

## Abstrakt

Glykogensyntázakináza-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) je serin/threoninová proteinkináza účastnící se řady signálních procesů. Farmakologická inhibice GSK-3 $\beta$  má neuroprotektivní a neuroregenerativní účinky a její dysregulace se vyskytuje u řady neurodegenerativních, neuromuskulárních, vývojových a psychiatrických poruch. GSK3 $\beta$  je základní součástí kanonické dráhy Wnt, která se podílí na vývoji nervové soustavy. Signalizace Notch, stejně jako Wnt, hraje klíčovou roli ve vývoji, ale její vztah ke GSK-3 $\beta$  zůstává nejasný. Existující literatura uvádí, že GSK-3 fosforyluje intracelulární doménu Notch, ale rozchází se v tom, zda GSK3 $\beta$  ovlivňuje signalizaci Notch pozitivně nebo negativně. Takový molekulární "cross-talk" je velmi komplexní a kromě prosté fosforylace mohou interakce existovat na více úrovních za účasti dalších proteinů. Myotonická dystrofie je genetické nervosvalové onemocnění, které způsobuje dysregulovanou expresi mnoha proteinů, včetně GSK-3 $\beta$ , a vyznačuje se vývojovými, svalovými a neurologickými příznaky. Studium molekulárních interakcí v kontextu myotonické dystrofie může pomoci odhalit účinky, které mají GSK-3 $\beta$  a Notch na vývoj a onemocnění nervové a svalové soustavy.

Tato práce představuje přehled předchozích studií týkajících se vztahu mezi GSK-3 a Notch a uvádí mé pokusy o rozšíření předchozího výzkumu s použitím jiného přístupu. Z interaktomu GSK-3 $\beta$  ve svalových buňkách myotonické dystrofie byl vybrán protein VDAC1, který údajně interaguje jak s GSK-3 $\beta$ , tak s N1ICD (nepublikované výsledky hmotnostní spektrometrie poskytla Laboratoř strukturní biologie a buněčné signalizace), a byly připraveny molekulární nástroje umožňující rozsáhlejší studium tématu. GSK-3 $\beta$ , N1ICD a VDAC1 byly vizualizovány experimentálně pomocí imunocytochemie a *in silico* pomocí moderních technik založených na Alphafold.

**Klíčová slova:** GSK-3, glykogen syntáza kináza 3, Notch signalizace, crosstalk, neurodegenerace, myotonická dystrofie, přenos signálu, proteinová interakce