

Abstrakt

Transkripční regulace genové exprese eukaryotních organismů se vyvinula během milionů let. Regulační cesta jaderných receptorů představuje evolučně starý, ale zachovalý mechanismus zahrnující asociované akcesorní proteiny, z nichž mnohé tvoří funkční strukturu známou jako Mediátorový komplex, který je účastný v transkripci. Hypotézuje, že přes universalitu této cesty, v níž vnitřní potenciál NR-Mediátorové cesty zachovalý napříč druhy, přímo překládá regulační signál do biologické odpovědi zapojením nových adaptačních funkcí ve fylogeneticky novějších Metazoidních organizmech a přídatná regulace může být dosažena sekundárními funkcemi základních členů této regulace.

Pro podporu této hypotézy jsme studovali schopnost vazby ligandu retinoidního X receptoru ve vložkovci *Trichoplax adhaerens* a přinesli důkaz podporující koncept, že tato schopnost byla přítomna již na počátku metazoidní evoluce.

S ohledem na možné sekundární funkce, majíce inspiraci z našeho předcházejícího výzkumu, jsme identifikovali Mediátorovou podjednotku 28 (MED28) jako jediný známý člen s dokumentovanou duální cytoplasmatickou a jadernou funkcí a mající tedy potenciál přenášet signály z jaderných strukturních stavů do jádra. V důsledku chybění významné zachovalosti sekvence, ale dostupnosti experimentálních přístupů, jsme se rozhodli charakterizovat předpokládaný ortolog MED28, W01A8.1 v *Caenorhabditis elegans*. Naše výsledky ukazují, že W01A8.1 je s velkým stupněm pravděpodobnosti člen proteinové rodiny perilipinů, což odhaluje v hlísticích dříve neznámou regulaci lipidního metabolismu závislou na perilipinu. Tato práce vedla ke změně klasifikace proteinu PLIN-1 (PeriLipiN).

Ve shodě s touto hypotézou jsme dále identifikovali F28F8.5 jako nejvíce pravděpodobný ortolog MED28, který byl také následně klasifikován jako MDT-28 (MeDiaTor). Práce ukázala, že mediátorová podjednotka 28 je zachovalý člen Mediátorového komplexu, který má potenciál spojovat regulaci transkripce s cytoplasmatickými jevy. Společně se zachovalou signalizací NR to podporuje hypotézu, že generální architektura osy NR-Mediátorové signalizace byla zachována během evoluce Metazoa.

Následně navrhuji koncept, že Perilipin také může mít přímou a nepřímou úlohu v regulaci genové exprese, přičemž uvádím podpůrné argumenty, které motivují k dalšímu výzkumu obecného principu signalizace cestou proteomu.