Institute of Physiology CAS

Prof. Ladislav Vyklický M.D., DSc.
Department of Cellular Neurophysiology
Institute of Physiology CAS
Vídeňská 1083, 142 20 Prague 4

Telephone: (+420) 24106 2450
E-mail: Ladislav.Vyklicky@fgu.cas.cz
www.biomed.cas.cz/odd031/

Oponentský posudek disertační práce
Název práce: Glutamátergní nervový přenos, cílení komponent metabotropního glutamátového receptoru v rámci neuronů.

Autor: Ing. Šárka Techlovská

Disertační práce byla zaměřena na studium glutamátových a kanabinoidních receptorů spřažených s G-proteiny. Hlavní experimentální otázky, které autorka řešila, se soustředily: *i.* na identifikaci kvartérní struktury metabotropního glutamátového receptoru typu 1 (mGluR1), a to především s ohledem na možnost heterodimerizace jeho sestřihových variant, a *ii.* na hledání interakčních partnerů kanabinoidního receptoru (CB1R). Výsledky ukazují, že střihové varianty mGluR1 tvoří kovalentně spojené heterodimery mGluR1a/b, naznačují, které strukturální determinanty jsou podstatné pro transport receptoru na povrch buňky, a dále, že obě izoformy se endogenně nacházejí v Purkyňových buňkách, a to především postsynapticky. V případě kanabinoidního receptoru autorka ukázala, že tento receptor se váže s endophilin interagujícím proteinem (SGIP1) a že oba proteiny kolokalizují presynapticky.

Výsledky studia přinesly původní nálezy vysoké odborné úrovně, které byly publikovány v mezinárodním časopisu – *Neuropharmacology.* Odbornou úroveň hodnotím pozitivně, a rád bych zdůraznil náročný multidisciplinární přístup k řešení experimentálních otázek, který je příkladný a svědčí o mimořádných schopnostech Ing. Šárky Techlovské.

Práce je podána v prodloužené verzi a je členěna klasicky na úvod, cíle, metody, výsledky, diskusi, závěry a seznam literatury. Úvod 71/146 je poměrně rozsáhlý a v přehledné formě se soustředí na podání podstatných informací, nezbytných pro vlastní experimentální práci. Obsahuje však i části, jež s prací přímo nesouvisí a které tuto kapitolu zbytečně rozšiřují, což vede k jisté nevyváženosti, mimo jiné též v detailu, jakým jsou jednotlivé části zpracovány. Za zdařilou a velmi pečlivě připravenou považuji kapitolu Metody. Cíle práce se formálně kryjí s kapitolami ve výsledkové části. Část věnovaná vlastním výsledkům je psána srozumitelně, i když poměrně stručně (25 stran hojně doprovázených obrázky), podobně jako diskuse (4 stránky).

K textu mám po formální stránce několik drobných poznámek. Citace jsou psány nezvyklým způsobem – citace prací s více autory jsou zpravidla psány: prvý autor et al. a rok - s uvedením pouze prvého autora bez et al. jsem se nesetkal; některé překlady z angličtiny do češtiny jsou zavádějící - pravděpodobně „down regulation“ není „snížená regulace“, ale „snížení exprese“ (strana 60); LTD (long-term depression) se do češtiny zpravidla překládá jako dlouhodobá deprese, nikoli dlouhodobý propad; nadměrné užívání zkratek činí text obtížně čtivým, obzvláště tehdy, kdy dochází ke kombinaci plného názvu a zkratky promiskuitně; prvý odstavec ve výsledcích patří do metod; zvažte vhodnost užití plurálu v případě AMPA receptorů – AMPARs; GABABR receptoru

(str 43), buď GABABR nebo GABAB receptoru; ionotropní receptory se dělí na AMPA, kainátové a NMDA (strana 36); Purkyně objevil neuron, nikoli dendritický trn – proto místo "purkyňových dendritických trnů" by bylo vhodnější "dendritických trnů PB"; Purkyňovy buňky se píší zpravidla s velkým počátečním písmenem; Alzheimer, správně Alzheimerova choroba; anglicky se píše „cannabinoid", česky „kanabinoidní" – v textu se vyskytuje „kannabinoid" i „kanabinoid". Tyto poznámky nemají za cíl snížit celkově pozitivní hodnocení práce, ale jsou určeny pro autorku, aby je zvážila při přípravě dalších prací.

Závěrem: Dosažené výsledky, obsažené v předložené disertační práci, přinesly původní nálezy odborné úrovně, které prokazují autorčiny předpoklady pro samostatnou tvořivou vědeckou práci, a po formální stránce splňují kritéria, které si stanovila OR Biochemie a patobiochemie pro obhájení titulu PhD. Doporučuji proto, aby Ing. Šárce Techlovské byl (za jménem) udělen titul Ph.D.

Praha, 11. ledna 2017

Prof. MUDr. Ladislav Vyklický DrSc.

V souvislosti s tématem práce mám dvě otázky:

Jak AMPA/kainátové, tak NMDA receptory mají vedle ionotropní úlohy i přímé metabotropní působení. Mohla byste porovnat dráhy, které jsou aktivovány klasickými metabotropními receptory, s těmi, které jsou aktivovány ionotropními receptory?

K jakým molekulárním a buněčným změnám dochází při chronickém užívání konopí?