



## Posudek školitele - disertační práce

**Mgr. Andrea Hušková**

Název disertační práce

### **Odhalení molekulárních mechanismů opravy abazického meziřetězcového spojení DNA**

Mgr. Andrea Hušková je bezpochyby schopnou a cennou členkou našeho týmu, a to již od dob bakalářského studia. Andrea je velmi pracovitá, precizní a schopná studentka, která dobře funguje v kolektivu. Její vysoká produktivita a kvalita práce jsou dobře dokumentovány třemi publikacemi v recenzovaných časopisech, které Andrea publikovala v průběhu svého doktorského studia. Její disertační práce je psaná v angličtině a obsahuje 94 stran. Domnívám se, že plně splňuje požadavky kvalitní doktorské práce v tomto oboru.

Andrea se ve své disertační práci zaměřuje na molekulární mechanismy tvorby a opravy kroslinek v DNA. Tyto kroslinky mohou vznikat z různých zdrojů a představují závažné poškození DNA, které může zastavit replikaci DNA a vést k bujení nádorových buněk nebo dokonce k buňkové smrti.

Jedna z předložených publikací se zabývá rychlostí tvorby kroslinek, které spontánně vznikají v těle z míst z chybejícím nukleotidem, tzv. abazických míst. Za laboratorních podmínek zkoumala pravděpodobnost výskytu těchto kroslinek v různých sekvencích DNA a měřila rychlost jejich rozpadu. Na základě těchto experimentů odhadla teoretické množství těchto toxických poškození v průměrné lidské buňce.

Ve své hlavní publikaci, vytištěné v prestižním časopise NAR s impaktním faktorem 19.16 v době publikace, Andrea detailně popisuje molekulární mechanismy opravy kroslinek. Zaměřuje se na interakce DNA substrátů s enzymem NEIL3 a na pochopení funkce jednotlivých DNA vazebných domén tohoto proteinu, označovaných jako GRF a Nei. Během práce na tomto projektu Andrea získala zkušenosti s technikami enzymologie a biofyzikálními metodami jako je fluorescenční anizotropie pro studium vazby, proteinová krystalografie a NMR pro řešení struktur proteinů. Výsledkem této práce je sjednocení zdánlivě protichůdných dat z literatury. Díky strukturním, enzymatickým a biofyzikálním datům se podařilo ve studentčině práci lépe porozumět rozpoznání DNA kroslinek v rámci replikace pomocí domén Nei a GRF enzymu NEIL3 a opravě DNA.

Celková klasifikace: **Výborně. Doporučuji, aby doktorandce byl udělen titul Ph.D.**

Datum vypracování posudku: 19. 3. 2024

Jméno a příjmení, podpis školitele (SIS):

RNDr. Jan Šilhán, Ph.D.