

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Nikolý Kovářové:

Regulace a poruchy savčí cytochrom c oxidázy

Regulation and Disorders of Mammalian Cytochrome c Oxidase

Mgr. Nikola Kovářová vypracovala svou disertační práci na Oddělení bioenergetiky Fyziologického ústavu AVČR pod vedením MUDr. Josefa Houšťka, DrSc. Výzkumná problematika tohoto oddělení je zaměřena na studium mitochondriálního metabolismu, zejména na systém oxidační fosforylace. Zde se soustředí na jednotlivé komplexy, jejich funkci a biogenezi a jedním z důležitých modelů jsou buňky pacientů s rozličnými mitopatiemi. Touto problematikou se pracoviště zabývá již dlouho a o úspěšnosti jejich výzkumu svědčí celá řada publikací v prestižních vědeckých časopisech. Podle databáze PubMed se na sedmi z nich podílela i autorka předkládané disertační práce

Disertační práce zkoumá funkci čtvrtého komplexu elektron-transportního řetězce, jeho skládání a úlohu pomocného proteinu kódovaného genem SURF1. Jako model sloužily jak buňky pacientů s mitopatií, tak buňky tkání myši s knock-outem genu Surf1

Předkládaná disertační práce svědčí o tom, že autorka během svého působení na poli vědy získala celou řadu cenných poznatků vtělených, jak již bylo zmíněno, do celkem 7 publikací. Disertační práce je vybudována na pěti z nich, které pak tvoří její integrální součást. Jedná se o publikace uveřejněné v mezinárodních časopisech s vysokým IF a u tří publikací je Mgr. Nikola Kovářová uvedena jako první autorka. Výsledky obsažené v připojených publikacích jsou, jak jinak, výsledkem badatelského úsilí širokého týmu lidí, autorka však ve své disertační práci uvádí, jaký byl její podíl na získaných datech. V každém případě z disertační práce vyplývá, že Mgr. Nikola Kovářová ovládla a použila široké spektrum laboratorních metod, od kultivace myších i lidských buněčných linií, přes spektrofotometrická měření a elektroforézu až po metody molekulární biologie.

Teoretický úvod předkládané disertační práce představuje skutečně důkladný souhrn zkoumané problematiky. Na téměř šedesáti stranách nás autorka uvádí do objektu svého výzkumu, začíná u mitochondrií a jejich struktury, popisuje jednotlivé komplexy oxidační fosforylace, systém translokace proteinů do různých mitochondriálních kompartmentů, mitochondriálního genomu, aby se nakonec podrobně věnovala komplexu IV, jehož studiu věnovala nemalé úsilí. Teoretický úvod svědčí o dobré orientaci autorky v problematice a vynikajícím zvládnutí teoretických základů. V pěti podkapitolách jsou stručně shrnuty a

komentovány hlavní přínosy jednotlivých publikací, což usnadňuje čtenáři rychlejší orientaci ve zkoumané oblasti. Ve třetí kapitole jsou přehledně seřazeny všechny hlavní výsledky obsažené v disertační práci a ve čtvrté ještě finálně shrnuty a diskutovány.

Po formální stránce předložený opus splňuje požadavky kladené na tento typ prací. Je psán v anglickém jazyce, a pokud mohu soudit, na velmi dobré úrovni. Narazil jsem pouze na pár drobných prohřešků, nelze však vyloučit, že na vině je příliš autonomní automatická oprava textu. Obrázky a grafy jsou úpravné a názorné, i když někdy by si možná zasloužily větší rozměr. K práci mám následující dotazy:

1. Autorka uvádí, že pokles aktivity a obsahu cytochrom oxidázy je provázen zvýšením hladiny ostatních komplexů, co je v tomto případě hladina?
2. Pokud kompenzační zvýšení aktivity komplexů I, III a V doprovází poruchu komplexu IV, jaký je osud redukovaného cytochromu c vznikajícího na komplexu III.
3. Je známo něco o tom, jak je regulován vznik superkomplexů a proč v různých tkáních vznikají superkomplexy různého složení? Jaký je typ interakci mezi jednotlivými komplexy, a jsou známy podjednotky jednoho komplexu, které interagují s podjednotkou druhého komplexu. Jsou známy dynamické změny ve složení superkomplexů v závislosti na buněčném metabolismu.

Na závěr mohu s klidným svědomím prohlásit, že jsem přesvědčen o tom, že disertační práce Mgr. Nikoly Kovářové je prací nadprůměrnou a přináší celou řadu nových a významných zjištění, které jistě přispějí k hlubšímu pochopení procesu sestavování čtvrtého komplexu elektron-transportního řetězce a jeho případné poruchy. Tyto výsledky mohou mít v konečném důsledku i významný klinický dopad.

Podle mého názoru Mgr. Nikola Kovářová ve své disertační práci prokázala, že dokáže plánovat, provádět a vyhodnocovat vědecké experimenty a je tedy schopna samostatné vědecké práce. Doporučuji proto, aby jí na základě této disertační práce byla udělena vědecká hodnost PhD.

V Praze, dne 1. 6. 2016



Doc. RNDr. Martin Kalous, CSc.