

## Oponentský posudek na disertační práci

Jméno oponenta: Doc. RNDr. **Jan Brábek**, Ph.D.

Datum 18.9.2019

Autor: MUDr. **Ahmed Ali Chughtai**

Název práce: **Evolutionarily conserved mechanisms of gene expression by nuclear receptors.**

Evolučně zachovalé mechanismy regulace genové exprese jadernými receptory

Cílem disertační práce doktora Ahmeda Aliho Chughtaie bylo studovat evolučně zachovalé mechanismy regulace genové exprese jadernými receptory a mediátorovým komplexem.

Práce je přehledně členěna na předepsané části. Po seznamu zkratk, abstraktu v anglickém a českém jazyce a sdělení o autorově příspěvku k předkládané práci následuje čtivý Úvod, psaný dobrou angličtinou. Úvod je zahájen kapitolami o cílech práce a vstupních hypotézách. Další část úvodu tvoří kapitoly o regulaci genové exprese a lipidových kapénkách. Úvod uzavírají kapitoly o modelových organismech *Trichoplax adhaerens* a *Caenorhabditis elegans*.

V kapitole Metody a materiál jsou na 19 stranách stručně a přehledně popsány autorem používané metody pro kultivaci a genetické modifikace modelových organismů, molekulárně biologické a biochemické analýzy a mikroskopii.

V kapitole Results jsou ve 3 podkapitolách podrobně popsány výsledky, vztahující se k jednotlivým cílům disertační práce. Diskuse v rozsahu 14 stran je obsáhlá, a velmi zdařilá, hodnotí všechny podstatné výsledky a uvádí je do souvislostí s nejnovějšími pracemi v oboru. Následuje stručné celkové Shrnutí výsledků, a Přehled použité literatury.

Autor se spolupracovníky studoval schopnost vazby ligandu retinoidního X receptoru ve vložkovci *Trichoplax adhaerens* a získal výsledky podporující koncept, že tato schopnost byla přítomna již na počátku metazoidní evoluce.

Autor rovněž identifikoval Mediátorovou podjednotku 28 (MED28) jako jediný známý člen mediátorového komplexu s dokumentovanou duální cytoplasmatickou a jadernou funkcí a mající tedy potenciál přenášet signály z jaderných strukturních stavů do cytoplasmy.

V důsledku dostupnosti experimentálních přístupů, se rozhodl charakterizovat předpokládaný ortolog MED28, W01A8.1 v *Caenorhabditis elegans*. Výsledky kandidáta překvapivě ukázaly, že W01A8.1 je s velkým stupněm pravděpodobnosti člen proteinové rodiny perilipinů, což odhaluje v hlísticích dříve neznámou regulaci lipidového metabolismu závislou na perilipinu.

Následně autor identifikoval F28F8.5 jako nejvíce pravděpodobný ortolog MED28 v *C. elegans*, který byl také následně klasifikován jako MDT-28 (MeDiaTor). Práce ukázala, že mediátorová podjednotka 28 je zachovalý člen Mediátorového komplexu, který má potenciál spojovat regulaci transkripce s cytoplasmatickými pochody. Společně se zachovalou signalizací NR to podporuje hypotézu, že generální architektura osy NR-Mediátorové signalizace byla zachována během evoluce Metazoií.

Vytčené cíle disertační práce byly jednoznačně splněny. Ve své práci autor využil velké množství metod biochemie, molekulární a buněčné biologie. Prokázal schopnost formulovat hypotézy, provádět komplexní experimenty, kriticky je hodnotit a výsledky uvádět do širších souvislostí. Rovněž prokázal schopnost připravovat rukopisy vědeckých prací pro publikaci v mezinárodních impaktovaných časopisech. Výstupem práce jsou čtyři publikace v kvalitních mezinárodních časopisech (a jeden preprint), v jedné z nich je kandidát prvním autorem.

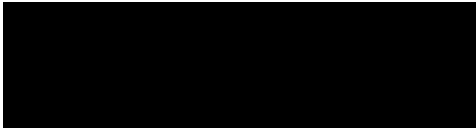
**Práce podle mě jednoznačně splňuje požadavky na disertační práci a navrhuji její přijetí.**

Po formální stránce nemám k práci kromě občasného výskytu překlepů a hůře srozumitelné české verze abstraktu připomínky, práce je psaná velmi dobrou angličtinou, bohatá obrazová dokumentace i celková úprava je na vysoké úrovni.

K práci mám následující otázku:

Jak byste interpretoval úlohu MED28 v epitelio-mesenchymálním přechodu, migraci a invazivitě nádorových buněk v kontextu vašich hypotéz?

Podpis oponenta:

A solid black rectangular box used to redact the signature of the reviewer.

Doc. RNDr. Jan Brábek, Ph.D.