

Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Jany Škerlové.

Disertační práce s názvem „Understanding the interaction of antibodies and transcription factors with their ligands through structural biology“ byla vypracována v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR pod vedením RNDr. Pavlíny Maloy Řezáčové, Ph.D. Je napsána v anglickém jazyce, na 118 stranách textu, včetně kopií čtyř článků, které již byly nebo budou v nejbližší době publikovány v recenzovaných periodikách. Práce se skládá ze dvou částí, jejichž jednotícím prvkem je využití různých metod strukturní biologie při řešení interakcí proteinů s jinými proteiny nebo malými organickými ligandy. První část dizertace se zabývá studiem interakce transkripčního faktoru DeoR z bakterie *Bacillus subtilis* s jeho efektoem s cílem objasnit mechanismus fungování výše zmíněného transkripčního faktoru. Druhá část využívá kombinace metod NMR spektroskopie a SAXS pro zkoumání mechanismu interakce protilátky MEM-85 s extracelulární částí receptoru CD44.

Při vypracování disertační práce využila autorka možnosti využít již publikované články v kombinaci s vlastním úvodem do celé problematiky a stručnými komentáři a shrnutími ke každému dílčímu projektu. Tuto formu považuji v dnešní době za nejlepší řešení, neboť autorčiny výsledky již prošly, bezpochyby, důkladným recenzním řízením před jejich zveřejněním v časopisech. Samozřejmě, kladně hodnotím i skutečnost, že dizertace je napsána v anglickém jazyce, který je na velmi vysoké úrovni. Práce je sepsána velmi pečlivě, bez faktických i formálních chyb, a pravděpodobně díky použité angličtině, se autorka vyvarovala dnes poměrně častého užívání slangových výrazů.

Na tomto místě si dovoluji jen malou poznámku k úvodu dizertace. Bezpochyby svědčí o rozsáhlých autorčiných znalostech studované problematiky. Pro čtivost disertační práce bych ale poněkud omezil množství faktů v této kapitole obsažených. Tato poznámka ale v žádném případě nesnižuje kvalitu celé práce.

V disertační práci je jasně deklarováno, kterých výsledků dosáhla autorka sama, a které získala od kolegů. Všechny přejeté výsledky a již dříve známé skutečnosti jsou v práci jasně dokumentovány. K práci mám následující dotazy:

Dotaz č. 1

V práci je zmínka, že tvorba Schiffovy báze je výhodou při tvorbě komplexu DeoR-dR5P. Analogické represory/enzymy, např. „ribose-5-phosphate isomerase“ však tuto vazbu netvoří. Jakou výhodou při tvorbě komplexu představuje Schiffova báze nad, řekněme, klasickou

interakcí mezi ligandem a receptorem, která zahrnuje hydrofobní, polární, případně vodíkové vazby?

Dotaz č. 2

Další dotaz se týká kationtů přítomných v krystalu DeoR-dR5P (Ni^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} ...). V práci je zmínka, že tyto ionty nemají na funkci transkripčního represoru DeoR vliv. Tyto ionty se ale koordinují a vytvářejí komplex s výše zmíněným proteinem. Předpokládám, že funkce proteinu byla testována s ionty i bez nich. Co ale jejich vliv na strukturu? Minimálně nikelnaté ionty se vážou intramolekulárně, jak je zmíněno v práci.

Dotaz č. 3

Pro přesné zmapování aminokyselin, které tvoří vazebné místo v interakci CD44 HABD a protilátky MEM-85 uvádíte, že jste udělala téměř kompletní přiřazení rezonancí CD44 HABD. Přitom, ale jeho struktura byla před tím pomocí NMR spektroskopie již určena. To znamená, že muselo být provedeno i přiřazení rezonancí. Nebylo možné nalézt toto přiřazení v BMRB databázi a ušetřit čas a práci?

Na závěr svého posudku rád konstatuji, že předkládaná disertační práce je, podle mého názoru, velmi zdařilým dílem. Jejím vypracováním prokázala Mgr. Jana Škerlová značné tvůrčí schopnosti a znalosti a nelze než doporučit komisi pro obhajoby disertačních prací, aby její disertační práci, v souladu se Studijním a zkušebním řádem Přírodovědecké fakulty University Karlovy v Praze, přijala jako podklad pro udělení hodnosti Ph.D.

V Praze, dne 8.6.2015

doc. Ing. Richard Hrabal, CSc.