

## **ABSTRAKT**

Signální dráha Wnt je jednou z hlavních cest mezibuněčné komunikace zajišťujících úspěšnou embryogenezi, regeneraci tkání a homeostázi mnohobuněčných organismů. Mutace v této signální dráze tudíž vedou ke vzniku vrozených vad a různých onemocnění, především rakoviny.

$\beta$ -katenin je hlavním vnitrobuněčným prostředníkem kanonické signalizace Wnt (tzv. signalizace Wnt/ $\beta$ -katenin). V nestimulovaných buňkách je koncentrace  $\beta$ -kateninu udržována na velmi nízké úrovni neustálou degradací za pomoci multiproteinového komplexu a transkripce cílových genů proto neprobíhá. Naopak, po vazbě ligandu Wnt na receptorový komplex je degradační komplex inaktivován a hladina  $\beta$ -kateninu stoupá.  $\beta$ -katenin následně vstupuje do jádra, kde vytváří komplexy s transkripčními faktory rodiny TCF/LEF, pro tuto dráhu specifickými, a spouští tak expresi cílových genů. Signální dráha Wnt je na všech svých úrovních regulována celkově až stovkou různých faktorů.

Podkladem pro předkládanou disertační práci jsou čtyři odborné články a dosud nepublikovaná data, jež mají za cíl lépe porozumět regulaci signální dráhy Wnt. První publikace se zaměřuje na pořadí posttranslačních úprav ligandů Wnt. Druhý článek pojednává o pozitivním vlivu jaderné bílkoviny Dazap2 na hladinu signalizace Wnt/ $\beta$ -katenin. Třetí studie charakterizuje protein TROY jako nový inhibitor signální dráhy Wnt v kmenových buňkách střevního epitelu exprimujících LGR5. Poslední publikace popisuje proces vytvoření dvou myších kmenů s cílenou změnou v genu *Hic1*. Tyto myši umožňují studovat roli genu *Hic1 in vivo*. Závěrečná kapitola obsahuje nepublikované údaje o dynamice jaderných tělísek HIC1, o interakci polypeptidu HIC1 se členy signální dráhy Wnt, o nových cílových genech transkripčního represoru HIC1 a v neposlední řadě o důsledku podmíněné ztráty genu *Hic1* ve střevním epitelu, což má za následek nesprávnou diferenciaci sekrečních buněk a následně zvýšenou citlivost k rakovinnému bujení.

Věřím, že naše výsledky přispěly k objasnění regulace této základní signální dráhy řídící vývoj živočichů.