



**Ústav
experimentální
medicíny AV ČR, v.v.i.**

EU Centre of Excellence

Posudek dizertační práce

Autor: RNDr. Vojtěch Vyklický, FGÚ AVČR

Název práce: Studium funkčních a molekulárních vlastností NMDA receptorů

Datum: 28. 8. 2015

Dizertační práce RNDr. Vojtěcha Vyklického pojednává a modulaci aktivity rekombinantních glutamátových receptorů NMDA typu (NMDAR) neurosteroidními látkami, zejména pregnanolon sulfátem. Členění práce je standardní. Všeobecná část obsahuje přehled dosavadních poznatků o těch vlastnostech NMDAR a neurosteroidů, které jsou vztaženy k výsledkové části dizertace. Její úroveň ukazuje na autorovo dobré obeznámení se s nezbytnou odbornou literaturou. Výsledková část je členěna do tří kapitol shrnujících výsledky pokusů zaměřených na vztah chemického složení neurosteroidu a jeho potence inhibovat NMDAR, dále na vliv plazmatické membrány nervových buněk na dynamiku interakce steroid-NMDAR, a na odhalení vazebného místa neurosteroidu na NMDAR a molekulární mechanismy inhibice NMDAR neurosteroidy. Výsledky jsou následně vhodně diskutovány se zřetelem k současné úrovni poznání dané problematiky a na závěr shrnuty se zdůrazněním významu výsledků pro nalezení nových léčebných přípravků pro některá závažná neurodegenerativní onemocnění. Celkově jde o pozoruhodnou práci, obsahující zajímavé výsledky, většinou již publikované v kvalitních mezinárodních časopisech, a pocházející z vynikající laboratoře s bohatou historií a špičkovou výzkumnou infrastrukturou. Vysoká odborná úroveň předloženého textu a připojených publikací prokazují, že RNDr. V. Vyklický zvládl metodicky náročné experimenty, dosáhl řady důležitých výsledků a splnil všechny formální požadavky úspěšného zakončení doktorandského studia Neurověd. Doporučuji proto, aby mu byl udělen titul PhD.

RNDr. Rostislav Tureček, PhD
ÚEM AVČR
e-mail: turecek@biomed.cas.cz
tel.: 241062748



Otázky:

Vzhledem k tomu, že jsem měl možnost okomentovat předcházející verzi tohoto rukopisu, požádal bych autora o spíše vysvětlující komentář jeho dat. Jedním z významných poznatků v předložené práci je rozdílná citlivost NMDAR k některým neurosteroidům, závisící na délce aktivace receptoru endogenním agonistou. Autor předpovídá (viz. str. 18, 53, 56), že tato závislost povede k nižšímu účinku steroidů na NMDAR přechodně aktivovaný při fyziologickém synaptickém přenosu a naopak k významnému tlumícímu vlivu na extrasynaptické i synaptické NMDAR nadměrně aktivované při patologických stavech. Vzhledem k důležitosti takového závěru bych chtěl požádat autora o interpretaci těchto výsledků v širším kontextu. Je například zřejmé, že tonická aktivace NMDAR je součástí řady fyziologických stavů (viz. dopaminergní neurony) a synaptické receptory jsou zpravidla opakovaně aktivovány glutamátem při vysokofrekvenčním synaptickém přenosu. Dále, jaká je úloha desensitizace NMDAR při jeho modulaci neurosteroidem? Je známo, že prodloužená aktivace NMDAR vyšší koncentrací agonisty vede k jejich značné desensitizaci. Kinetický model na str. 25 desensitizaci nezahrnuje, avšak ukazuje na možnou kompetici mezi desensitizovaným stavem a stavem vázajícím steroid. Tato okolnost spolu s nižší Po desensitizovaného NMDAR naznačuje, že desensitizace povede k nižší relativní inhibici NMDAR neurosteroidem. Je takto např. možno vysvětlit vyšší citlivost extrasynaptických a méně desensitizujících NMDAR obsahujících GluN2C/D?