

## Souhrn

Jaderný myosin 1 je první myosin, který byl nalezený v buněčném jádře. Účastní se procesů jako je transkripce polymerasami I a II, remodelace chromatinu a pohyby chromosomů. Dosud však nebyl popsán přesný mechanismus funkce NM1 v buněčném jádře. Proto jsme připravili myš, která má delecí v genu kódujícím NM1 (NM1 KO).

Myo1c je izoforma NM1, která byla charakterizována jako cytoplasmatická. Jediným rozdílem mezi těmito dvěma izoformami je 16 aminokyselin, které obsahuje NM1 na svém N-konci a které byly dříve považovány za jaderný lokalizační signál. Nám se ale podařilo ukázat, že obě izoformy jsou translokovány do jádra, protože jaderný lokalizační signál se nachází v krku, což je doména, která je společná pro obě izoformy. Navíc jsme ukázali, že poměr mezi oběma izoformami je v jádře i v cytoplasmě stejný a delece NM1 nezpůsobuje kompenzační expresi Myo1c.

NM1 KO myši jsou životaschopné a vykazují minoritní změny v minerální hustotě kostí a velikosti červených krvinek. Dále jsme zjistili, že Myo1c může NM1 zastoupit ve funkcích jako je transkripce polymerasou I, což naznačuje, že tyto dvě izoformy jsou v buněčném jádře zaměnitelné a duplicitní. V cytoplasmě byla popsána interakce mezi Myo1c a PIP2, lipidem ze skupiny fosfoinositolů. Ukázali jsme, že PIP2 se nachází i v jádře, kde přispívá k propojení rané a pozdní fáze transkripce polymerasou I prostřednictvím interakce s UBF, fibrillarinem a NM1. Z našich výsledků vyplývá, že NM1 je preferenčně lokalizován v cytoplasmě a na plasmatické membráně a schéma jeho lokalizace je vysoce podobné s Myo1c. Navíc, z microarray analýzy KO myši vyplývá, že většina genů ovlivněných delecí NM1 je cytoplasmických, což naznačuje, že i NM1 má funkce v cytoplasmě, které jsou podobné funkcím Myo1c.

V souhrnu, obě izoformy myosinu jsou schopny translokovat do jádra stejným mechanismem, mají stejné funkce a myši s knock-outem NM1 proteinu nemají žádný výrazný fenotyp. Dále jsme zjistili, že NM1, v předchozích pracech popsáný jako jaderný protein, se nachází především v cytoplasmě a také na plasmatické membráně, kde se účastní podobných procesů jako Myo1c. PIP2, lipid ze skupiny fosfoinositolů, který se váže na Myo1c v cytoplasmě je schopen vázat obě izoformy také v jádře a navíc přispívá ke vzniku rRNA prostřednictvím interakce s UBF a fibrillarinem.