

Abstrakt

RAD18 je E3 ubikvitin ligáza, která se podílí na ochraně replikační vidličky před kolapsem způsobeným poškozenou DNA. Narušená funkce tohoto důležitého faktoru regulujícího replikaci byla popsána v souvislosti s některými lidskými nádory. Klinická relevance těchto zjištění však není známá. Cílem této práce bylo zhodnocení vybraných RAD18 variant nalezených u pacientů s nádory prsu a ovarií. Jejich výsledky ukazují, že RAD18 varianty vykazují defekty nejen v ochraně replikační vidličky, ale i v opravě dvouřetězcových zlomů. U této nekonvenční role RAD18 se ví, že je závislá na činnosti dalších ubikvitin ligáz, jak ale přispívá k samotné opravě zůstává záhadou. Dalším cílem této práce proto bylo osvětlení funkce RAD18 v opravě dvouřetězcových DNA zlomů homologní rekombinací s důrazem na jeho vztah s 53BP1. Výsledná data ukazují, že RAD18 kompetuje s 53BP1 o stejné vazebné místo a efektivně brání jeho akumulaci na poškozenou DNA, čímž podporuje resekcí DNA. Tato antagonistická funkce RAD18 je vymezená jak prostorově (do okolí opravného centra) tak i časově (do S fáze). Navíc se zdá, že je regulovaná existencí dvou RAD18 komplexů. Potenciální modely vysvětlující tuto regulaci jsou diskutovány na konci této práce.

Klíčová slova: RAD18, oprava dvouřetězcových zlomů, ubikvitinace, nádorové varianty, resekcí konců DNA, homologní rekombinace, 53BP1.