

Abstrakt

Histonové modifikace ovlivňují celou řadu buněčných dějů, jedním z nich je i oprava poškození DNA. Tato práce se zaměřuje na metylaci lysinu 36 histonu 3 (H3K36). V první části práce je popsána role této modifikace v lokalizaci dvouvláknových zlomů DNA v germinálních buňkách. Dvouvláknové zlomy zde iniciují meiotickou rekombinaci, která je nezbytná pro správný průběh meiózy. V této práci jsou podrobněji popsány celkem tři metyltransferázy histonů. První z nich je PRDM9, enzym exprimovaný pouze v oocytech a spermatocytech během meiotické profáze a zodpovědný za rozmístění hotspotů rekombinace u většiny savců. Druhá část práce je zaměřena na roli metylace H3K36 na opravy poškození DNA v somatických buňkách pomocí homologní rekombinace (HR) a nehomologního spojení konců DNA (NHEJ). V druhé části práce jsou popsány metyltransferázy SETD2 a SETMAR. SETD2 trimetyluje H3K36 a H3K36me3 je rozeznávána proteinem LEDGF, díky kterému jsou k DNA naváděny další komponenty nutné pro HR. Protein SETMAR dimetyluje H3K36 a spolu s touto histonovou modifikací podporuje opravu DNA zlomů pomocí NHEJ. Studium metylace H3K36 je důležité pro lepší pochopení jednotlivých způsobů oprav DNA. Správná oprava DNA zlomů je nutná pro udržení celistvosti genomu a potlačení vzniku rakoviny. Chybná regulace metylace H3K36 proto ovlivňuje řadu lidských nádorů.