

## **Pavel Jůda - Abstrakt**

Buněčné jádro představuje komplexní buněčnou organelu. Jádro a jaderné procesy jsou organizovány do jednotlivých funkčně a morfoloicky oddělených jaderných subkompartmentů. Tato dizertační práce se postupně zabývá několika jadernými subkompartmenty neboli doménami: místy aktivní replikace, Polycomb tělísky a jadernými inkluzemi tvořenými inozin monofosfát dehydrogenázou 2 (IMPDH2).

V první části práce jsme se soustředili na zkoumání vztahu MCM komplexu s předpokládanou DNA helikázovou aktivitou k replikaci DNA. Imunofluorescenčním značením buněk extrahovaných před fixací a analýzou dat pomocí kros-korelační funkce jsme prokázali přítomnost MCM proteinů v místech aktivní replikace. Naše výsledky přispěly k vyřešení jedné části tzv. MCM paradoxu.

Dále jsme studovali strukturní podstatu Polycomb tělísek. Polycomb tělíska byla na základě fluorescenční mikroskopie považována za jaderný subkompartment tvořený nahromaděním Polycomb proteinů v interchromatinovém prostoru. V naší práci jsme pomocí korelační světelné a elektronové mikroskopie a experimentů využívajících změn makromolekulární přeplněnosti vnitřního prostředí buňky, takzvaného makromolekulárního crowdingu, prokázali, že Polycomb tělíska nepředstavují jaderná tělíska, ale že odpovídají spíše chromatinové doméně. Naše výsledky ukázaly, že PcG tělíska představují lokální nakupení heterochromatinu.

V poslední části práce jsme se soustředili na studium inkluzí, nazývaných Rods a Rings, vytvářených IMPDH2 proteinem po jeho inhibici. Mikroskopickými přístupy jsme prokázali přítomnost IMPDH2 v jádře a zjistili jsme, že v experimentálních podmínkách tato jaderná frakce vytváří jadernou Rod inkluzi. Detailně jsme popsali ultrastrukturu těchto inkluzí stejně jako inkluzí tvořených IMPDH2 proteinem v cytoplazmě.

Naše výsledky přispěly k hlubšímu pochopení organizace buněčného jádra a v některých ohledech významně změnily dosavadní pohled na strukturní podstatu a složení zkoumaných jaderných subkompartmentů.