformy KDM2A-SF a KDM2B-SF však nebyly doposud detailněji studovány. Hlavním úkolem této práce bylo proto podrobně charakterizovat KDM2A-SF a zaměřit se také na roli, kterou by KDM2A-SF a KDM2B-SF mohli potenciálně hrát v kanonické Wnt signalizaci. Zjistili jsme, že *KDM2A-SF* mRNA vzniká působením alternativního intronového promotoru a není tak produktem alternativního sestřihu. Ukázali jsme, že KDM2A-SF startovní kodón leží v exonu, který odpovídá *KDM2A* exonu 14 a určili jsme tak přesnou aminokyselinovou sekvenci KDM2A-SF proteinu. Pomocí knockdown experimentů specifických pro jednotlivé KDM2A izoformy jsme dále ukázali, že KDM2A-SF narozdíl od KDM2A-LF vytváří v jádře distiktní struktury na pericentromerickém heterochromatinu a to v závislosti na proteinu HP1 α . Tyto transkripčně umlčené pericentromerické oblasti vykazují vysoké hladiny H3K36me2. Jelikož H3K36me2 je substrátem demethylázové aktivity KDM2A, došli jsme k závěru, že tyto oblasti jsou vázány KDM2A-SF izoformou. Dále jsme ukázali, že KDM2A-SF a KDM2B-SF potlačují kanonickou Wnt signalizaci navzdory tomu, že jim chybí demethylázová doména. Tato práce zdůrazňuje důležitost rozlišování mezi různými proteinovými izoformami a jejich rozdílnými funkcemi, které mohou v některých případech být i antagonistické.