

Abstrakt

Ubikvitin ligázy jsou zodpovědné za specifické rozpoznání proteinů určených k odstranění pomocí proteazomu. Cílem našeho projektu byla molekulární a funkční charakterizace ubikvitin ligázy SCF^{FBXO38}. Podobně jako u mnoha jiných není její biologická funkce dosud podrobně objasněna, přestože se jedná o jedinou ubikvitin ligázu, jejíž mutace vedou k rozvoji distální formy svalové atrofie. V první části našeho projektu jsme identifikovali nové substráty této ubikvitin ligázy, a to jaderné proteiny ZXDA a ZXDB, jejichž funkce není dosud popsána. Pomocí genetických a biochemických metod jsme prokázali, že proteiny ZXDA/B jsou pozitivními regulátory integrity centromerického chromatinu, a že experimentální inaktivace ubikvitin ligázy SCF^{FBXO38} vede ke stabilizaci proteinů CENP-A a CENP-B v oblasti centromer, a to v závislosti na ZXDA/B.

Ve druhé části projektu jsme se zaměřili na analýzu myšího modelu s delecí genu *Fbxo38*. Prokázali jsme, že ztráta *Fbxo38* vede k poruchám růstu, které postihují různé orgány včetně samčí reprodukční soustavy. Podrobnou histologickou analýzou jsme odhalili patologické změny v semenotvorných kanálcích doprovázené nižší produkcí spermií a sníženou fertilitou. Dále jsme ukázali, že FBXO38 je funkčně exprimována v Sertoliho buňkách, které jsou nezbytným regulátorem spermatogeneze. V souladu s našimi pozorováními z lidských nádorových linií jsme potvrdili, že ztráta FBXO38 vede ke stabilizaci proteinu ZXDB a centromerického chromatinu také v Sertoliho buňkách. Nakonec jsme odhalili, že FBXO38 se účastní procesu terminální diferenciaci Sertoliho buněk a že ztráta FBXO38 vede ke zpoždění jejich maturace.

Tato práce popisuje novou biochemickou dráhu účastnící se regulace centromerického chromatinu a myší spermatogeneze.