



ÚOCHB AV ČR

ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE
AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY
ACADEMY OF SCIENCES OF THE CZECH REPUBLIC

Posudek na disertační práci Ing. Romana Vozdeka nazvanou „Metabolismus a signalizace sirovodíku: úloha proteinů příbuzných k CBS u *Caenorhabditis elegans*“.

Disertační práce se zabývá charakterizací několika enzymů z hlístice *C. elegans* příbuzných s lidským enzymem CBS zejména s přihlédnutím k jejich katalytické roli v tvorbě či využití sirovodíku. Jedná se o vysoce zajímavé a aktuální téma právě proto, že na sirovodík je v posledních letech stále více nahlíženo jako na další, vedle CO a NO, gasotransmitter a signální molekulu buňky. Vzhledem k tomu, že CBS je jedním z pouze tří lidských enzymů schopných produkovat sirovodík, je cíl studovat příbuzné enzymy hlístice logický neboť by tento užitečný a snadno dostupný model mohl poskytnout cenné informace o metabolismu sirovodíku v lidském organismu.

Autorovi se podařilo vytipovat čtyři proteiny nematoda, z nichž protein CBS-1 byl identifikován jako ten, který je zodpovědný za CBS aktivitu hlístice. Bylo predikováno 3D strukturní uspořádání proteinu CBS-1 a zároveň za pomoci „vypnutí“ příslušného genu byl studován vliv deficiencie tohoto proteinu na vývoj a fenotyp hlístice. Další tři studované proteiny, CYSL-1 až 3, byly identifikovány jako homologní k rostlinným a bakteriálním O-acetylserin(thiol)lyásám. Pro CYSL-2 byla navržena role při produkci sirovodíku z cysteinu a kyanidu a pro CYSL-1 role při aktivaci buněčných proteinů EGL-9 a HIF-1. Role třetího z proteinů zůstává více nejasná a bude vyžadovat další studium nicméně je možné, že tento CYSL-3 je zapojen do produkce cysteinu ze sirovodíku a S-sulfocysteinu.

Ing. Vozdek při řešení disertační práce použil řadu moderních a multidisciplinárních technik na vysoké úrovni. Výsledky práce přinášejí nové důležité poznatky o enzymech hlístice zapojených do metabolismu sirovodíku a sirných aminokyselin a mohou otevřít nové směry a impulsy ve výzkumu podobných enzymů u člověka. Po formální stránce je práce zpracována velmi dobře, přehledně a s výbornou angličtinou. Roman Vozdek je prvním autorem na dvou velmi kvalitních vědeckých publikacích, druhým autorem na článku vytvořeném během svého působení na americkém pracovišti a konečně spoluautorem na článku přehledném. Práce se mi velmi líbila a podle mého názoru potvrzuje předpoklady kandidáta k samostatné vědecké tvořivé práci a k udělení titulu Ph.D.

Na závěr bych si dovolil nastítnit několik otázek, které by mohly být disertantem zodpovězeny během obhajoby:

Existují v lidském organismu enzymy podobné CYSL-1 až 3 či jsou tyto proteiny výlučně pouze pro hlístici, bakterie a rostliny?

Bylo zjištěno, že CBS-1 je dimerem N-terminální podjednotky a C-terminální podjednotky, které jsou si velmi podobné, ale jen podjednotka C-terminální obsahuje na PLP závislou katalytickou aktivitu. Jaká je role N-terminální podjednotky? Jedná se pouze o kovalentní dimer?

U hlístice s vypnutým CBS-1 genem byla zjištěna zvýšená koncentrace Hcy v množství asi 10 nmol na mg tkáně. Jaké molární koncentraci toto množství asi odpovídá a může být podobné hodnotám při homocysteinémii či hyperhomocysteinémii u člověka? Je skutečně jisté, že zvýšený homocystein zde může být molekulární příčinou fenotypových změn a patologických projevů u hlístice? Byly provedeny experimenty s vystavením nematoda vyšší koncentraci Hcy?

V Praze, 17.11.13, Jiří Jiráček

Flemingovo nám. 2, 166
e-mail: jirac

ip
20 183 441, fax: +420 220183571
b/structure/184.html