

Abstrakt

Tato bakalářská práce je součástí projektu, jehož cílem je vývoj a studium nízkomolekulárních látek, schopných inhibovat interakci lidského transkripčního faktoru FOXO3 s DNA, obsahující specifický motiv rozpoznávaný DNA-vazebnou doménou FOXO3. FOXO3 je jedním ze čtyř zástupců FOXO třídy forkhead transkripčních faktorů, evolučně konzervovaných proteinů účastnících se mnoha významných buněčných dějů. Mezi tyto se řadí regulace buněčného cyklu, odpověď na oxidativní stres, kontrola buněčného metabolismu a apoptóza. FOXO3 hraje významnou roli v procesu kancerogeneze, kde může vystupovat jednak jako tumorový supresor, ale zároveň může svou funkcí přispívat ke zvýšení odolnosti některých nádorových buněk vůči chemoterapii. Vzhledem k biologické funkci transkripčního faktoru FOXO3 má studium jeho nízkomolekulárních inhibitorů velký význam. V této práci byla studována sloučenina S9 oxalát jako potenciální inhibitor FOXO3-DNA vazebné interakce.

Cílem této bakalářské práce byla (I) příprava jak neznačené, tak ^{15}N značené DNA-vazebné domény (DBD) proteinu FOXO3, (II) studium interakcí mezi FOXO3 DBD a nízkomolekulárním inhibitorem S9 oxalát pomocí NMR a analýzy elektroforetické mobility, EMSA a (III) predikce vazebné konformace a interakcí mezi FOXO3 DBD a nízkomolekulárním inhibitorem pomocí metod molekulového dokování.

Výsledky experimentů ukázaly, že sloučenina S9 oxalát přímo interaguje s DNA-vazebnou doménou FOXO3 a je schopna inhibovat její vazbu na DNA obsahující specifický rozpoznávaný motiv. Dále bylo identifikováno vazebné místo pro sloučeninu S9 oxalát a nejpravděpodobnější vazebná konformace.