

SOUHRN

Organizace a dynamika mikrotubulů se mění s ohledem na potřeby buňky při jejím růstu, dělení a diferenciaci, a také při vnitrobuněčném transportu i přenosu signálů. Centrozomální mikrotubuly se tvoří pomocí γ -tubulinových komplexů (γ TuRC). Ačkoliv signální dráhy regulující mikrotubulární nukleaci zůstávají do značné míry neznámé, posttranslační modifikace stavebních proteinů γ TuRC a jejich interakčních partnerů hrají důležitou úlohu při modulaci nukleace. V předkládané disertační práci jsme funkčně charakterizovali úlohu protein tyrosin fosfatázy SHP-1 a E3 UFM-protein ligázy 1 (UFL1) interagující s proteinem CDK5RAP3 (C53) při regulaci centrozomální mikrotubulární nukleace. Rovněž jsme v tomto procesu objasnili roli profilinu 1, regulačního proteinu aktinových filament.

Zjistili jsme, že SHP-1 v žírných buňkách kostní dřeně (BMMC) tvoří komplexy s γ TuRC proteiny a inhibuje nukleaci mikrotubulů snížením množství γ -tubulinu/ γ TuRC v centrozómech. Navrhli jsme nový mechanismus, při kterém aktivní centrozomální Syk kináza, fosforylovaná na tyrosinu a regulovaná SHP-1, moduluje nukleaci mikrotubulů během aktivace BMMC pomocí antigenu.

Poprvé jsme ukázali, že proteinový komplex UFL1/C53 se může podílet na regulaci nukleace mikrotubulů. Protein C53, jehož množství je regulováno UFL1, se váže na centrozómy. Při generování ER stresu se C53 uvolňuje z centrozómů, což vede ke zvýšení nukleace mikrotubulů a dochází také k expanzi ER. Tyto nálezy ukazují na nový mechanismus k uvolnění ER stresu stimulací nukleace mikrotubulů.

Popsali jsme doposud neznámou funkci profilinu 1, který se vedle regulace polymerace aktinu účastní i centrozomální nukleace mikrotubulů. Profilin 1 tak u savčích buněk koordinuje organizaci mikrotubulů a aktinových filament. Zjistili jsme také, že jak rostlinné, tak živočišné vysoce purifikované γ -tubuliny mají schopnost polymerovat i v nepřítomnosti asociovaných proteinů.