

**Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Petra Jeřábka  
„Teoretická studie enzymů spojených s procesem karcinogeneze: DNA-  
polymerázy  $\beta$  a cytochromů P450“**

Disertační práce Mgr. Petra Jeřábka je založena na čtyřech pracích. Dvě z nich jsou publikovány v časopise Biochemistry, další dvě jsou uvedeny jako připravené k publikaci. Celkem je Mgr. Jeřábek spoluautorem šesti publikovaných prací, ovšem jen dvě z nich byly zařazeny do disertační práce, protože jsou obsahově příbuzné.

Disertační práce je teoretickou studií velmi zajímavých problémů. Pokud jde o DNA polymerasu  $\beta$ , byla studována schopnost tohoto enzymu rozlišovat mezi správným a nesprávným nukleotidem vkládaným do DNA. Výsledky pak byly korelovány s experimentálními daty pro DNA polymerasu  $\beta$  a šest jejích jednobodových mutantů. Použité metody výpočtu však neposkytly dobré výsledky, a proto byly navrženy nové metody, které se ukázaly být mnohem vhodnější. Druhá část práce je zaměřena na cytochromy P450. Pro detailnější zjištění, jak cytochrom P450 1A2 interaguje s cytochromem  $b_5$ , byly použity metody molekulového modelování, flexibilní protein-proteinový „docking“ a ověření stability tohoto komplexu. Tak byla navržena struktura binárního komplexu cytochromu P450 1A2 a cytochromu  $b_5$ . V další práci byla metoda substrátového „docking“ použita pro studium mechanismu aktivace aristolochové kyseliny I, katalyzované cytochromy P450 rodiny 1. Výsledky vysvětlují, proč cytochrom P450 1B1 je v aktivaci aristolochové kyseliny I mnohem méně efektivní než cytochrom P450 1A1/2.

Téma disertace je velmi aktuální, protože se zabývá studiem dvou typů enzymů, které jsou spojené s procesem karcinogeneze. Autor použil k naplnění cílů práce velké množství metod molekulového modelování a také navrhl metody nové. Publikované práce musely projít mezinárodním recenzním řízením, a tudíž by měly být věcně i formálně v pořádku. Domnívám se, že celá disertační práce je napsána srozumitelně a přehledně a po odborné stránce (pokud jsem to schopen posoudit) přesně.

K práci nemám žádné vážné věcné ani formální připomínky. Jen bych chtěl uvést, že názvy enzymů se snad spíše píší s koncovkou –asa než –áza.

K práci mám dvě otázky:

1. V případě DNA polymerasy  $\beta$  byly nové metody (EFER a hybridní FEP/LIE) vyvinuty tak, aby vlastnosti mutantů vypočítané těmito metodami ve většině případů odpovídaly experimentálním hodnotám. Jsou nově navržené metody obecněji použitelné?
2. Dá se určit, s jakou pravděpodobností odpovídá navržená struktura binárního komplexu cytochromu P450 1A2 a cytochromu  $b_5$  skutečnosti?

Domnívám se, že práce Mgr. Petra Jeřábka zcela splňuje požadavky kladené na disertační práce oborovou radou biochemie na PřF UK, a proto ji doporučuji k obhajobě.

Prof. RNDr. Gustav Entlicher, CSc.  
Katedra biochemie PřF UK

V Praze dne 6. prosince 2012