

# ABSTRAKT

Tau protein se přednostně se nachází v neuronálních axonech, navázaný na mikrotubuly. U neurodegenerativních onemocnění, souhrnně nazývaných tauopatie, je nesprávná funkce tau často spojována s abnormální fosforylací tau a koreluje s axonální degenerací a ztrátou celkového množství mikrotubulů (Kneynsberg et al., 2017). Tau může chránit mikrotubuly před enzymy štěpícími mikrotubuly, jako je katanin (Qiang et al., 2006) a regulovat transport molekulárními motory podél mikrotubulu (Vershinin et al., 2007; Dixit et al., 2008). Nicméně je stále nejasné, jak tau tyto regulační funkce provádí. Pomocí in vitro rekonstituce a TIRF mikroskopie jsme ukázali, že molekuly tau se mohou vázat na mikrotubuly dvěma odlišnými způsoby: buď jako (i) jednotlivé molekuly tau nezávisle difundující na povrchu mikrotubulů, nebo jako (ii) kooperativně vázané tau, které tvoří kohezivní tau "obálky" obklopující povrch mikrotubulu (Siahaan et al., 2019; Tan et al., 2019; Siahaan et al., 2022). Zjistili jsme, že tvorba tau obálky mění rozmístění tubulinových dimerů v rámci mikrotubulu, a to tak, že zhutňuje mikrotubul pod vznikající tau obálkou. Extenze mikrotubulu naopak indukuje rozložení tau obálky (Siahaan et al., 2022). Tau obálky tvoří selektivně propustnou bariéru, která inhibuje motory kinesinu-1 a zároveň umožňuje pohyb dyneinu, a chrání mikrotubuly před aktivitou enzymů štěpících mikrotubuly (Siahaan et al., 2019; Tan et al., 2019). Samotné tau obálky jsou regulovány fosforylací tau, přičemž fosforylace tau vede k destabilizaci "zdravých" nefosforylovaných tau obálek a ke snížení jejich ochranné funkce (Siahaan et al. (v recenzním řízení)). Souhrnně naše data ukazují, že kooperativní způsob vazby tau je závislý na mikrotubulech a může tvořit adaptabilní ochrannou vrstvu na povrchu mikrotubulů. Nepatrná změna v mikrotubulární struktuře může rozdílně ovlivnit afinity jiných proteinů asociovaných s mikrotubuly, a tak potenciálně rozdělit povrch mikrotubulu na funkčně odlišné segmenty. Naše data naznačují, že snížení celkového množství mikrotubulů spojené s hyperfosforylací tau u neurodegenerativních onemocnění by mohlo být vysvětleno destabilizací a zhoršenou funkčností tau obálek po fosforylací tau.

**Klíčová slova:** Cytoskelet, mikrotubuly, tau, rekonstituce invitro, zobrazování jednotlivých molekul, optická pinzeta, fosfo-regulace, mikrotubul-štěpící enzymy, neurodegenerace.