



Oponentský posudek

Na disertační práci Mgr. Rozálie Hexnerové nazvanou: „Structural NMR studies of protein complexes“

Ve své disertační práci se Mgr. Hexnerová zabývá studiem protein-proteinových interakcí vybraných biologicky významných proteinů, konkrétně inzulínového růstového faktoru II (IGF-II), domény SH3 adaptorového proteinu CAS a fosfatidylinositol 4-kinázy beta. Zmíněné studie v této práci spojuje zejména metodické zaměření studentky a laboratoře, kde byla tato práce vypracována.

Mgr. Rozálie Hexnerová je autorkou celkem devíti publikací otištěných ve velmi kvalitních mezinárodních časopisech. Doktorská disertační práce je psána anglicky a je založena na třech publikacích, kde na jedné je Mgr. R. Hexnerová první autorkou. Formální úroveň práce je velmi dobrá, s občasným výskytem překlepů či nepřesností.

Hlavní náplní Mgr. Hexnerové byla v těchto studiích zejména optimalizace přípravy vzorku pro magnetickou rezonanční spektroskopii (NMR), dále získání NMR dat, jejich následné zpracování, řešení a analýza NMR struktur. U uvedených prací byla tato data dále diskutována v rámci širších biochemických studií.

Autorce práce se podařilo strukturně charakterizovat poměrně široké spektrum interakcí. V případě studia inzulínového růstového faktoru II (IGF-II) Mgr. Hexnerová charakterizovala vazbu několika analogů tohoto proteinu na receptor IGF-2R, což spolu s vazebnými konstantami pro tyto analogy vedlo k identifikaci strukturních determinant interakce. Získané znalosti tak mohou vést z hlediska vazby k návrhu specifitějších hormonálních analogů v rámci inzulínové-IGF komplexní signalizační osy. Strukturní analýza CAS SH3 domény úspěšně vedla k popsání vazebného mechanismu a k identifikaci dvou nových vazebných partnerů. V poslední studii předložené práce se autorce podařilo vyřešit strukturní podstatu vazby fosfatidylinositol 4-kinázy na buněčnou membránu, kde tento biologicky významný protein fosforyluje membránové lipidy, čímž ovlivňuje celou řadu procesů buněčné signalizace a transportu.

K tematice diskutované v předložené disertační práci mám následující dotazy, které považuji spíše za náměty pro diskusi:

(1) V návaznosti na studium strukturních determinant vazby IGF-II na receptory inzulínové-IGF signalizační osy by mě zajímalo, zda-li se záměr snížení specifity IGF-II k receptoru IR-A a zvýšení afinity k receptoru IGF-1R váže na nějaký konkrétní patologický stav. Je možné získaných znalostí využít pro specifickou strategii, například pro návrh receptorového antagonisty, případně jsou již nějaké navazující studie?

(2) Je nějaký důvod, proč u této stejné studie nebyly pro většinu analogů IGF-II získány vazebné konstanty k receptoru IR-B?

(3) Studovaný protein fosfatidylinositol 4-kináza je známý pro celou řadu dalších proteinových interakcí, jak je v práci také citováno. Předložená práce dokumentuje membránové přichycení prostřednictvím ACBD3 proteinu. Je již známo, jakou tuto interakce hraje roli v dalších interakcích fosfatidylinositolu 4-kinázy a byl případně potvrzen model multiproteinového komplexu ze studie Vámi publikované v časopise Scientific Reports z roku 2016?

Závěrem konstatuji, že předložená disertační práce Mgr. Rozálie Hexnerové představuje metodicky i fakticky cenný přínos při studiu vybraných biologicky významných proteinů a jejich komplexů. Výsledky práce byly publikovány v kvalitních mezinárodních časopisech. Autorka během své práce dokázala vysokou odbornost ve strukturním studiu proteinových komplexů a schopnost jak samostatné výzkumné práce, tak i práce v rámci výzkumného týmu. Předložená práce dle mého názoru zcela vyhovuje všem požadavkům kladeným na disertační práci a plně ji doporučuji k přijetí.



V Praze 25. 11. 2019

Mgr. Klára Hloučová, PhD.

Katedra buněčné biologie

Přírodovědecká fakulta UK