

## Abstrakt

Death domain-associated protein 6 (DAXX) je multifunkčním proteinem, který se účastní rozličných buněčných procesů. Funguje jako regulátor transkripce, histonový chaperon nebo regulátor apoptózy, ve které je jeho úloha dosti kontroverzní. Účastní se také regulace odpovědi buňky na poškození DNA (DDR). Vytváří a stabilizuje komplex s Mdm2, který negativně reguluje stabilitu významného nádorového supresoru p53. Ten je součástí signalizačního uzlu v DDR. Pokud není poškození DNA pro buňku letální a současně neumožňuje pokračovat v proliferaci, dochází ke stavu nevratné zástavy buněčného cyklu, tzv. buněčné senescenci. Za fyziologických podmínek může navození senescence zabraňovat rozvoji tumorigeneze. Proto má popis mechanismů, které se podílejí na navození senescence, potenciální klinický význam.

Cílem mé diplomové práce bylo stanovit změnu množství proteinu DAXX v senescentních buňkách a charakterizovat způsob jeho regulace. V nádorových buňkách MCF-7 a primárních BJ fibroblastech jsem pozoroval snížení hladiny proteinu DAXX a regulaci jeho množství na proteinové úrovni. Otestoval jsem hypotézy, podle kterých navýšení jeho množství před poškozením DNA zabrání vstupu buňky do senescence, nebo zvýšení jeho exprese v senescenci způsobí obnovu buněčné proliferace. Obě hypotézy byly zamítnuty. Bylo by třeba provést další experimenty, aby se stanovilo, jestli změna exprese proteinu DAXX má vliv na obnovu buněčného cyklu v senescentních buňkách.

Nicméně, kvůli výzkumným zájmům naší laboratoře jsem obdobně analyzoval hladinu fosfatázy Wip1, která funguje v negativní zpětné vazbě při DDR. Stanovil jsem, že stejně jako u proteinu DAXX dochází ke snížení její hladiny v senescentních buňkách. Současně je regulována na proteinové i transkripční úrovni. Určení funkčního významu úbytku fosfatázy Wip1 by mohlo přispět k rozšíření poznatků o negativní regulaci DDR v senescenci.

**Klíčová slova:** DAXX, DDR, Mdm2, p21, p53, PML, senescence, Wip1