

## ***Abstrakt***

Multifunkční protein Daxx se jako adaptér či histonový chaperon podílí na značném množství buněčných pochodů zahrnujících regulaci apoptotické či stresové signalizace, antivirové odpovědi, transkripce a dalších pochodů spojených s chromatinem. Procesy, které souvisejí s chromatinem, Daxx ovlivňuje pomocí své interakce s DNA-metyltransferázou-1, histondeacetylázami a s ATPázou remodelující chromatin ATRX. V komplexu s ní Daxx působí jakožto histonový chaperon pro histon-3.3, důležitý pro udržování konstitutivního heterochromatinu například v oblasti centromer a telomer.

Hlavním cílem této dizertační práce byla hlubší analýza buněčných funkcí proteinu Daxx za pomoci identifikace a funkční charakterizace nových proteinů, které s ním interagují. K jejich vyhledání byl použit kvasinkový dvojhybridní systém a výsledkem byla identifikace několika nových interagujících proteinů, převážně jaderných a spojených zejména s regulací chromatinu. Detailněji byla analyzována interakce proteinu Daxx s ATPázou remodelující chromatin Brg1. Ta byla potvrzena jak *in vitro*, tak i v živých buňkách, kde spolu oba proteiny nejvíce asociovaly v komplexech s vyšší relativní molekulovou hmotností. Tyto předpokládané remodelační komplexy obsahovaly vedle Brg1 i další s ním asociované faktory (BAF). Společná lokalizace obou proteinů byla po jejich nadprodukcí pozorována také v jaderných PML-tělíscích. Při hledání částí obou proteinů, které interakci zprostředkovávají, bylo zjištěno, že Daxx váže oblast Brg1 mezi jeho N-koncovými doménami QLQ a HSA, ale také blíže neurčenou oblast v C-koncové části proteinu. Obdobně Brg1 asocioval jak s N-koncovou částí proteinu Daxx, tak i s jeho centrální oblastí. Jejich vzájemnou interakci tedy pravděpodobně zprostředkovávají nejméně dvě části obou proteinů. Následná funkční analýza interakce proteinů Daxx a Brg1 ukázala, že zatímco v buněčné linii SW13 se Daxx podílí na inhibici genové exprese regulované proteinem Brg1, v buněčné linii MCF10a jsou oba proteiny nezbytné pro aktivaci exprese genu SNCAIP. Daxx by tedy mohl působit v některých případech jakožto transkripční korepresor, ale v jiných coby koaktivátor genové exprese. Jeho interakce s proteinem Brg1 navíc může ovlivňovat regulaci struktury chromatinu během pochodů, které s regulací transkripce bezprostředně nesouvisejí.