

Abstrakt

Jednovláknové zlomy DNA (single-strand breaks, SSBs) patří mezi nejčastější DNA poškození vznikající v buňkách a mohou ohrozit genetickou integritu a přežití buněk, jak ukazuje zvýšená genetická delece, embryonální letalita a neurologické onemocnění vzniklé z důvodu narušení opravné dráhy těchto jednovláknových zlomů (single-strand break repair, SSBR).

Jedním z proteinů důležitých pro rychlou opravu jednovláknových zlomů v DNA je XRCC1, molekulární scaffold protein, který v rámci oprav poškozené DNA interaguje s několika enzymy (např. PARP1, PNKP, POL β , APTX, LIG3), a tak podporuje jejich stabilitu a/nebo funkci. Narušení opravných drah jednovláknových zlomů DNA bylo již v minulosti spojeno s dědičnou neurodegenerací u lidí, cerebelárními ataxiemi a záchvaty.

V této práci se zaměřuji na geneticky podmíněné onemocnění autozomálně recesivní spinocerebelární ataxii (*spinocerebellar ataxia autosomal recessive-26; SCAR26*), u níž bylo prokázáno, že je spojena s mutacemi v *XRCC1* genu

Zkoumám množství proteinu XRCC1 v *XRCC1*-defektivních buňkách, což odhaluje, že buňky pacientů s mutacemi v *XRCC1* vykazují velmi nízké hladiny XRCC1 proteinu. Popisují také, že snížené hladiny proteinu XRCC1 v buňkách korelují s rostoucím počtem endogenních jednovláknových zlomů DNA, měřitelným pomocí kvantifikace ADP-ribózy v chromatinu.

Dále potvrzují, že nejvíce endogenních jednovláknových zlomů DNA vzniká v S fázi buněčného cyklu, během replikace. Dokazují zde, že hlavním zdrojem endogenních DNA SSBs v *XRCC1*-defektivních buňkách není ani aberantní aktivita enzymu topoisoméráza I, ani jednovláknové zlomy v DNA, jejichž oprava vyžaduje účast enzymu PNKP.

Nakonec navrhuji hypotézu, že primárním zdrojem jednovláknových zlomů v DNA, jež mohou představovat jednu z molekulárních příčin dědičného neurodegenerativního onemocnění spojeného s mutací *XRCC1*, jsou neopravené oxidativní léze v DNA.

Klíčová slova: XRCC1, SSB, SSBR, DNA poškození, opravné dráhy DNA poškození, neurodegenerace, ataxie

