

Abstrakt

Ubikvitin ligázy závislé na cullinových podjednotkách jsou zodpovědné za regulaci většiny buněčných procesů. Navzdory tomu, že jejich mutované formy jsou příčinou vzniku mnoha lidských onemocnění, nejsou jejich fyziologické role dostatečně popsány. V rámci předkládaných výsledků jsme se soustředili na fyziologickou roli ubikvitin ligázy SCF^{FBXO38} (SKP1-CULLIN1-FBXO38), jejíž mutované formy jsou zodpovědné za progresi distální neuropatie. Příprava myšího modelu absence FBXO38 odhalila vyšší mortalitu homozygotních mláďat a růstový defekt, a to jak na úrovni celého organismu, tak i jednotlivých orgánů, zejména jater a varlat. Samci s delecí v genu *Fbxo38* měli výrazně nižší reprodukční schopnost, což souviselo s nižší produkcí maturovaných spermií a patologickými změnami ve struktuře semenotvorných tubulů. Zjistili jsme, že protein FBXO38 je funkčně exprimován v Sertoliho buňkách zodpovědných za regulaci spermatogeneze a integrity semenotvorných kanálků. Bližší analýza spermatogenních populací odhalila defekt na úrovni spermatocytární diferenciace. Dynamika této diferenciace je závislá na funkční integritě hematotestikulární bariéry tvořené mezibuněčnými spoji Sertoliho buněk. Potvrdili jsme, že retenční schopnost této bariéry byla u mutovaných zvířat snížena, což korelovalo s poklesem exprese její hlavní podjednotky claudinu-11.

V souhrnu tato práce vedla k odhalení nové funkce ubikvitin-proteazomového systému v regulaci spermatogeneze. Tento výsledek může být podstatný v identifikaci příčin snížené fertility současné populace.