



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol

INSTITUTE OF BIOPHYSICS  
Prof. RNDr. Evžen Amler, CSc..  
Head

E-mail: evzen.amler@lfmotol.cuni.cz

V Praze dne 7.8.2018

## Posudek na disertační práci Mgr. Ivy Jančíkové

**Autorka dizertační práce:** Mgr. Iva Jančíková

**Název dizertační práce:** Studium transportních systémů mikroorganismů

**Školitel:** doc. RNDr. Dana Gášková, CSc.

Mgr. Iva Jančíková předkládá k obhajobě disertační práci na téma Studium transportních systémů mikroorganismů. V rámci své práce se zabývá nesmírně aktuálním tématem, totiž studiem vlivu různých chemických látek (substrátů, inhibitorů, atd.) na transportní aktivitu hlavních MDR pump u tří druhů kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluyveromyces lactis* a *Candida albicans*. S potěšením mohu konstatovat, že tato nesmírně zajímavá práce z oblasti základního výzkumu má nepochybně i významný přesah do atraktivní oblasti praktické medicínské aplikace.

Autorka předkládá k obhajobě kvalitní disertační práci na 169 stranách textu včetně příloh, 4 tabulek, 41 obrázků a 146 literárních citací. Práce je členěna do 4 kapitol. Lze konstatovat, že členění práce je tradiční a plně odpovídá koncepčně a rozsahem požadavkům na disertační práci.

Práce je po formální stránce pečlivě vypracována a v tomto směru jsem neshledal v práci žádný zásadní nedostatek.

Po obsahové stránce je práce nepochybně přínosná a jistě splňující očekávání kladená na disertační práce. Velice hodnotím zejména detailní analýzu rozdílů v uspořádání vazebné kapsy Pdr5p u *S. cerevisiae* a *K. lactis* na základě studia transportu fluorescenční sondy diS-C<sub>3</sub>(3) přes plazmatickou membránu studovaných mikroorganismů a zjištění, že je možné využít *S. cerevisiae* jako modelového organismu. Autorka se zabývá porovnáním velikostí vazebných kapes pumpy ScPdr5p u kvasinky *S. cerevisiae* a jeho méně prozkoumaného homologu KIPdr5p kvasinky *Kluyveromyces lactis*. K nejvýznamnějším výsledkům práce v oblasti základního výzkumu a poznání bezesporu patří zjištění, že fluorescenční sonda diS-C<sub>3</sub>(3) se váže do všech identifikovaných vazebných míst ve vazebné kapse obou pump, dále pak že uspořádání vazebných míst ve vazebné kapse KIPdr5p je těsnější než uspořádání vazebných míst u ScPdr5p, což je důsledkem menší velikosti její vazebné kapsy v porovnání s ScPdr5p. Pro stanovení rozdílů v uspořádání vazebné kapsy ScPdr5p a KIPdr5p pomocí diS-C<sub>3</sub>(3) fluorescenční metody byla elegantně využita řada přístupů, jako aplikace série poměrně jednoduchých azolů, které jsou známými společnými substráty obou pump, či modelových substrátů jednotlivých vazebných míst ve vazebné kapse ScPdr5p nebo relativně velkých substrátů pumpy ScPdr5, enniatinu B a jeho analogu beauvericinu. V závěrečné části práce autorka zavedla efektivní postup pro vyhledávání účinných inhibitorů dvou hlavních MDR pump CaCdr1p a CaCdr2p (homologů ScPdr5p) u podmíněně patogenní kvasinky *Candida albicans*. Těžiště



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol

INSTITUTE OF BIOPHYSICS  
Prof. RNDr. Evžen Amler, CSc.  
Head

E-mail: evzen.amler@lfmotol.cuni.cz

---

V Praze dne 7.8.2018

vyvinuté metody spočívá v použití nepatogenních kvasinek *S. cerevisiae* pro prvotní monitorování účinku všech testovaných látek na aktivitu pump ScPdr5p a ScSnq2p. Pouze ty látky, které efektivně inhibují transport sondy zprostředkovaný alespoň jednou z těchto pump, jsou následně testovány jako potenciální inhibitory pump CaCdr1p a CaCdr2p. Pomocí tohoto postupu se autorce podařilo ze série nově syntetizovaných derivátů 1,4-dihydropyridinu identifikovat derivát H jako nový inhibitor pumpy CaCdr1p.

K předložené práci mám několik otázek a drobných doporučení:

1. Autorka dokázala rozdílné charakteristiky vazebné kapsy ScPdr5p a KIPdr5p. Jak tomu je u proteinu ScSnq2p v porovnání ScPdr5p?
2. Které inhibitory mohou být použity k validaci pro potenciální humánní aplikace? Jaké kroky byly podniknuty pro realizaci *in vivo* experimentů?

Celkově práci hodnotím vysoce pozitivně. Vyzdvihuji nejen vysoký přínos v oblasti získání nových poznatků v oblasti základního výzkumu, ale též potenciální aplikaci zjištění autorky. Kandidátka jasně prokázala schopnost efektivního plánování experimentu, jeho kritického zhodnocení i svou analytickou schopnost. Získané výsledky jsou výstižně popsány, vhodně dokumentovány a v rámci diskuse uvedeny do mezinárodního kontextu. Konstatuji, že v porovnání s vědeckou literaturou patří předkládaná práce do vyššího mezinárodního standardu a má navíc při dalším efektivním rozvoji zřetelné ambice v klinické praxi.

Práci doporučuji k obhajobě a navrhuji hodnocení: p r o s p ě l a. Zároveň navrhuji, aby po úspěšné obhajobě byla Mgr. Ivě Jančíkové udělena akademická hodnost „Philosophiae Doctor“ – PhD.

Prof. RNDr. Evžen Amler, CSc.



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

**2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 - Motol

**INSTITUTE OF BIOPHYSICS**

**Prof. RNDr. Evžen Amler, CSc..**

**Head**

E-mail: [evzen.amler@lfmotol.cuni.cz](mailto:evzen.amler@lfmotol.cuni.cz)

---

V Praze dne 7.8.2018

