

## Abstrakt

Selektivní degradace proteinů ubikvitin-proteazomovým systémem je nezbytná pro udržování buněčné homeostázy a regulaci celé řady biologických procesů. Selektivita tohoto systému je dána stovkami ubikvitin ligáz, které specificky rozeznávají proteiny určené k degradaci (tzv. substráty) a katalyzují jejich ubikvitinaci, čímž je označují pro následnou degradaci. Největší skupinu ubikvitin ligáz tvoří vícepodjednotkové cullin-RING ubikvitin ligázy. Navzdory významnému pokroku v pochopení jejich molekulární architektury, sestavení a regulace zůstávají substráty a funkce většiny z nich neznámé. Tato práce se zabývá dvěma ubikvitin ligázami z podrodiny cullin-RING ubikvitin ligáz 4 (CRL4) - CRL4<sup>DCAF4</sup> a CRL4<sup>DCAF12</sup>. Za účelem identifikace jejich potenciálních substrátů a určení jejich biologických rolí bylo použito několik odlišných přístupů. S využitím proteomického přístupu jsme identifikovali širokou škálu potenciálních substrátů. Následně byla provedena podrobná charakterizace identifikovaných interakcí a testování podmínek, za kterých potenciální substráty podléhají degradaci. Nakonec byly za účelem odhalení fyziologické role CRL4<sup>DCAF4</sup> a CRL4<sup>DCAF12</sup> připraveny lidské buněčné linie a myší modely s vyřazeným genem pro DCAF4 a DCAF12. Zde prezentovaná identifikace a validace nových substrátů CRL4<sup>DCAF4</sup> a CRL4<sup>DCAF12</sup> a navazující ověření jejich biologických rolí poskytuje důležitý vhled do fungování těchto dvou nedostatečně prostudovaných ubikvitin ligáz.