

Abstrakt

Mezi nejdůležitější regulátory genové exprese u zvířat patří jaderné receptory (NRs) a jejich koregulátory, zejména Mediátorový komplex. Zvláštní zájem vzbuzují NRs zúčastňující se na metabolické a vývojové regulaci a na karcinogenesi: receptory hormonů štítné žlázy (TRs) a retinoidové X receptory (RXRs). Ve své práci se podjímám úkolu objasnit některé aspekty regulace genové exprese těmito NRs: míru evoluční konzervace jejich signalizačních drah; mechanismy negativní regulace jadernými receptory; a možné aplikace těchto objevů v klinické medicíně. Použil jsem bioinformatické a mikroskopické metody, včetně metod genové editace, a to na třech úrovních evoluce zvířat ke studiu vtahu NRs a Mediátoru. Reversní genomická analýza u lidských pacientů trpících syndromem rezistence k thyroidním hormonům je využita k posouzení struktury a funkce subdomén TR β . Porovnání sekvencí, vázné studie a *in vivo* experimenty u *Trichoplax adhaerens* vedly k identifikaci blízkého ortologu lidského RXR na počátku evoluce zvířat. Použitím analýzy databází, editace genomu a mikroskopie jsme identifikovali skutečný ortolog mediátorové podjednotky 28 u *Caenorhabditis elegans*, což poukazuje na zásadní homologii Mediátorového komplexu mezi nematody a člověkem. Analýza vztahu mezi druhy posiluje koncept konzervace regulační osy NR-Mediator u všech *metazoa*. Na tomto základě navrhuji hypotetický funkční model negativní regulace NRs a diskutuji možnou roli TR, RXR a MED s dopady na pochopení karcinogenese a možné aplikace v molekulární a klinické onkologii.