



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

EU Centre of Excellence

Datum: 29. 11. 2018

Posudek dizertační práce Mgr. Barbory Krausové, FGÚ AVČR

Název práce: Interakce steroidu s NMDA receptorem: Strukturně-aktivitní studie a vliv na mutované lidské formy NMDA receptorů

Dizertační práce Mgr. Barbory Krausové pojednává o modulačních účincích neurosteroidů pregnanolon sulfátu a pregnenolon sulfátu na NMDA receptory, heterologně exprimované v nemutované formě nebo mutované tak, aby odpovídaly receptorům nalézaným u pacientů s neurodegenerativními onemocněními. Členění práce je standardní. Všeobecná část obsahuje přehled dosavadních poznatků o struktuře, funkci a farmakologických vlastnostech NMDA receptorů. Kapitola Cíle práce popisuje autorčiny pracovní hypotézy a přístup k jejich testování. Následuje metodická část obsahující detailní popis použitých experimentálních technik. Výsledková část je členěna do čtyř kapitol shrnujících nálezy pokusů zaměřených především na vztah struktury neurosteroidu a jeho inhibičního působení na NMDA receptorech a na vlastnosti mutovaných forem NMDA receptorů provázejících neuropatologické stavy člověka. Výsledky jsou v následující části diskutovány se zřetelem k současné úrovni poznání dané problematiky a na závěr shrnuty se zdůrazněním významu výsledků pro nalezení nových léčebných přípravků. Celkově jde o srozumitelně napsanou a zároveň pozoruhodnou práci, obsahující zajímavé nálezy získané při nepochybně pracných pokusech, a se značným translačním potenciálem. Také formálně je tato dizertace na vynikající úrovni a může sloužit jako příklad pro ostatní studenty. Předložený text je založen na šesti primárních publikacích a jeho autorka má dalších šest článků v kvalitních mezinárodních časopisech s IF. Vysoká odborná úroveň předloženého textu a připojených publikací prokazují, že Mgr. B. Krausová zvládla metodicky náročné experimenty, dosáhla řady



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

EU Centre of Excellence

důležitých výsledků a splnila všechny formální požadavky úspěšného zakončení doktorandského studia Neurověd. Doporučuji proto, aby jí byl udělen titul PhD.

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

Otázky:

- Str. 49: Pro farmakologickou aktivaci NMDA receptorů byla testována 5s aplikace 1mM glutamátu. Jaké jsou odhady koncentrace glutamátu vyskytujícího se v extracelulárním prostoru oblastí mozku postižených neurodegenerativními onemocněními? Byly účinky steroidů testovány také na rovnovážné odpovědi NMDA receptoru vyvolané nižší koncentrací agonisty?
- Str. 69: Autorka naznačuje, že mutace v membránové oblasti mění desenzitizaci a pravděpodobnost otevření iontového kanálu u hGluN1/hGluN2B receptorů. To je podle mého názoru velmi zajímavé pozorování, které může objasnit jak molekulární mechanismy tak i fyziologický význam desenzitizace NMDA receptorů. Je možné výsledky interpretovat tak, že mutace ovlivňují obě kinetické vlastnosti nezávisle nebo je vliv na Po odrazem zvýšené desenzitizace?
- Str. 82: Je známo, že NMDA receptory jsou za fyziologických podmínek aktivovány glutamátem uvolňovaným opakovaně a s vysokou frekvencí ze synaptických zakončení. Bude za těchto podmínek preference steroidu k inhibici rovnovážných odpovědí NMDA receptoru zachována?