

## Posudek dizertační práce Mgr. Davida Koláře:

### Úloha energetického mezatobizmu v kardioprotekci indukované adaptací na chronickou hypoxii

Předložená dizertační práce se zabývá energetickým metabolizmem v buňkách srdeční svaloviny, zejména ve vztahu k metabolizmu energetických substrátů, a vlivu hypoxie jako ischemického preconditioningu na signalizační dráhu protein kináza B/hexokináza a na metabolizmus subsarkolemálních a interfibrilárních mitochondrií.

Dizertační práce obsahuje přehled literatury, který shrnuje základní poznatky v dané oblasti. Vlastní výsledky jsou předloženy ve formě dvou publikací v renomovaných časopisech. Literární přehled je dobře napsaný, obsahuje informace o metabolizmu srdečních svalových buněk, zejména o oxidaci karbohydrátů a  $\beta$ -oxidaci mastných kyselin. Věnuje se regulačním procesům těchto drah, známým jako Randlův cyklus, zejména na úrovni pyruvát-dehydrogenázového komplexu, a fosfokreatin-kreatin kinázovému systému. Součástí literárního přehledu je i kapitola věnující se hypoxii, adaptačním procesům v odpovědi na chronickou hypoxii a změnám metabolizmu, které jsou chronickou hypoxií indukovány.

Předkládaný soubor výsledků obsažený ve dvou publikacích je zaměřen na roli změněného energetického metabolizmu kardiomyocytů v kardioprotekci indukované adaptací na chronickou hypoxii. Publikace přináší řadu nových poznatků týkajících se zejména anti-apoptotické dráhy Akt/hexokináza 2 v hypoxických kardiomyocytech a vlivu mitochondriálního genomu na reakci na hypoxické podmínky.

K předkládané práci mám následující formální připomínky:

1. Citace internetových zdrojů je nedostatečná, mělo by být uvedené datum, kdy byl údaj na webových stránkách přečten.
2. Vzhledem k délce dizkuze by bylo přehlednější, kdyby byla členěna na menší podkapitoly.

Otázky k diskuzi:

1. Jaký je rozdíl mezi experimentálním modelem SHR a SHRmtBN? Jaké pohlaví krys bylo v experimentu použito? Jaké se dají očekávat změny v metabolizmu spojené se změnou mitochondriálního genomu? Jaké geny na mitochondriálním genomu by mohly mít vztah k pozorovaným fenotypům?
2. Na str. 43 jsou uvedeny informace o diabetu, přestože dále není toto téma nijak diskutováno. Jaký vztah má diabetes k fenotypu použitých experimentálních modelů?
3. Mohl byste rozvést tvrzení ze str. 23, kde uvádíte, že CoA estery eikosanoidů jsou degradovány v peroxizomech?

4. Na str. 27 uvádíte, že glukóza je transportována glukózovými transportéry GLUT1 a GLUT11, dále ovšem tvrdíte, že v srdci je přítomen jen GLUT1 a GLUT4. Jaká je citlivost GLUT1 vs. GLUT4 k inzulínu, za jakých podmínek je glukóza v srdci používána jako zdroj energie? Z Fig. 9 vyplývá, že různé části myocytu (subsarcolemální a interfibrilární oblast) využívají současně glukózu a mastné kyseliny jako energetický substrát, je to tak?
5. Můžete blíže specifikovat „lactate shuttle“, uvedený na str. 32?
6. Jak jste rozlišovali populace subsarkolemálních, intermyofibrilárních a perinukleárních mitochondrií? Je na to nějaké pravidlo/použitý algoritmus? Proč jste používali wide-field fluorescenční mikroskop? Nebyla by práce s konfokálním mikroskopem při zjišťování kolokalizací přesnější?

**Závěrečné hodnocení:** Předložená dizertační práce je velmi kvalitní a to jak obsahem, tak i formou. Práce je založena na 2 publikovaných článcích v kvalitních vědeckých časopisech s IF, kde u jedné práce je autor dizertační práce hlavním autorem. Vedle toho je autor dizertační práce autorem nebo spoluautorem dalších 2 publikovaných a jednoho přijatého článku v zahraničních časopisech. Předložená dizertační práce splňuje všechny podmínky stanovené k udělení titulu Ph. D. a doporučuji ji přijmout k obhajobě.