

ABSTRAKT

Syntéza proteinů v buňce je velmi regulovaný proces během genové exprese. Každý gen má svůj vlastní začátek a též jeden konec, který je určován přítomností jednoho ze tří stop kodónů. Mnoho současných článků popisuje ribosomy, které záměrně přechází přes stop signál u některých vybraných mRNA, aby prodloužily vznikající polypeptid a změnily jeho vlastnosti. Tento regulační proces se nazývá programované pročitání stop kodónu. Výzkum této regulace má potenciál se uplatnit i v lékařství, neboť přibližně 15% všech dědičných chorob je způsobeno přítomností takzvaného předčasného terminačního kodónu (PTC), který zastaví translaci a vznikne tak zkrácený nefunkční protein. Mnohé laboratoře již hledají netoxické látky, které by zvyšovaly pročitání předčasného terminačního kodónu. Bohužel k úspěšnému naplnění jejich záměru je třeba identifikovat a porozumět všem faktorům, které tento process ovlivňují. V této disertační práci představujeme jeden takový faktor- eukaryotický iniciační faktor 3 (eIF3). Demonstrujeme jeho schopnost indukovat pročitání terminačních kodónů, které jsou v kontextu nukleotidů nevhodných pro efektivní terminaci. Taktéž jsme vytvořili analýzu „nearcognate“ tRNA a ukázali, jak jsou inkorporovány na stop kodón, za kterým následují různé nukleotidy. Díky tomu jsme byli schopni rozšířit genetický kód o nová pravidla a přesně určit tRNA, které inkorporují na různých UGAN terminačních kodónech. Pokroky, které jsme udělali během našeho studia regulace terminace translace, pomůžou mnohým výzkumníkům z oboru regulace translace porozumět procesu syntézy proteinů na molekulární úrovni.