

## Abstrakt

Tato práce se zabývá studiem protein-proteinové interakce lidských transkripčních faktorů FOXO4 a p53. Za stresových podmínek spolu p53 a FOXO4 v jádře interagují. Jejich interakce je spojena se zvýšenou transkripcí proteinu p21, inhibitoru cyklin-dependentních kinas, který je zodpovědný za zastavení buněčného cyklu a přechod buněk do senescentního stavu. Senescentní buňky jsou vyčleněny z buněčného cyklu a nejsou schopny zastávat svoji fyziologickou funkci, za to však ale zůstávají metabolicky aktivní a do okolí vylučují prozánětlivé faktory. Akumulace senescentních buněk se pokládá za jednu z hlavních příčin stárnutí a je spojena s rozvojem celé řady onemocnění. Je známo, že tvorba komplexu FOXO4:p53 vede k upřednostnění procesu senescence před apoptózou, zatímco narušení této interakce vede k odblokování procesu apoptózy. V důsledku toho jsou senescentní buňky odstraněny, dochází k jejich nahrazení a ke znovuobnovení tkáňové homeostázy. Molekulární mechanismus, jakým tato protein-proteinová interakce reguluje transkripci proteinu p21 není známa. Aktivita p53 i FOXO4 je regulována celou řadou posttranslačních modifikací. Jednou z těchto posttranslačních modifikací je fosforylace FOXO4 proteinkinasou AKT na residuech T32, S197 a S262, ke které dochází po aktivaci PI3K/AKT signální dráhy, jež také souvisí se senescencí. První dvě z těchto fosforylačních míst tvoří vazebná místa pro dimerní regulační proteiny 14-3-3. Stále je však nejasné, zda fosforylace a následná vazba proteinů 14-3-3 nějak ovlivňuje interakci FOXO4 s p53. Proto byl v této práci studován vliv fosforylace FOXO4 a následné vazby dimerního 14-3-3 proteinu na schopnost interagovat s p53 pomocí metody sedimentační rychlosti analytické ultracentrifugace. Výsledky této práce ukazují, že zatímco samotná fosforylace FOXO4 nemá vliv na interakci s p53, vazba 14-3-3 proteinu znemožňuje tvorbu komplexu FOXO4:p53.

**Klíčová slova:** FOXO, p53, buněčná senescence, protein-protein interakce, posttranslační modifikace, 14-3-3