

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita

Fakulta Lékařská fakulta MU
Habilitační obor Lékařská biologie

Uchazeč Mgr. Lumír Krejčí, Ph.D.
Pracoviště Biologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně
Habilitační práce *Homologous recombination and its quality control*

Oponent Prof. RNDr. Jozef Nosek, DrSc.
Pracoviště Přírodovědecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Predložená habilitačná práca Mgr. Lumíra Krejčího, Ph.D. pozostáva z dvoch častí. Prvú časť práce predstavuje abstrakt (s.3, resp. s.4) a úvod (s. 7-49), ktorý bol publikovaný ako prehľadný článok v časopise *Nucleic Acids Research* pod názvom "*Homologous recombination and its regulation*". Táto časť práce prináša prehľad molekulárnych mechanizmov opravy dvojvláknových zlomov molekúl DNA a popisuje kľúčovú úlohu proteínu a nukleofilamentov Rad51 v procese homologickej rekombinácie a regulácii rekombinačných dráh. Podrobne sú tiež popísané proteíny, ktoré ovplyvňujú aktivitu Rad51 u kvasiniek a ich homológy v bunkách cicavcov. Z pohľadu lekárskej biológie považujem za dôležitý najmä prehľad ľudských ochorení, ktoré súvisia s proteínmi podieľajúcimi sa na kontrole rekombinácie, ako aj potenciálne aplikácie v diagnostike a terapii.

Druhú časť habilitačnej práce tvoria prílohy 11 reprintov publikácií autora v prestížnych vedeckých časopisoch: *DNA Repair* (2x), *Journal of Biological Chemistry* (5x), *Molecular and Cellular Biology*, *Nature* a *Nucleic Acids Research* (2x). Tieto práce sú venované analýze proteínu Rad51 a jeho interakcií s ďalšími rekombinačnými proteínmi, skúmaniu funkcií proteínov Rad52, Srs2, Rad54, Mus81-Mms4 a významu SUMOylácie Rad52 v homologickej rekombinácii. Posledná príloha je zameraná na rekonštitúciu reparačnej syntézy DNA v podmienkach *in vitro*.

Habilitačná práca je ako celok excelentným príspevkom k analýze molekulárneho mechanizmu homologickej rekombinácie a jej regulácie, ktorá úzko súvisí so zabezpečením stability eukaryotického genómu. Práca Dr. Krejčího zároveň ilustruje význam kvasiniek *Saccharomyces cerevisiae* ako elegantného modelového organizmu pri spoznávaní fundamentálnych princípov biológie bunky.

Vrátane publikácií, ktoré sú súčasťou habilitačnej práce, Dr. Krejčí so svojimi spolupracovníkmi publikoval viac ako tri desiatky pôvodných vedeckých publikácií a prehľadných článkov, pričom na významnej časti prác je prvým alebo korešpondujúcim autorom. V databáze PubMed, Scopus a Web of Knowledge som identifikoval 36 vedeckých prác v kvalitných časopisoch s vysokým impakt faktorom (*DNA repair, Genes and Development, Journal of Biological Chemistry, Journal of Cell Biology, Molecular Cell, Molecular and Cellular Biology, Nature, Nucleic Acids Research, PLoS Genetics, Structure, Trends in Biochemical Sciences*). Tieto práce získali značný ohlas v odbornej komunite. V databázach *Science Citation Index* a *Scopus* je evidovaných viac ako 1136 citácií. Z uvedeného vyplýva, že Dr. Krejčí je špičkovým, medzinárodne uznávaným vedeckým pracovníkom v oblasti biochémie, molekulárnej genetiky a bunkovej biológie.

Popri vynikajúcich výsledkoch vo vedeckej práci je Dr. Krejčí aj úspešným vysokoškolským učiteľom. Jeho pedagogické aktivity pokrývajú prednášky, semináre a laboratórne praktiká z molekulárnej a bunkovej biológie, genetiky a biochémie proteínov a DNA-proteínových interakcií. Zároveň je Dr. Krejčí školiteľom dizertačných prác viacerých študentov v odboroch biomolekulárna chémia a medicínska biológia. S potešením môžem konštatovať, že v jeho výskumnej skupine pôsobia aj viacerí absolventi Prírodovedeckej

fakulty Univerzity Komenského. Nemenej významným aspektom jeho odborného profilu je manažovanie viacerých domácich a medzinárodných vedecko-výskumných projektov (*EMBO/HHMI Young Investigator programme, NATO Science Fellowship, Wellcome Trust*). Vedecko-výskumnými a pedagogickými aktivitami Dr. Krejčí dokázal, že je vyhranenou vedeckou osobnosťou i skúseným vysokoškolským učiteľom.

Otázky oponenta k obhajobe habilitačnej práce:

1. Proteín Rad51 zohráva významnú úlohu aj pri elongácii telomér. Akým spôsobom je táto aktivita kontrolovaná keď jednou z biologických úloh telomér je ochrana koncov chromozómov pred nežiadúcou aktivitou reparačnej mašinerie?
2. Na s. 20 autor cituje prácu [ref.170] popisujúcu úlohu proteínu Rad51 v ľudských mitochondriách. Na rozdiel od kvasiniek bola existencia homologickej rekombinácie v cicavčích mitochondriách po dlhú dobu sporná. Táto práca však naznačuje, že tomu tak nie je. Akú úlohu má Rad51 v udržiavaní stability mitochondriálneho genómu a ktoré ďalšie rekombinačné proteíny sú do cicavčích mitochondrií importované? Zaujímalo by ma tiež, či bol Rad51 (prípadne iné proteíny podieľajúce sa na rekombinácii jadrovej DNA) identifikovaný aj v mitochondriách kvasiniek.

Záver:

Habilitačná práca Mgr. Lumíra Krejčího, Ph.D. „*Homologous recombination and its quality control*“ **spĺňa** požiadavky štandardne kladené na habilitačné práce a doporučujem, aby po úspešnom habilitačnom konaní bol habilitantovi udelený titul docent v odbore Lekárska biológia.



Bratislava, 24.9.2012

Jozef Nosek