

Školitelský posudek na disertační práci

Jméno školitele: doc. RNDr. **Jan Brábek**, Ph.D.

Datum: 16. 9. 2020

Autor: Mgr. **Lenka Koudelková**

Název práce: **Strukturní a regulační aspekty aktivace kinázy Src**

Lenka nastoupila do naší laboratoře již v roce 2010 a velmi brzy se stala platným členem naší laboratoře. Zapojila se do studia vlivu tyrozinové fosforylace v SH3 doméně proteinu Src na regulaci jeho kinázové aktivity na toto téma vypracovala pod mým vedením i svou diplomovou práci.

V rámci doktorandského studia Lenka pokračovala ve studiu strukturních a regulačních aspektů aktivace kinázy Src. Zjistila, že fosfomimikující mutace tyrosinu 90 v SH3 doméně proteinu Src indukuje transformaci buněk a zvýšený invazivní potenciál. Jelikož je katalytická aktivita Src reflektována jeho strukturou, lze z konformace kinázy usuzovat na její aktivitu. V laboratoři jsme proto sestrojili FRET senzor konformace Src umožňující sledovat s prostorovým a časovým rozlišením dynamiku aktivace kinázy v buňkách. Lenka ve spolupráci s dalšími členy laboratoře dokumentovala, že aktivační mutace v SH3, SH2 i kinázové doméně nebo některé typy inhibitorů jsou schopny vyvolat otevření struktury Src. Analýza aktivace Src ve fokálních adhezích ukázala, že během vzniku adheze dochází k výraznému lokálnímu nárůstu katalytické aktivity kinázy Src. Aktivita Src zůstává stabilní během maturované fáze a klesá s rozpadem adheze. Ve spolupráci s dalšími studenty v laboratoři se Lenka podílela i na studiu regulace proteinu ArhGAP42 kinázou Src a na studiu biologického významu v naší laboratoři objevené interakce mezi proteinem p130CAS a kinázou PKN3. V současné době se Lenka velmi významně podílí na studiu úlohy proteinů p130CAS a Src v přenosu mechanických signálů.

Ve své práci Lenka využila velké množství metod molekulární a zejména buněčné biologie, širokou škálu mikroskopických technik a biofyzikálních metod. Prokázala schopnost formulovat hypotézy, provádět komplexní experimenty, kriticky je hodnotit a výsledky uvádět do širších souvislostí. Rovněž prokázala schopnost připravovat grantové návrhy a rukopisy vědeckých prací pro publikaci v mezinárodních impaktovaných časopisech. V rámci svého doktorského studia prokázala Lenka mimořádnou píli, intelektuální schopnosti i laboratorní zručnost, optimismus a houževnatost při zdolávání četných překážek a vysoký stupeň samostatnosti při řešení komplexních vědeckých problémů. Jsem moc rád, že byla mnoho let členem našeho týmu. Lenka rovněž vždy ochotně pomáhala ostatním studentům v laboratoři a podílela se na spoluvytváření příjemného prostředí v laboratoři.

Práce podle mě jednoznačně splňuje požadavky na disertační práci a navrhuji její přijetí.

Podpis školitele:



Doc. RNDr. Jan Brábek, Ph.D.