

## POSUDEK

oponenta na doktorskou dizertační práci **Mgr. Markéty Kalmárové: Relationship between large-scale chromatin organization and nucleolus in human cells** podanou k obhajobě před komisí oborové rady biologie a patologie buňky na 1.LF UK v Praze.

Předmětem oponentury je spis o 89 stranách textu v anglickém jazyce s grafy, obrázky a citacemi použité literatury a autoreferát předepsaný jako povinná příloha k dizertaci..

Oponovaná doktorská dizertační práce je v podstatě komentovaným souborem tří vybraných časopiseckých publikací autorky dizertace, které uceleně řeší problematiku vazby úseků chromatinu zvaných nukleolární organizátor (NOR) na některé z chromozomů u buněčných modelů představovaných nádorově transformovanými HeLa a primární kulturou LEP buněk. Tyto úseky chromatinu autorka vizualizovala a sledovala jejich umístění na některé z chromozomů a jejich změny v rozmístění během buněčného cyklu a opakovatelnost tohoto stavu u dceřiných buněk vzniklých po mitóze. Výsledky této práce jsou dobrým příspěvkem do mozaiky poznatků, která má vést k bližšímu poznání pravidel rozložení geneticky významných molekul v interfázním jádru a jaderné molekulární architektury vůbec. Tento způsob využití dlouhodobě shromažďovaných poznatků o nukleolu a molekulárních komplexech s ním souvisejících byl dobrým nápadem a přinesl zajímavé výsledky. Molekulární architektura jádra je problém, který je i při současných možnostech afinitního i jiného značení velice málo přístupný. Dosavadní poznatky sice odhalily některé principy organizace a funkce vnitrojaderných molekulárních souborů, ale, podle mého názoru, vyvolaly mnoho nových problémů a otázek, jejichž zodpovězení může významnou měrou změnit názory na funkční zapojení některých jaderných složek. Jednou z nich může být i velice zevrubně popsané a hojně zkoumané jádro. Tato nápadná a významná součást buněčného jádra byla na základě mnoha pozorování oprávněně pokládána za místo uložení a exprese rDNA. Některé novější poznatky naznačují, že jeho význam spolu s komponentami, které s ním souvisí, nebo potenciálně mohou souviset, je pravděpodobně poněkud širší. Nukleolus může obsahovat nebo produkovat regulační molekuly, které mohou dále ovlivňovat diferenciální expresi genů v souvislosti s diferenciačním nebo jiným stavem buněk. V tomto směru budu nabízet otázku k diskusi.

Mgr. Kalmárová vybrala ze souboru prací na nichž má spoluautorskou účast tři publikace, které spolu problémově celice velice úzce souvisí. Práce nejsou do spisu vloženy v původní podobě, jak byly otištěny, ale jako přepisy již tiskem realizovaných publikací. Souboru prací je předřazen krátký úvod s přehledem problematiky a diskusí a stručná kapitola *Material and Methods*. V jednotlivých publikačních výstupech se literární přehled a diskuse zaměřená na dílčí problém každé z publikací. Tyto odstavce se opakují a tím upřesňují pohled čtenáře na celou problematiku v myšlenkové posloupnosti jak byla řešena... Celkové shrnutí velice přehledně dílčí poznatky zařazuje do jednotného rámce a hodnotí. Tyto pasáže jsou formulačně velice zdařilé a postihují všechny podstatné možnosti nalezených skutečností s potřebnou dávkou kritičnosti a řekl bych i obezřetnosti. Původní práce nejsou dány recenzentovi k dispozici, lze je však získat jiným způsobem. Nalezené hodnoty a jejich výklad již byly oponovány v recenzním řízení odborníky jmenovanými redakční radou před přijetím do příslušných časopisů. Vzhledem k tomu, že byly přijaty do tisku a otištěny jsou od

případných nedostatků v hodnocení a diskusi výsledků očištěny a oponent této disertace dostává kvalitní produkt.

Otázka do diskuse.

Chtěl bych autorku dizertace požádat o její názor na případné možnosti širšího zapojení jádérka nebo některých jaderných složek, které s ním souvisejí, do jiných procesů než je tvorba ribozomů. Jako jeden z příkladů, které takovou možnost naznačují uvedu nedávnou práci otištěnou v časopise Science:

<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/319/5863/613>

Science 1 February 2008:

Vol. 319, no. 5863, pp. 613 - 616

DOI: 10.1126/science.1151276

Je možné, že struktura, kterou autoři této publikace popisují jako jádérko je poněkud jiná, než to, co je běžně pod pojmem nukleolus chápáno: Takovéto specifické a někdy na chromozomech bezprostředně nezávislé útvary se v některých vysoce specializovaných buňkách, převážně v ovocytech, nacházejí. Jejich význam může být velice různorodý a specifický. Moje otázka je velice spekulativní. Domnívám se, že by Mgr. Kalmárová, pokud bude v této problematice dále pracovat, mohla i o takových možnostech uvažovat a mít nápady k jejich řešení. Nechci znát konkrétní plány a odhalovat myšlenkové vlastnictví, ale v obecné podobě by mně odpověď zajímala.

#### **Závěr.**

Dizertační práce Mgr. Markéty Kalmárové přinesla původní, vědecky velice významné výsledky schopné publikace v dobře impaktovaných světových vědeckých časopisech. Autorka prokázala schopnost vědecky pracovat, hodnotit výsledky experimentální práce a předat je formou vědecké publikace odborné veřejnosti. Oponovaná práce zcela splňuje zákonné požadavky i doplňující požadavky oborové rady kladené na doktorskou dizertační práci. Doporučuji komisi práci k přijetí a na základě úspěšné obhajoby udělení titulu PhD (za jménem).

V Praze dne 19.května 2008-05-20



Doc. RNDr. Josef Nedvídek ČSc.