

ABSTRAKT

Tato diplomová práce je součástí projektu, jehož cílem je vývoj nízkomolekulárních látek schopných inhibovat interakci lidského transkripčního faktoru FOXO3 s DNA. Hlavním cílem této diplomové práce je charakterizace interakcí DNA-vazebné domény proteinu FOXO3 (FOXO3-DBD) s nízkomolekulární látkou S9, která inhibuje vazbu FOXO3-DBD na DNA pomocí různých biofyzikálních technik, jako je NMR, mikrotermoforéza a nativní elektroforéza.

Transkripční faktory FOXO jsou důležité a evolučně konzervované regulační proteiny, které se účastní mnoha důležitých buněčných dějů. Aktivita FOXO proteinů je regulována posttranslačními úpravami, z nichž nejdůležitější jsou fosforylace, acetylace a ubikvitinace. Forkhead transkripční faktory zastávají značný počet různých buněčných funkcí a účastní se mnoha buněčných signálních drah. Jejich exprese může probíhat tkáňově specificky. Obsahují asi 100 aminokyselin dlouhou DNA-vazebnou doménu složenou z několika částí. Mezi jejich funkce patří regulace buněčného cyklu a apoptózy, proliferace a diferenciacie buněk, kontrola metabolismu a regulace protistresové odpovědi. U nádorových buněk lymfoblastomu je resistance vůči chemoterapii zprostředkována právě vysokou aktivitou transkripčního faktoru FOXO3.

Z tohoto důvodu je nutné hledat způsoby, jak cíleně potlačit funkci tohoto proteinu.

Klíčová slova

FOXO3, exprese, purifikace, NMR, MST, EMSA