

## Posudek školitele k obhajobě doktorské disertační práce Mgr. Kateřiny Hejzlarové.

Mgr. Kateřina Hejzlarová absolvovala postgraduální studium v oboru Biochemie a patobiochemie ve Fyziologickém ústavu Akademie věd České republiky v Oddělení bioenergetiky, od r. 2008 do r. 2015. Program jejího doktorandského studia se uskutečnil v rámci dlouhodobé spolupráce mezi Oddělením bioenergetiky FGÚ AV ČR, Klinikou dětského a dorostového lékařství a Ústavem dědičných poruch metabolismu I. LF UK a VFN a byl zaměřen na problematiku dědičných poruch mitochondriálního energetického metabolismu s cílem získat nové poznatky o molekulární podstatě závažných onemocnění dětské populace na podkladě dysfunkce mitochondriální ATP syntázy, klíčového enzymu buněčné tvorby ATP.

Mgr. Hejzlarová se specificky věnovala studiu biogeneze, struktury a funkce ATP syntázy v buněčných kulturách fibroblastů pacientů s dvěma typy dědičných poruch, které jsme identifikovali a popsali v předcházejících studiích - selektivní depleci ATP syntázy jaderného původu s manifestací neonatální encefalokardiomyopatie a kombinovanému defektu ATP syntázy a cytochrom *c* oxidázy vyvolanému mtDNA mutací v ATP6/COX3 genu.

Během postgraduálního studia si disertantka osvojila široké spektrum moderních biochemických a molekulárně-biologických metod od buněčných kultur, izolací mitochondriálních organel, proteinových analýz pomocí řady imuno-elektroforetických a MS metod, oxygrafických analýz respiračního řetězce, QT-RT PCR analýz mtDNA a ncDNA, přes transfekce buněk, expresi tagovaných proteinů až po implementaci transmitochondriálních cybridů.

Experimentální program Mgr. Hejzlarové přinesl řadu významných výsledků, které přispěly k objasnění struktury a funkce nového biogenetického faktoru savčí ATP syntázy, proteinu TMEM70, jehož mutace představují nejčastější příčinu vrozené deficience tohoto enzymu. Práce disertantky umožnily charakterizovat import a maturaci TMEM70 proteinu, jeho orientaci po zabudování do vnitřní mitochondriální membrány a vytváření oligomerních forem, prokázaly absenci proteinu u pacientů s mutacemi TMEM70 genu a následné kompenzačně-adaptační změny v respiračním řetězci na podkladě posttranskripčních mechanismů. Druhá část studií analyzující mtDNA mikrolepci 9205delTA ATP6/COX3 genu pomocí cybridů objasnila patogenní mechanismus onemocnění, kdy manifestace biochemických změn nastává až při více než 90% podílu mutované mtDNA a ukázala, že porucha tvorby podjednotky ATP6 vede k vytvoření nekompletního enzymu, který je nestabilní a neschopný tvořit ATP. Dosažené výsledky obsažené v 6ti publikacích představují významný přínos pro poznání komplikovaného mechanismu biogeneze savčí ATP syntázy a jsou východiskem pro další, detailní studium sestavování enzymového komplexu z jednotlivých podjednotek.

Mgr. Hejzlarová je metodicky vyspělým, teoreticky vzdělaným a velmi precizním vědeckým pracovníkem s aktivním přístupem ke studované problematice. Svoji prací významně přispěla k úspěšnému řešení několika grantových projektů (IGA MZd ČR, MŠMT ČR, GAČR, UK) řešených ve Fyziologickém ústavu AVČR a na 1. Lékařské fakultě UK, projektu bilaterální zahraniční spolupráce (Rakousko) a multilaterálního projektu 6RP EUMITOCOMBAT. O kvalitě výsledků jejího doktorandského studia nejlépe vypovídá celkem 5 publikací v renomovaných zahraničních časopisech (Nature Genetics, Biochemical Journal, Biochimica Biophysica Acta (2x), Mitochondrion).

V Praze, 5.6.2015

MUDr. Josef Houštek, DrSc.