



## Věc: Posudek doktorandské dizertační práce

Autora: Mgr. Matej Gazdarica

Název: Úloha proteinu SGIP1 v řízení Kanabinoidního receptoru 1

Dizertační práce Mgr. Mateje Gazdaricy nazvaná „Úloha proteinu SGIP1 v řízení Kanabinoidního receptoru 1“ je založena na dvou původních článcích *in extenso*, které byly publikovány v renomovaných časopisech Journal of Neurochemistry a Gene.

Práce bez příloh obsahuje 70 stran textu a 184 citací. Na prvních 29 stranách autor uvádí čtenáře do problematiky SGIP1 (Src homology 3-domain growth factor receptor-bound 2-like (endophilin) interacting protein 1) proteinu. Velice zdařilý úvod práce je srozumitelně členěn a doplněn vhodnými a názornými ilustracemi. Začíná obecně buněčnou signalizací a postupuje přes receptory spřažené s G-proteiny, jejich aktivaci a signalizaci po regulaci fosforylací desenzitizací. Následují specifika fungování kanabinoidního systému a končí strukturou a úlohou SGIP1 proteinu. Samotná práce se zaměřuje na ovlivnění kinetiky a interakci CBR1 v GRK3 signalozomu a úlohy sestřihových variant SGIP1 v internalizaci CBR1. Pracovní hypotézy jsou srozumitelně a jednoznačně formulované a cíle jasně vytýčené. Metody jsou pečlivě popsány a zahrnují celou paletu technik od molekulárně genetických a biochemických postupů až po fluorescenční mikroskopii (TR-FRET) pro měření internalizace. Autor v metodách (3.16.) zmiňuje i chov myší v Ústavu molekulární genetiky, ačkoliv práce žádné vlastní měření *in vivo* nezmiňuje. Autor prezentuje úctyhodné množství kvalitních výsledků. V diskusi jsou výsledky srozumitelně zasazeny do kontextu současného poznání a pečlivě rozebrány což ukazuje na to, že se autor v dané problematice dobře orientuje.

K anglicky psané práci mám jen nepodstatné jazykové a stylistické výhrady: Práce obsahuje gramatické chyby ve shodě podmětu s přísudkem, v mluvnickém čísle, pro Slovany typické chyby v používání členů, překlapy. Na řadě míst by bylo vhodnější uvést jiné kvantifikátory než „significant“.

Na autora bych měl jen pár dotazů jdoucích zcela za její rámec:

1. Autor v úvodu věnuje značnou pozornost směrované (biased) signalizaci. Pokoušel se autor vyhodnotit své výsledky i z pohledu „biasu“? Měření G-proteinové (IP1) a  $\beta$ -arestinové (recruitment) dráhy k tomu přímo vybízí.
2. Autor na několika místech píše, že SGIP1 (nebo šířeji modulace interakcí v CBR1 GRK3 signalozomech) může představovat terapeutický cíl. Mohl by autor dát nějaký byt' spekulativní příklad?

Vzhledem k tomu, že publikované výsledky jasně dokazují vysokou vědeckou kvalitu práce a literární přehled ukazuje, že autor se v problematice skvěle orientuje, prokazuje vědecké myšlení a zároveň se dokáže srozumitelně vyjadřovat, doporučuji předkládanou práci k obhajobě titulu PhD.

V Praze 21. listopadu 2023

Mgr. Jan Jakubík, Ph.D.

odd. Neurochemie

Fyziologický ústav AV ČR, v.v.i.