

Doc. David Staněk, Ph.D.

Vedoucí

Oddělení biologie RNA

Oponentský posudek dizertační práce Mgr. Vladislavy Hronové

Vladislava Hronová se ve své dizertační práci s názvem "Molecular principles of translation reinitiation in mammals" zaměřila na studium molekulární funkce translačního iniciačního faktoru eIF3 v reiniciaci translace a na RNA sekvence v 5'UTR kvasinkových a lidských mRNA, které jsou důležité správnou reiniciací translace. Reiniciace translace je jedním z důležitých regulačních mechanismů, které kontrolují správnou expresi proteinů klíčových pro buněčnou odpověď na stress. Nicméně molekulární mechanismy této regulace nejsou zdaleka popsány a zůstává stále mnoho nejasností. Předložená dizertace tak řeší velmi aktuální vědecká témata.

Dizertační práce je tematicky homogenní a všechny její části se zabývají reiniciací translace. Konkrétně se Vladislava zabývá funkcí a strukturou kvasinkového komplexu eIF3 v reiniciaci translace. Hlavní důraz je pak kladen na RNA sekvence a struktury v 5'UTR lidských a kvasinkových mRNA, které napomáhají translační reiniciaci. Klíčová je pak studie o reiniciaci lidské mRNA ATF4. Výsledky byly publikovány v sedmi recenzovaných vědeckých časopisech, z toho jsou čtyři původní vědecké články a tři souhrnná review. Na dvou člancích je Vladislava první autorkou a na jedné publikaci je jedním ze tří prvních spoluautorů a její kontribuce na této publikaci je 35%.

Celkově **hodnotím** předloženou dizertační práci jako **velmi kvalitní**. Práce patří mezi **nejlepší** dizertační práce, které jsem kdy hodnotil a to jak po stránce experimentální, tak i textové. Úvod i diskuze jsou pečlivě a jasně zpracovány. Předložená práce je tzv. krátká dizertace, kdy autorka nahradila výsledkovou část příloženými publikacemi. To je pro mě osobně jediný drobný nedostatek. Z diskuze je zřejmé, že Vladislava získala další zajímavé výsledky o reiniciaci lidské ATF4, které nebyly publikovány, a zkrácený formát ji neumožnil tyto výsledky v dizertaci prezentovat. Vladislava Hronová **prokázala, že má všechny předpoklady stát se výbornou vědkyní a plně si zaslouhuje titul PhD.. Předložená práce splňuje všechny požadavky kladené na disertační práci a doporučuji ji k obhájení.**

K předložené dizertační práci mám dotazy týkající se výsledků prezentovaných v publikacích Khoshnevis et al. 2014 (otázka č. 1) a Hronová et al. 2017 (otázky 2-4):

1. Jak dobře odpovídá struktura NTD-eIF3a navržená v Khoshnevis et al. 2014 strukturám NTD-eIF3a v kontextu celého eIF3 navázaného na ribozom, které byly publikovány později (např. Aylett et al. 2015 a Llácer et al. 2015)?

2. Jaká je závislost inhibičního efektu na vzdálenosti mezi uORF1 a uORF2 v ATF4 mRNA?

3. Zkoušeli jste zachránit translační defekt po odstranění eIF3a u lidských buněk expresí eIF3a z plasmidu? Bylo by možné expresí delečních mutantů eIF3 z plasmidu otestovat roli NTD a CTD v reiniciaci?

4. Testovali jste experimentálně hypotézu, že přímá interakce mezi eIF3 a eIF4G je důležitá pro reiniciaci v lidských buňkách? Např. odstraněním eIF4G pomocí RNAi?

David Staněk

V Praze dne 26.1.2018