

Posudek na bakalářskou práci	
<input type="checkbox"/> školitelský posudek <input checked="" type="checkbox"/> oponentský posudek	Jméno posuzovatele: RNDr. Petr Ježek, DrSc. Datum: 20.8.2024
Autor: Marie Klára Chalupová	
Název práce: Vliv hypoxie na mitochondriální metabolismus kalcia The impact of hypoxia on mitochondrial calcium metabolism	
<input checked="" type="checkbox"/> Práce je literární rešerší ve smyslu zveřejněných požadavků (pravidel). <input type="checkbox"/> Práce obsahuje navíc i vlastní výsledky.	
Cíle práce (předmět rešerše, pracovní hypotéza...) Bakalářská práce shrnuje dosavadní poznatky o vlivu hypoxie na transport Ca^{2+} v mitochondriích a diskutuje mechanismy, kterými hypoxie ovlivňuje mitochondriální funkce a mitochondriální Ca^{2+} homeostázi v adipocytech.	
Struktura (členění) práce: Práce má 5 hlavních kapitol, včetně úvodu a závěru, které jsou většinou členěny na dalším podkapitoly.	
Jsou použité literární zdroje dostatečné a jsou v práci správně citovány? Použil(a) autor(ka) v rešerši relevantní údaje z literárních zdrojů? Autorka použila jen některé práce pojednávající o popisované tématice.	
Pokud práce obsahuje (nadstandardně) i vlastní výsledky, jsou tyto výsledky adekvátním způsobem získány, zhodnoceny a diskutovány? Neobsahuje.	
Formální úroveň práce (obrazová dokumentace, grafika, text, jazyková úroveň): Formálně byly obrázky adaptovány z několika přehledných článků. Doporučuji napříště využít ty nejnovější.	
Splnění cílů práce a celkové hodnocení: Práce splnila vytčené cíle resp. téma. Vlastní problematika adipocytů za hypoxie však byla popsána velmi stručně. Bohužel, popis transportu "výměníku $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ " a LETM1 je nesprávný a měl by být opraven. Proto nemohu hodnotit stupněm Výborně ale pouze Velmi dobře.	
Otázky a připomínky oponenta: Autorka v úvodu shrnuje téma a cíle práce. Zdráhá se použít výraz „aktivace“ (dehydrogenáz) a používá obecnější termín „regulace“. Účinnost ETC se snižuje lokálním zpomalením toku elektronů, kdy je proto umožněn přenos na kyslík a vznik superoxidu. Autorka používá obecný žargon „ROS“. I podle uváděné citace Chandel et al. 1998, by bylo vhodnější popsat zvýšenou tvorbu superoxidu a následných produktů, zejména H_2O_2 , jako redoxní signalizaci. Nicméně tato je poté uváděna na straně 2. Všechny tyto nepřesnosti jsou však odpustitelné vzhledem k počátečnímu stupni kariéry resp. studia autorky. Obdobně by bylo vhodné doporučit, aby autorka prostudovala mitochondriální síť resp. její fragmenty a vnitřní strukturu krist ve 3D zobrazení. Již profesionálně je popsána část o fúzi a fragmentaci mitochondriální sítě a jejích kontaktech s ostatními buněčnými organelami. Toto platí rovněž	

o popisu vnější membrány mitochondrií.

V části zabývající se mitochondriálním Ca^{2+} je již na začátku nesprávně uvedeno, že “výměník $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$, který využívá energii protonového gradientu k transportu Ca^{2+} iontů do mitochondriální matrix”. Je to přesně naopak: Využití gradientu H^+ znamená, že H^+ jsou přenašeny z intrakristálního prostoru do matrix a na tomto přenašeči jsou vyměněny za Ca^{2+} , které je takto naopak vypuzováno z matrix. Obdobný nesprávný popis, který neodpovídá zákonům termodynamiky, je použit pro LETM1. Kdyby LETM1 resp. antiporter $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ vypuzovaly H^+ z matrix, byly by to protonové pumpy a nebylo by třeba respiračního řetězce! Obdobně, vně z matrix do intrakristálního prostoru transportuje Ca^{2+} antiporter $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ značený NCLX. Je hnán gradientem Na^+ , jenž je vytvořen Na^+/H^+ antiporterem, opět hnaným gradientem H^+ .

Na straně 10, by bylo též vhodné upřesnit že právě Ca^{2+} uniporter (komplex MCU) využívá elektrické složky protonmotivní síly (chemický gradient H^+ vyjadřovaný v mV). Struktura MCU je dale popsána stručně a výstižně. Nebudu se vyjadřovat k popisu mPTP, neboť jeho popis se mění i v odborné literatuře téměř každým rokem.

Část 4 popisuje obecně hypoxii. Ortodoxní přístup by tuto část ještě obohatil o pojem fyziologická hypoxie, vyjadřující relativně nízké hladiny kyslíku, za kterých dané tkáně, resp. buňky normálně fungují a teprve při jejich dalším snížení nastává pro ně hypoxie. Automaticky při snížené respiraci a neexistenci dalších regulačních mechanismů hypoxie nevede ke zvýšené tvorbě superoxidu (“ROS“), ale k jeho snížení. Výzkum se dlouhodobě zabýval tímto paradoxem, např. v pracích kolektivu autora jménem Hernansanz-Agustín. Tito publikovali několik prací, kdy ukazují, že právě významnou úlohu hrají toky Na^+ a Ca^{2+} přes mitochondriální membránu a např. že vlivem snížené fluidity se difuze koenzymu Q z komplexu II (sukcinát dehydrogenázy) na superkomplex respiračního řetězce zpomaluje a tím se zvyšuje tvorba superoxidu (ROS). Problematika, zda mitochondriální redoxní signalizace hraje úlohu při stabilizaci HIF1alfa se řeší již po čtvrt století, přestože za detaily reprogramování transkriptomu HIF systémem byla udělena G. Semenzovi Nobelova cena. Další část zabývající se již hypoxií u adipocytů je stručně a jasně sepsána. V části 4.2.3 by bylo vhodné definovat inzulinovou rezistenci u adipocytů jako porušení dráhy inzulinového receptoru počínajícím zánětem bílé tukové tkáně.

Celkové vyznění práce je poněkud sníženo neuvedením za jakých podmínek se vyskytuje hypoxie u adipocytů resp. jak je definována právě ve vztahu k fyziologické hypoxii. U vědeckého úvodu k této problematice by bylo rovněž potřeba rozlišit stavy kdy adipocyty provádějí lipolýzu vs. stavy navyšování zásob lipidů. Zcela jistě i mitochondrie fungují odlišně již v těchto dvou stavech jak za normoxie, tak za hypoxie. Mj. beta oxidace mastných kyselin rovněž zvyšuje mitochondriální produkci superoxidu (ROS). Další diskuse by se mohla týkat, jak se tyto stavy liší při ataku makrofágů.

Nicméně tyto mé poznámky na rozšíření jsou irelevantní pro tento stupeň úrovně kariéry, tj. stupeň bakalářské práce. Je však alespoň třeba opravit statí o směru transportu, který je popsán špatně a kdy popis odporuje zákonům termodynamiky. Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem nemohu hodnotit stupněm Výborně ale pouze Velmi dobře.

Návrh hodnocení školitele nebo oponenta

výborně velmi dobře dobře nevyhověl(a)

Podpis školitele/opponenta:

RNDr. Petr Ježek, DrSc., Fyziologický ústav AVČR, v.v.i.