

Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Kateřiny Hejzlarové

Genetic and functional characterisation of mitochondrial diseases caused by ATP synthase defects

Disertační práce Mgr. Kateřiny Hejzlarové byla vypracována na oddělení Bioenergetika Fyziologického ústavu AV ČR pod vedením školitele MUDr. Josefa Houšťka, DrSc. Hlavním tématem doktorské disertace je studium funkčních příčin závažných mitochondriálních chorob způsobených defekty ATP syntázy u lidských novorozenců a podrobná charakterizace biogeneze tohoto enzymového komplexu. Disertační práce je psaná v anglickém jazyce, podkladem je pět původních publikací a jeden přehledový článek (review) v mezinárodních impaktovaných časopisech, na čtyřech je Mgr. Hejzlarová hlavní - první autorkou. Všechny tyto publikace vyšly v renomovaných časopisech, jedna publikace (Cizkova et al, 2008) vyšla v Nature Genetics. Všechny výsledky disertačního spisu tak prošly náročným recenzním řízením a jsou citovány dalšími autory (přes 80 citací podle WoS – červenec 2015). Odborná i jazyková úroveň předložené disertace je výborná. Teoretický úvod je erudovaným, velice pečlivě napsaným přehledem biologie mitochondrií, který obsahuje vše, co je třeba k pochopení kontextu souboru publikací i následné diskuse. Teoretická část disertačního spisu by se mohla stát základem vysokoškolského učebního textu Bioenergetiky. Dílčí cíle práce jsou jasně a přehledně definovány takto:

1. Nalezení genetických příčin závažných metabolických poruch neonatální kardiomyopatie způsobených izolovaným deficitem ATP syntázy jaderného původu.
2. Testování hypotézy, že deficit ATP syntázy může být kompenzován na úrovni dalších enzymů respiračního řetězce.
3. Studium struktury a funkce proteinu TMEM70, nově objeveného pomocného faktoru ATP syntázy u savců.
4. Odhalení a popis faktorů rozhodujících o rozdílné manifestaci deleční mutace mitochondriální DNA *mt.9205delTA*, která postihuje expresi podjednotky *Atp6* ATP syntázy a podjednotky *Cox3* cytochrom c oxidázy.

Přehled výsledků doplňující přiložené publikace je výstižný a věcný, na stránce č. 49 je doplněný informací o experimentálních metodách a analýzách, na kterých se autorka přímo podílela.

Jedinou připomínku mám k diskusi, ta je podle mého názoru příliš stručná. Tento nedostatek je však „kompenzován“ přiloženým přehledovým článkem, kde je Mgr. Hejzlarová první autorkou. Doporučil bych také, aby diskuse byla doplněna, například během prezentace při obhajobě, i o nástin budoucích směrů výzkumu a návrh možných budoucích experimentů či analýz, které by mohly přispět k nalezení odpovědí na dosud nedořešené otázky, například přesná funkce proteinu TMEM70.

Závěr:

Celkově hodnotím práci jako výbornou. Předložená disertace řeší velmi významnou problematiku. Studie byly provedeny na pracovišti, kde oblast výzkumu mitochondrií má tradičně velmi vysokou úroveň. S tím souvisí i použité metody, které jsou na špičkové úrovni. Přiložený soubor publikací i

jejich vysoký citační ohlas dokládá aktuálnost a důležitost řešené problematiky. Především úvodní teoretické pasáže disertačního spisu prokazují, že autorka je seznámena s problematikou v řešené oblasti.

Mgr. Kateřina Hejzlarová ve své doktorské disertaci prokázala schopnost a připravenost k samostatné vědecké práci. Doporučuji proto, aby předložená disertace byla přijata k obhajobě a stala se pokladem pro udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

v Praze, 9.7. 2015

RNDr. Pavel Flachs, Ph.D.
oddělení Biologie tukové tkáně

**FYZIOLOGICKÝ
ÚSTAV AV ČR**

Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.

Vídeňská 1083

142 20 Praha 4

Tel. +420 241 063 707

Mob. +420 606 518 395

FAX. +420 241 062 599

<http://www.fgu.cas.cz/departments/biologie-tukove-tkane>