

## **Posudek na habilitační práci RNDr Viktorie Vlachové DRSc „ TRP iontové kanály: Molekulární detektory fyziologických a bolestivých teplot“.**

Habilitační práce Dr. Vlachové pokrývá velmi širokou škálu studia molekulárních mechanismů teplotní regulace TRP iontových kanálů formou souhrnu současných poznatků v historickém kontextu, nově objevených cest a především ilustrativní prezentací unikátních vědeckých výsledků z laboratoře předkladatelky. Všechny zmíněné elementy se v předložené práci objevují jako podmínka nutná k co nejobecnějšímu objasnění této regulace na fyziologickém pozadí. Je také potřeba hned na počátku konstatovat, že jak rozsah práce tak i míra rozpracovanosti tématu který je sám o sobě velmi komplikovaný a komplexní, poskytují jasný důkaz míry erudice kandidátky, její zkušenosti a cílevědomost.

Unikátní je i prezentace způsobu zapojení různých metodik do studia chování TRP kanálů, masivní spolupráce napříč obory a především schopnost organizovat a vést vědecký tým který za kandidátkou stojí. Stručně řečeno, předkládaná práce je i potvrzením jejich manažerských schopností a vědecké strategie. Je jasné, že termoregulace je komplexní děj, u kterého je velmi složité definovat jak samotnou studovanou soustavu, tak její hraniční podmínky dostatečně reprezentativní pro formulaci závěrů. Aby bylo možné účinně a selektivně zacílit mechanismy synergických účinků a zároveň zachovat fyziologickou úlohu iontového kanálu, je nezbytné poznat i mechanismy polymodální regulace na molekulární úrovni, čemuž se věnují některé práce na kterých je habilitační práce postavena.

Předložená habilitační práce je členěna do 10 oddílů z nichž první dvě části jsou poměrně kompletním shrnutím typů kanálů a jejich mechanismů teplotní aktivace včetně aktivace bimodální. V této části je také zmíněna souvislost struktury a funkce a jejich evoluční pozadí. Celkem překvapivé je zařazení cílů habilitační práce vzhledem k rozsahu práce samotné i navazující vědecké práce předkladatelky, nicméně chápu formulaci cílů práce jako jisté vodítko pro komplexní pochopení studovaných dějů. Na první 3 části navazuje metodická část včetně kapitoly o analýze dat, důležitém procesu vzhledem k používaným statistickým metodám.

Výsledky a diskuse tvoří nejrozsáhlejší 5. část předkládané práce a jsou členěny podle důležitosti (ať už skutečné nebo nadefinované) na strukturní a molekulární faktory s příklady mechanismů polymodální aktivace. Závěrečná část 5. kapitoly je věnována modulačním mechanismům chladovým a chemickým a plynule přechází v závěr celé habilitační práce.

Samotný závěr je členěn do 3 hlavních zjištění podpořených nespočtenými společnými pracemi řešitelských týmů v nichž předkladatelka hrála významnou roli. V podstatě se dá říct, že jde o závěry podložené molekulárně biologickými mechanismy odvozené od struktury a fyziologické demonstrace zkoumaného jevu.

Cíle a téma habilitační práce jasně ilustrují rozsah tématu a jeho důležitost (Nobelova cena udělena r. 2021) a oceňuji jak systematičnost přístupu tak i úroveň zpracování. Práce je psána dobrou angličtinou a s minimálním množstvím překlepů. O její celkové kvalitě nemám žádné pochybnosti. Velmi přesvědčivě je ukotvena na publikovaných výsledcích v impaktovaných časopisech v poměrně širokém kontextu jak metodickém, tak instrumentálním.

Je třeba ještě jednou zmínit, že za dosaženými výsledky stojí týmová práce nejen ve skupině předkladatelky ale především týmová práce více skupin sjednocených tématem. To

dovoluje nejen čerpat ze zkušeností spolu-řešitelských kolektivů, ale také, a to především, poukázat na organizační schopnosti předkladatelky při koordinaci společných projektů. Tím je i jasně zodpovězena otázka, nakolik je předkladatelka zralou vědeckou osobností a na kolik jsou dosažené výsledky celosvětově kompetitivní, v rámci daného oboru.

Celkově tedy hodnotím předkládanou habilitační práci Dr Vlachové jako excelentní, a vřele doporučuji k dalšímu kroku v habilitačním řízení.

Rád bych, aby v diskusi a při obhajobě předkladatelka zareagovala na následující otázky a podněty:

- 1) Komplexní děje a jejich popis, speciálně na biologických systémech, jsou komplikovány složitostí a vzájemnou, ne jednoduše adresovatelnou synergií jednotlivých zkoumaných dějů. Za normálních podmínek je funkce kanálu současně ovlivňována mnoha stimuli. Předpokládám, že na celkovou funkci kanálu i v rovnováze, působí značná řada podmínek, které přesto dávají možnost nějak definovat rovnovážný stav. Dá se vůbec nějak definovat tento rovnovážný stav kanálu pomocí sady reprezentativních parametru a pokud ano, jaké podmínky tento stav definují
- 2) Zaujala mě část, ve které se popisuje termodynamika teplotní aktivace kanálu. Pokud chápu správně jde o teplotou indukovaný jev, při němž se exponují hydrofobní aminokyseliny při rozvolňování existující struktury za normální teploty a celý děj je pravděpodobně entropicky řízený. Zajímalo by mě, za jakých podmínek byly tyto studie prováděny, tedy jak vypadal studovaný systém, jak byly definovány hraniční podmínky a jakým způsobem byly studované termodynamické děje měřeny.
- 3) Molekulární popis kanálu pomocí výpočetních metod je komplikován jeho velikostí a tím pádem opět definicí systému. Jaké podmínky byly při dějích zkoumaných molekulární dynamikou definovány a na jaké úrovni jsou výsledky získané výpočetními metodami korelovatelné s experimentálními výsledky Nemám teď na mysli pouze informace o struktuře ale spíše o dynamice celého systému případně změně termodynamických proměnných.