

Abstrakt

Zachování integrity genomu je zásadní pro správné fungování a přežití všech organismů, a to zejména, je-li buňka konstantně vystavena nejrůznějším genotoxickým vlivům. Z tohoto důvodu existují mechanismy, které detekují poškození DNA, zajišťují signalizaci a podporují opravu postiženého místa. Tyto mechanismy se souhrnně označují jako odpověď na poškození DNA (DDR). Nezbytnou součástí těchto procesů je také MRE11-RAD50-NBS1 komplex (MRN) složený z proteinů, jako je nukleáza MRE11, ATPáza RAD50 a regulační adaptérový protein NBS1. MRN komplex má nezastupitelnou roli v detekci a časně resekci dvouřetězcových zlomů (DSBs), přenosu signálu, aktivaci ataxia telangiectasia mutated (ATM) kinázy a následných efektorů potřebných pro DDR. Složky MRN komplexu jsou zapojeny v procesech stěžejních pro přesnou opravu poškození DNA, přežití buňky a zachování stability genomu.

Hlavním cílem této práce je popsat méně známou úlohu MRN komplexu v jadérku, jaderné organelle bez membránového obalu, která se zakládá kolem kopií genů kódujících rRNA. V této práci je rozebráno, jakým způsobem je MRN komplex transportován do jadérka, jak figuruje v opravě dvouřetězcových zlomů rDNA, dočasném zastavení transkripce rRNA nebo v segregaci jadérka. Práce dává do souvislostí nejnovější poznatky v oblasti jadérové odpovědi na poškození DNA (n-DDR) a zdůrazňuje důležitost celého MRN komplexu v odpovědi na poškození jadérové DNA. Tato pozorování jsou v kontrastu s původní představou, že následkem poškození rDNA se jaderný MRN komplex rozpadá a v jadérku působí pouze NBS1, zatímco MRE11 a RAD50 zůstávají v nukleoplasmě.

Na základě nejnovějšího poznání se MRN komplex zásadním způsobem uplatňuje v odpovědi na poškození jadérové DNA a pomáhá zachovávat stabilitu genetické informace buňky. Současné znalosti, uspořádané v této práci, přinášejí další otázky týkající se transportu DDR faktorů do jadérka, modifikací jadérového chromatinu nebo případné role fosfatáz v n-DDR a otevírají nová zákoutí výzkumu DDR i jadérka obecně.

Klíčová slova: n-DDR, MRN komplex, poškození rDNA, TCOF1, segregace jadérka