

## Posudek na PhD studii

**Název disertační studie:** The role of human Sco1, Surf1 and Oxa11 in the biogenesis of oxidative phosphorylation systém

**Autor:** Mgr. Lukáš Stibůrek  
**Školitel:** Prof. MUDr. Jiří Zeman, DrSc  
1 LF – Mitochondriální laboratoře

*Předložená studie* má celkem 56 stran vysvětlujícího textu (v angličtině) - k pěti původním článkům otištěných v impaktovaných časopisech.

Výše zmíněný vysvětlující text je členěn klasicky: *Úvod a literární přehled, Cíle studie, přehled literatury a diskuse výsledků uvedených v originálních vědeckých studiích publikovaných autorem PhD práce (a dalšími členy pracovního kolektivu laboratoře)* Předložený text proto umožňuje každému rychle se v jednotlivých článcích orientovat.

*Úvod* popisuje podrobně mitochondrii; hlavní pozornost je pochopitelně věnována oxidativní fosforylaci a konversi energie – respiračnímu řetězci a tvorbě ATP tak jak byla navržena v Mitchellem a publikovaná jako chemiosmotická hypotéza; vychází z představy, že elektrony z oxidace NADH + H<sup>+</sup> a FADH<sub>2</sub> (sukcinát) procházejí přes lineárně uspořádané čtyři komplexy v mitochondriální membráně. To je spojeno, na třech místech, s translokací protonu přes vnitřní strukturu membrány. Generovaný protonový gradient tvořený mitochondriálním membránovým potenciálem a gradientem protonů = změna pH, která umožňuje aby bylo tvořeno ATP. Autor dále podrobně rozebírá proteinové změny ke kterým dochází uvnitř vnitřní mitochondriální membrány v průběhu proteinové homeostázy.

Valná většina mitochondriálních proteinů je kodována nukleárním materiálem; je tvořen v plasmě jako preproteiny – vytvářejí neuspořádanou strukturu a díky cytosolickým chaperonům (Hsp70 a Hsp90) jsou následně importovány do různých mitochondriálních subkompartmentů (přes TOM a TIM komplexy). Autor dále popisuje Oxa1 translokásový komplex, mitochondriální translační aktivátory, složitý finální enzym: cytochrom c oxidasu, kterou tvoří u ssavců 13 proteinový komponent kodovaných jaderným i mitochondriálním genomem. Zabývá se dále měď - vázajícími proteiny (Sco1, Sco2) - tvořenými paralogními geny a Surf1 – integrální protein vnitřní mitochondriální membrány a dále inkorporací mědi do dvou komponent: Cu<sub>A</sub> a Cu<sub>B</sub>. V práci je také zdůrazněn jeden významný rozdíl: zatímco většina komponent buněčného proteomu má poločas v řádu 30min až 2 hodiny, mitochondriální proteiny jsou stabilní mnoho desítek hodin.

Předložená PhD studie je založena na pěti publikacích, které byly otištěny v impaktovaných časopisech. Je proto jasné, že výsledky prošly již opakovaně důkladným recensním procesem a lze proto jen těžko nalézt jakékoliv podstatnější námítky: *navrhují proto*, aby v rámci obhajoby PhD studie byly diskutovány spíše obecnější otázky řešené problematiky (jsou uvedeny dále), které by měly mít možnost ukázat autorovi studie jak jím získané výsledky zapadají do širších

souvislostí. Předložené výsledky však jasně ukazují, že se autor k řešení těchto otázek, musel nejen důkladně metodicky vyškolit, musel prostudovat mnoho materiálu a především se naučit hodnotit a kriticky přijímat nálezy, které jsou publikovány v jednotlivých studiích různých laboratoří; to vše mu nakonec umožnilo, že mohl zařazovat vlastní výsledky do širšího kontextu.

Tato studie je součástí dlouhodobě založeného výzkumu, který je určován a koordinován prof. Zemanem a dr. Houškem: autor PhD-práce získal svoje výsledky v pracovním kolektivu, kde každý řeší určitou část, která, teprve ve svém celku, vytváří a otevírá nový pohled na danou problematiku.

**Předložená PhD studie jednoznačně splňuje veškeré nároky na práci kladené:** řeší *biomedicinálně závažný problém*: biochemii mitochondrie a biogenesu oxidativně-fosforylačního systému, používá *vhodné metodické postupy* a získané *výsledky řadí do širšího kontextu* světového písemnictví. Práce *jednoznačně prokázala schopnost autora k samostatné vědecké práci.*

Doporučuji, aby v rámci obhajoby byly diskutovány (*jak je uvedeno výše*) tyto dva okruhy obecných aspektů:

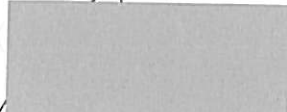
a) úloha Cu – iontů v rámci různých funkcí mitochondrie

b) ukazujete, že existují významné tkáňové rozdíly na úrovni OXPHOS systému (např. mozek, játra versus svalová tkáň) – jak to ovlivní funkční vlastnosti těchto tkání, jaký je vztah této skutečnosti k produkci volných radikálů apod.

Na základě všeho výše uvedeného lze proto **jednoznačně doporučit**, aby předložená studie byla *přijata k obhajobě* a pak, *v rámci veřejného řízení obhájena.*

**Na základě předloženého materiálu, výsledků publikovaných v pěti impaktovaných časopisech a diskuse během obhajoby proto navrhuji, aby po tomto úspěšném řízení byl Mgr L. Stibůrkovi**

**udělen titul Ph. D.**

  
Prof. RNDr. Václav Pelouch, CSc.  
Ústav lékařské chemie a biochemie  
UK - 2.LF  
Plzeňská 130/221  
150 00 PRAHA 5 - Motol

Praha, 15/9/2009