

Abstrakt v češtině

snRNP patří k nejdůležitějším částem sestřihového komplexu. Jejich životní cyklus se odehrává v cytoplasmě, kde probíhají první fáze jejich biogeneze, a také v jádře, kde plní svoji hlavní funkci. Všechny snRNP jsou složeny z krátké nekódující RNA, z Sm či LSm proteinů tvořící 7-členný kruh a z proteinů specifických pro každý snRNP. Jejich životní cyklus začíná v jádře, kde jsou transkribovány RNA polymerázou II nebo III. Poté jsou transportovány do cytoplasmy. Během své cytoplasmatické fáze se formuje Sm kruh kolem specifické sekvence na RNA pomocí SMN komplexu a následně se trimetyluje čepička na 5'konci snRNA. Tyto 2 úpravy jsou signálem, že je snRNP připravena na transport do jádra, kde je hromaděna v jaderných strukturách nazývajících se Cajalova tělíska. V Cajalových tělískách probíhá finální část jejich zrání.

Průběh snRNP biogeneze je průběžně kontrolován. První kontrola probíhá v jádře ihned po jejich transkripci a následuje vytvoření exportního komplexu. Druhý kontrolní bod je v cytoplasmě a zahrnuje tvorbu Sm kruhu. Víme, že Sm kruh je tvořen SMN komplexem ale detailní mechanismus je stále neznámý. Pokud snRNA neprojde těmito kontrolními body, tak je v cytoplasmě degradována. Avšak, jak buňka rozlišuje mezi normálními a defektními snRNA se stále neví.

Třetí a poslední kontrolní bod se nachází v Cajalových tělískách. Signál, který navádí snRNP do těchto struktur je stále nepopsaný.

V mé práci jsme se soustředili na roli Sm kruhu v kontrole kvality během životního cyklu snRNP v jádře i v cytoplasmě.

Nejprve jsme našli důležitý motiv v Sm proteinech, který je zodpovědný za lokalizaci snRNP do Cajalových tělísek a zároveň jsme navrhli model, kde Sm kruh hraje důležitou roli při kontrole kvality zrání snRNP v Cajalových tělískách.

V druhé části jsme zkoumali roli proteinu Gemin3, který je součástí SMN komplexu zodpovědného za skládání Sm kruhu v cytoplasmě. Naše výsledky ukazují, že Gemin3 je RNA helikáza, jejíž funkcí v životním cyklu snRNP je rozplétat sekundární strukturu snRNA pro lepší přístup Sm vazebného místa pro tvorbu Sm kruhu.

Nakonec jsme se soustředili na osud nezralých snRNP, které nebyly schopny získat Sm kruh v cytoplasmě. Ukázaly jsme, že nezralé částice jsou hromaděny v cytoplasmatických P tělíkách. Také jsme ukázaly novou roli LSm1 proteinu v degradaci špatných snRNA.