

## ABSTRAKT (ČEŠTINA)

Ubikvitinace patří k důležitým regulačním mechanismům buňky, které kontrolují různé biologické procesy mezi které patří diferenciaci, transkripce a buněčné dělení. Buněčné dělení vyžaduje duplikaci celého genomu v průběhu S- fáze buněčného cyklu, která je následována rovnoměrným rozdělením genetické informace mezi dvě dceřiné buňky v průběhu mitózy. Nesprávná regulace buněčného dělení může vést k aneuploidii, tedy k abnormálnímu počtu chromozomů v buňce. Aneuploidie jsou známou příčinou vzniku rakoviny. Systematická analýza genomu tisíců vzorků z rakovinných buněk ukázala, že většina nádorů má abnormální počet chromozomů. V mé dizertační práci jsem se zabývala studiem dvou proteinů, které jsou součástí ubikvitin- proteazomového systému, konkrétně deubikvitináza UCHL3 a ubikvitin ligáza Trim15. UCHL3 jsme identifikovali pomocí „high- throughput“ testování, které bylo cíleno na rozpoznání dosud neznámých faktorů regulujících buněčné dělení. Předchozí studie ukazují, že zvýšenou expresi UCHL3 můžeme najít v buňkách některých nádorů a to především ve vzorcích rakoviny tlustého střeva. Můj výzkum ukázal, že UCHL3 reguluje správné seskupení chromozomů v metafázi a jejich následné rozdělení do dvou dceřiných buněk. Ztráta (delece) UCHL3 vede k nesprávnému uchycení chromozomů k dělicímu vřeténku a k následnému chybnému rozdělení chromozomů jehož častým důsledkem je aneuploidie. S využitím proteomiky se nám podařilo určit potenciální substrát UCHL3, kterým je kináza Aurora B jež je pro správný průběh mitózy nezbytná. Výsledky proteomické studie se mi podařilo ověřit a ukázat tak, že UCHL3 se váže na Auroru B a že ji deubikvitinuje v počáteční fázi mitózy. V rámci své doktorské práce jsem se zabývala také studiem ubikvitin ligázy Trim15 a jejím vlivem na regulaci buněčného cyklu, adhezi a motilitu buněk. Aneuploidie a genetická nestabilita jsou průvodními jevy většiny druhů rakovin a adhezivita buněk hraje důležitou roli v invazivitě nádorového onemocnění a jeho schopnosti metastazovat. Výsledky mé práce poukazují na to, že oba studované proteiny mohou mít významnou úlohu v karcinogenezi.