

## Oponentský posudek doktorské disertační práce

Mgr. Hany Nůskové

1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

### **Structural and Functional Interactions of Mitochondrial ADP-Phosphorylating Apparatus Strukturní a funkční interakce mitochondriálního systému fosforylace ADP**

#### Rozsah práce

Předložená disertační práce má formu šesti publikací uveřejněných v mezinárodních renomovaných časopisech (BBRC, 2xBBA, Plos One, Human Mol Genet, Biochem J) uvedených obsáhlým teoretickým přehledem literatury o funkci mitochondrií, doplněná shrnutím výsledků jednotlivých publikací a zakončená diskuzí shrnující tématicky všechny publikace.

Předkladatelka je první autorkou jedné publikace uveřejněné v časopise *Biochemical and Biophysical Research Communications*, a spoluautorkou na dalších 5 článcích, přičemž podíl Mgr. Nůskové na výsledcích v jednotlivých publikacích je v disertační práci jasně uveden. Mírným nedostatkem je absence alespoň přehledu metod, které se používají ke studiu interakcí mitochondriálních enzymů.

Celá práce je psána anglicky. Úprava práce plně vyhovuje obecným formálním požadavkům kladeným na disertační práci.

#### Cíle

Hlavním cílem práce je studium strukturních a funkčních interakcí komplexů respiračního řetězce v mitochondriích s použitím lidských i zvířecích modelů. Praktickým cílem se charakterizace komponent ATP synthasomu u pacientů s mutací v genech MT-ATP6, ATP5E a TMEM70.

#### Výsledky

Výsledky jsou prezentovány formou komentářů k jednotlivým publikacím, přičemž jsou využívány obecnější okruhy detailně rozvedené v úvodu a současně je text zacílen na specifické výsledky z dané publikace. Pozitivně hodnotím, že se jedná o komentář, a nikoli o upravený abstrakt z publikace.

#### Diskuze

Diskuze je pojatá jako vyprávění z oblasti výzkumu mitochondriálních poruch díky čemuž sjednocuje všechny předkládané práce v širších souvislostech. Částečně se opakují informace obsažené v komentářích k výsledkům, což je ale potřeba pro nespécializovaného čtenáře k udržení kontextu. Předkladatelka prokázala hlubší znalost problematiky a schopnost integrovat jednotlivé výsledky směrem k obecnější rovině.

#### Připomínky a dotazy:

Všechny publikované články prošly recenzním řízením v časopisech s IF 2.3 – 8.0, což dokazuje jejich kvalitu. K práci tedy nemám žádné závažné připomínky, ale spíše dotazy.

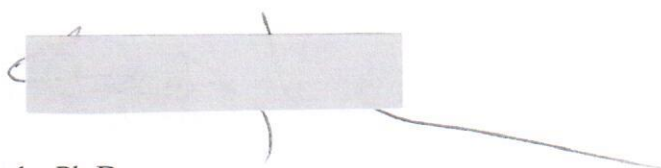
1. Strana 11: Mitochondriální struktura – Jaká je lipidová kompozice vnitřní mitochondriální membrány?

2. Strana 13: *This proton gradient has two compounds – chemical (a higher concentration of protons in the intermembrane space compared to the matrix,  $\Delta pH$ ) and electrical (the mitochondrial matrix is negatively charged compared to the intermembrane space where the protons are accumulated,  $\Delta\psi_m$ ).*
  - a. Lze přepočítat protonový gradient na rozdíl v pH?
  - b. Co je nositelem negativního náboje v matrix?
  - c. Jakým způsobem je vyřešen gradient mezi mezimembránovým prostorem a cytoplasmou buňky?
3. Metody:
  - a. Lze pro studium ATP synthasomu použít kromě imunoprecipitací například i chemický crosslinking nebo metody bez použití klasických detergentů (např. polymery MVA, Dorr, PNAS 2014)?
  - b. Jakou chemickou povahu mají předpokládané interakce proteinů v rámci ATP synthasomu a jsou resistantní vůči extrakci s pomocí detergentů?

Závěr:

Předložená práce řeší aktuální problematiku z oblasti mitochondriálních poruch. Studie byly provedeny na pracovišti FgU, které se dané problematice věnuje dlouhodobě a na vysoké úrovni, s čímž souvisí i použité metody, které jsou na špičkové úrovni a odpovídají současným trendům v dané oblasti výzkumu. Zahrnuté publikace, komentáře a diskuze dokazují, že předkladatelka je seznámena s problematikou v dané oblasti a prokazuje, že je schopna samostatně tvořivě vědecké práce. Celkově má disertační práce výbornou úroveň a splňuje požadavky na udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 21. prosince 2015



RNDr. Ondřej Kuda, Ph.D.  
Fyziologický ústav AV ČR v.v.i.  
Oddělení biologie tukové tkáně  
Václavská 1083  
142 20  
Praha 4