

Abstrakt

Sestřih RNA je proces, během kterého jsou z pre-mRNA odstraněny introny a exony jsou spojeny za vzniku maturované mRNA. Sestřih pre-mRNA je katalyzovaný sestřihovým komplexem, spliceosomem, což je makromolekulární komplex tvořený pěti malými jadernými ribonukleoproteinovými proteiny (snRNPs) a více než 150 sestřihovými proteiny. Nedávné strukturální studie ukázaly, že U5 snRNP zastává zásadní roli ve spliceosomálním komplexu, zejména pak vysoce konzervovaný protein Prpf8, jenž tvoří jádro U5 snRNP a který je také považován za katalytické centrum celého spliceosomu.

Mutace v proteinu Prpf8 jsou dávány do spojitosti s onemocněním zvaným retinitis pigmentosa (RP), které představuje jednu z nejčastějších příčin degenerace buněk oční sítnice a které se vyskytuje celosvětově u 1 ze 4 000 lidí. Mezi hlavní klinické projevy tohoto onemocnění patří poruchy nočního vidění a tzv. tunelové vidění. S postupem času se také objevuje další snížení periferního vidění, což vede až k centrální ztrátě zraku, která se vyskytuje běžně do 60. roku života.

V této práci se snažíme porozumět mechanismu, kterým mutace v proteinu Prpf8 přispívají ke vzniku RP.

Na základě údajů uvedených v literatuře, ve které autoři předkládají důkaz, že poškození DNA způsobuje zásadní změny v pozdní fázi organizace spliceosomu, jsme se rozhodli testovat naši hypotézu, podle které by protein Prpf8 mohl být součástí buněčné odpovědi na poškození DNA. Využili jsme také stabilní buněčné linie nesoucí mutace spojené s RP v proteinu Prpf8, abychom zjistili, zda tyto mutace nějakým způsobem ovlivňují buněčnou odpověď na poškození DNA.

Klíčová slova: sestřih pre-mRNA, protein Prpf8, retinitis pigmentosa, buněčná odpověď na poškození DNA