

## SOUHRN

Mikrotubuly jsou dynamické cytoskeletální polymery, které jsou nepostradatelné pro základní buněčné aktivity, jako je udržení buněčného tvaru, dělení, prostorová distribuce organel, migrace a transport váčků. Přestože je nukleace mikrotubulů z komplexů  $\gamma$ -tubulinu základním krokem ve formaci mikrotubulárního cytoskeletu, signální dráhy regulující nukleaci z centrosomů, jsou u interfázních buněk neznámé. V odborných studiích jsem se koncentrovali na tyto regulační mechanismy.

V savčích buňkách je  $\gamma$ -tubulin kódován dvěma geny. Ukázali jsme, že  $\gamma$ -tubulin 2 je schopen zastoupit  $\gamma$ -tubulin 1 v nukleaci mikrotubulů. Navíc jsme zjistili, že  $\gamma$ -tubuliny jsou různě exprimovány během časné embryogeneze a v dospělých tkáních u myši. Na základě těchto nálezů navrhuje, že savčí  $\gamma$ -tubuliny jsou v otázce nukleace mikrotubulů funkčně rovnocenné.

Aktivace žírných buněk vede k formaci protruzí, které jsou tvořeny mikrotubuly v závilosti na vápníku. Objevili jsme dva signální proteiny,  $\beta$ PIX a GIT1, které interagují s  $\gamma$ -tubulinem a lokalizují se na centrosomu. GIT1 je fosforylován na tyrosinu u aktivovaných žírných buněk a interaguje s  $\gamma$ -tubulinem v závilosti na vápníku. Navrhujeme novou signální dráhu pro reorganizaci mikrotubulů u žírných buněk, ve které na tyrozinech-aktivované GIT1 a  $\beta$ PIX spolupracují s vápníkovou signalizací v regulaci organizace mikrotubulů. Skrze tyto dráhy také může být regulována indukce chemotaxe a degranulace.

Zjistili jsme, že GIT1 a  $\beta$ PIX spolu s kinázou PAK1 regulují mikrotubulární nukleaci také u jiných typů buněk. GIT1 a PAK1 reprezentují pozitivní regulátory a  $\beta$ PIX negativní regulátor nukleace. Nukleace je regulována prostřednictvím změn v akumulaci  $\gamma$ -tubulinu na centrosomu. Navrhujeme, že proteiny GIT1/ $\beta$ PIX spoli s PAK1 kinázou tvoří nové regulátory nukleace mikrotubulů u interfázních buněk.

Také jsem ukázali, že nově syntetizovaná cytotoxická steroidní látka, dimer estradiolu, inhibuje polymeraci tubulinu *in vitro*, reverzibilně narušuje mikrotubuly v buňkách a ovlivňuje jejich dynamiku v nanomolárních koncentracích. Estradiolový dimer takto reprezentuje první steroidní látku, která vyvolává destabilizaci mikrotubulů vedoucí k buněčné smrti.