

## Abstrakt

Eukaryotní geny obsahují nekódující sekvence – introny, které jsou z pre-mRNA odstraňovány sestřihovými komplexy. Sestřihové komplexy se skládají z pěti RNA-proteinových podjednotek (U1, U2, U4/U6 a U5), které postupně nasedají na pre-mRNA a jsou společně s dalšími bílkovinami nutné pro vystřížení intronu. Mutace v bílkovinách důležitých pro RNA sestřih mohou způsobovat vážná onemocnění, například mutace zvaná AD29 vedoucí k záměně jediné aminokyseliny v proteinu hPrp31 (tato bílkovina je součástí U4/U6 sestřihového komplexu) je příčinou nemoci retinitis pigmentosa, která často končí úplnou slepotou. Ukázali jsme, že hPrp31 AD29 mutant je nestabilní a není řádně začleněn do sestřihových komplexů. Přesto vadný hPrp31 zřejmě má vliv na metabolismus buňky, protože zpomaluje buněčný růst a dělení, což by mohlo vysvětlit, proč tato mutace vede k retinitis pigmentosa.

Dále se zaměřujeme na roli buněčného jádra v pre-mRNA sestřihu. Nové U4/U6-U5 snRNP částice jsou přednostně skládány v nemembránových jaderných strukturách - Cajalových tělíscích. Zjistili jsme, že Cajalova tělíška jsou také důležitá pro recyklaci U4/U6-U5 snRNP. Vedle toho jsme se zaměřili na roli chromatinu (především acetylaci histonů) při regulaci alternativního sestřihu. Pomocí inhibitorů histonových deacetylázy jsme změnili alternativní sestřih více jak 700 genů. HDAC1 deacetylázová aktivita mění alternativní sestřih fibronektinu. Inhibice histonových deacetyláz zvyšuje acylaci histonů H4 a procesivitu RNA polymerázy II na alternativně stříhaných exonech fibronektinu. Současně HDAC inhibice snižuje kotranskripční vazbu sestřihového regulátoru SRp40 na alternativní exon fibronektinu. Věříme, že je v budoucnu možné použít inhibitory histondeacetyláz pro případnou léčbu onemocnění souvisejících s pre-mRNA sestřihem.