

## ABSTRAKT

RNA-dependentní RNA polymerasa viru chřipky je heterotrimerický komplex, který má zásadní roli v životním cyklu viru. Je zodpovědná za virovou replikaci a transkripci. Jedna z jejích podjednotek, PA podjednotka, interaguje s PB1 podjednotkou prostřednictvím důležité protein-proteinové interakce na své C-koncové doméně. Tato interakce, která je zprostředkována  $3_{10}$  helixem, je nutná k utvoření celého heterotrimerického komplexu. N-koncová doména navíc obsahuje místo s endonukleasovou aktivitou se dvěma manganatými ionty. Obě tyto domény jsou považovány za slibné terapeutické cíle. V současnosti jsou přístupy v léčbě a prevenci chřipkového onemocnění limitované na sezónní očkování a existuje pouze několik léků, které ve velké většině cílí na jiné proteiny viru chřipky. U řady z nich však dochází k rychlému vývoji rezistentních mutací, nebo mají závažné vedlejší účinky.

Tato práce nabízí strukturní náhledy na dvě domény PA podjednotky. První část se věnuje charakterizaci a optimalizaci minimálního peptidu odvozeného z PB1 podjednotky, který interaguje s C-koncovou doménou PA podjednotky a brání jejich dimerisaci. Výsledky z této části mohou být považovány za počáteční bod pro racionální vývoj prvních inhibitorů PA-PB1 protein-proteinové interakce proti viru chřipky. V druhé polovině jsme zkoumali rostlinné chemické látky flavonoidy a sloučeniny z nich odvozené jako možné inhibitory endonukleasové domény. Pomocí rentgenové krystalografie jsme popsali vazebné módy těchto látek v aktivním místě PA podjednotky a identifikovali tak cílový protein těchto látek, které jsou hojně používané při chřipkovém onemocnění.