

Abstrakt

Jaderné receptory zahrnují rozsáhlou rodinu transkripčních faktorů, které jsou silnými regulátory tkáňového metabolismu, homeostázy a vývoje tkáně živočišných druhů včetně člověka. Jsou zvláště zajímavé pro svoji schopnost reagovat na vyvážení hormonů, metabolitů, xenobiotik či uměle vytvořených molekul a převést interakci s těmito malými lipofilními molekulami do specifického regulačního signálu.

Při hledání jaderných receptorů, jejichž úloha by mohla být kritická pro nervovou tkáň u bezobratlých a zachovalá během vývoje živočichů, jsme identifikovali blízký homolog TLX obratlovců u ploštěnky *Schmidtea mediterranea*. Ploštěnky představují velmi slibný biologický model pro studium tkáňové homeostázy a regenerace. Ploštěnky jsou schopny vstřebávat vlastní tkáň a použít je jako zdroj energie během hladovění, a pomocí neoblastů znovu vytvořit celé svoje tělo při dostatku potravy. Informatická analýza veřejně přístupných dat sekvenovacího projektu *Schmidtea mediterranea* ukázala, že genom planarií obsahuje minimálně jeden gen s vysokým stupněm podobnosti s genem *tlx* obratlovců. Klonovali jsme kompletní CDS (coding DNA sequence of cDNA) a charakterizovali jsme gen funkčně. Ukázali jsme, že TLX (NR2E1) vykazuje u ploštěnky a obratlovců vysokou podobnost v jejich celé délce kódující sekvenci a odvozeného proteinu. Zjistili jsme, že TLX u ploštěnky, který jsme nazvali *Smed-tlx-1*, je exprimován v hlavičce, jakož i v kaudální části těla. Exprese *Smed-tlx-1* v hlavičce je přitom alespoň 10x vyšší ve srovnání s kaudální částí. Exprese *Smed-tlx-1* se po podání potravy zvyšuje přibližně dvakrát v obou těchto částech těla ploštěnky. Experimenty s RNA interferencí dále ukázaly, že *Smed-tlx-1* je kritický pro zachování stavby těla během cyklů hladovění/krmení a pro integritu oblasti mozku a očí ploštěnky.

V druhé části práce jsme se u glioblastomových buněčných linií zabývali expresí a distribucí TLX v buňkách. Zjistili jsme, že TLX se v buňkách nachází v několika formách proteinu, což svědčí o možných posttranslačních modifikacích TLX. V imunofluorescenční a kolokalizační studii jsme ukázali, že TLX je lokalizován do jádra i cytoplasmy a že jeho intracelulární distribuce může být regulována.

Naše výsledky ukazují, že funkce NR2E1 v homeostáze a vývoji nervové tkáně je evolučně zachovalá a že funkční mechanismus by mohl zahrnovat regulaci jeho intracelulární distribuce.