

Abstract (Czech)

Dvouvláknové zlomy jsou nejnebezpečnějším typem poškození DNA. Proteinový komplex MRN a protein 53BP1 hrají důležitou roli při opravě dvouvláknových zlomů DNA a jsou proto nezbytné pro udržení stability DNA a prevenci rakoviny. Dvouvláknové zlomy mohou být opraveny dvěma hlavními způsoby - homologní rekombinací a nehomologním spojením konců DNA. MRN detekuje dvouvláknové zlomy DNA a aktivuje signální kaskády vedoucí k opravě DNA nebo buněčné apoptoze. Zároveň komplex MRN pomáhá během nehomologního spojení konců DNA začistit konce DNA a vytvořit jednořetězcové úseky DNA potřebné pro homologní rekombinaci. 53BP1 inhibuje resekci DNA, čímž podporuje nehomologní spojení konců na úkor homologní rekombinace. V této práci ukazujeme, že MRE11 se váže na šaperonový komplex R2TP prostřednictvím místa fosforylovaného CK2. Snížení hladiny R2TP komplexu nebo zmutování vazebného místa pro MRE11 vede k destabilizaci MRE11 a k narušení opravy DNA. Podobný fenotyp byl pozorován v buňkách pacientů s dědičným syndromem ataxie-telangiectasie (ATLD), které obsahují zkrácený protein MRE11, v němž chybí vazebné místo pro komplex R2TP. Vzhledem k funkci R2TP jako molekulárního šaperonu předpokládáme, že R2TP je důležitý pro sestavování nebo kontrolu kvality komplexu MRN. Dále jsme prozkoumali procesy důležité pro regulaci jaderné lokalizace 53BP1 a k jeho vazbě na poškozenou DNA. Ukázali jsme, že fosforylace 53BP1 zprostředkované kinázami PLK1 a CDK1 zabraňují vazbě 53BP1 k poškozené DNA během mitózy. V poslední části této práce jsme identifikovali umístění jaderného lokalizačního signálu v 53BP1 a vysvětlili jak je jaderná lokalizace 53BP1 regulovaná posttranslačními modifikacemi. Tato práce vedla k prohloubení našich vědomostí o sestavování komplexu MRN a patofyziologii specifické mutace MRE11 vedoucí k ATLD syndromu. Zároveň jsme objevili nové způsoby regulace jaderné lokalizace a funkce 53BP1.