

## Abstrakt

Promyelocytic leukemia protein (PML) je nádorový supresor, jehož hladina bývá často snižena u různých typů nádorů. PML hraje roli v celé řadě buněčných procesů včetně odpovědi na DNA poškození, senescenci či apoptóze a v buňce se nachází převážně ve strukturách nazývaných PML jaderná tělíska. Jadérko je klíčová jaderná struktura, kde dochází k transkripci ribozomální DNA a k tvorbě ribozomů. Jadérko bývá také označováno jako senzor stresu, protože hraje roli například ve stabilizaci p53 proteinu. Výrazně patrný přesun PML na periferii jadérka se objevuje při narušení jadérkových funkcí například při inhibici úprav rRNA nebo při inhibici aktivity RNA polymerázy I a II, které vedou k segregaci jadérka. Z toho vyplývá, že vztah mezi jadérkem a PML jadernými tělísky se jeví být důležitým při odpovědi na stres. Nicméně přesná role PML jadérkových struktur ve funkcích jadérka a mechanismus formování těchto struktur zůstává stále nejasný.

V této práci popisujeme PML jadérkové struktury a mechanismus jejich vzniku. Ukázali jsme, že příčinou tvorby PML jadérkových struktur není replikační stres a že jejich výskyt není závislý na specifické fázi buněčného cyklu. Na základě pátrání potom, co indukuje PML expresi po inhibici DNA topoisomeráz, jsme prokázali, že PML exprese je v tomto případě řízená transkripčním faktorem p53. Dále jsme ukázali, že pro formování jadérkových struktur je klíčový topologický stres, nikoliv odpověď na DNA poškození. Co se týče mechanismu formování PML jadérkových struktur, bylo prokázáno, že dochází jak k přesunu stávajících PML jaderných tělísek, tak i k jejich de novo formování na povrchu jadérka. Dále jsme ukázali, že PML struktury asociované na povrchu jadérka mají stejné složení jako 'regulérní' PML jaderná tělíska. Také jsme popsali změny struktury jadérka během inhibice DNA topoisomeráz včetně relokalizace některých jadérkových proteinů do PML jadérkových struktur. A také jsme charakterizovali dynamiku a transformaci jednotlivých PML jadérkových struktur včetně přesunu materiálu do PML jadérkových struktur již derivovaných od povrchu jadérka. Nicméně přítomnost pouze některých jadérkových proteinů nasvědčuje tomu, že se bude jednat o selektivní proces. V neposlední řadě jsme objevili klíčovou roli PML isoformů I a IV při formování PML jadérkových struktur. Pokusili jsme se také identifikovat doménu zodpovědnou za jadérkovou lokalizaci PML a prokázali jsme, že dříve popsané PML 'jadérkové lokalizační sekvence' nejsou zodpovědné za přesun PML k jadérku během odpovědi na stres.

V této práci jsme potvrdili a rozšířili původní poznatky a přidali nová zajímavá data o PML jadérových strukturách, která mohou být nápomocná pro porozumění komplexního procesu přesunu PML k jadérku a k pochopení jeho funkcí. Jelikož jsme PML jadérové struktury pozorovali pouze v normálních lidských buňkách (nenádorových), naše poznatky by mohly mít potenciálně důležitý význam i pro oblast nádorové biologie.

**Klíčová slova: PML, jadérko, PML jadérové struktury, genotoxický stres, odpověď na DNA poškození, jadérový stres, p53, buněčný cyklus**