

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Olgy Horákové:

**Control of white adipose tissue metabolism: role of AMP-activated protein kinase and modulation by omega-3 polyunsaturated fatty acids**

Mgr. Olga Horáková vypracovala svou disertační práci na Oddělení biologie tukové tkáně Fyziologického ústavu AVČR pod vedením MUDr. Jana Kopeckého, DrSc. Kolektiv tohoto oddělení se problematikou metabolismu tuků, jeho regulace, úlohy rozpřahujících proteinů a s tím související obezitou zabývá již dlouho a také úspěšně o čemž svědčí celá řada publikací v prestižních časopisech. Mgr. Olga Horáková disertační práci zaměřila na energetický metabolismus bílé tukové tkáně a jeho regulaci. V posledních letech se naše představy o této tkáni významně posunuly. Dnes víme, že neplní pouze funkci pasivního skladiště zásobního substrátu, ale aktivně se podílí na regulaci celé řady metabolických dějů. Autorka se snažila najít odpovědi na dvě otázky: a) jaká je úloha protein kinázy stimulované AMP při regulaci metabolismu v adipocytech bílé tukové tkáně b) jaký efekt mají polynenasycené mastné kyseliny na energetický metabolismus bílé tukové tkáně a na její humorální aktivitu.

Autorka získala celou řadu nových informací, které jsou shrnuty ve čtyřech publikacích uveřejněných v zahraničních časopisech a tvoří součást předkládané práce. Ve vlastní disertační práci jsou hlavní zjištění formulována ve čtyřech bodech. Autorka prokázala, že existuje souvislost mezi rozpřažením oxidační fosforylace a aktivací AMPK, a že tato protein kináza je zároveň rozdílně regulována v různých tukových depech. Prokázala dále, že polynenasycené mastné kyseliny přítomné v potravě ovlivňují energetický metabolismus adipocytů bílé tukové tkáně a stimulují sekreci regulačních proteinů.

Po formální stránce práce představuje komentovaný soubor publikací. Autorka se neomezila na pouhé připojení svých prací k literárnímu přehledu, ale každý článek zvlášť komentovala a uvedla hlavní výsledky. Za záslužné pokládám, že u každé práce uvedla jaký

byl její podíl na získaných výsledcích. V této souvislosti se domnívám, že by možná nebylo špatné zařadit také krátkou metodickou část, kterou by tvořil minimálně seznam metod používaných autorkou.

Teoretický úvod předkládané disertační práce je ucelený přehled zkoumané problematiky. Je přehledně členěný a seznamuje čtenáře s posledními poznatky na poli biochemie a molekulární biologie adipocytů a svědčí o dobré orientaci autorky v problematice a zvládnutí teoretických základů. Pouze v kapitole o metabolismu lipidů by možná bylo vhodnější navázat na transport mastných kyselin do buňky pojednáním o jejich katabolismu a teprve potom o syntéze. Souhrn výstižně prezentuje nejdůležitější výsledky a vhodně je dává do vzájemných souvislostí.

K práci mám několik připomínek, popřípadě dotazů:

Z formálního hlediska nepovažuji za příliš vydařené obrázky v literárním přehledu. Jsou většinou příliš malé a neostré (obr. 2 je proto téměř nečitelný), schémata metabolických drah jsou přehnaně zjednodušená (na obr. 3 by bylo dobré uvést kompartmentalizaci jednotlivých metabolických drah) a některé obrázky nejsou příliš jasné (z obr. 6 se například na první pohled zdá, že AMPK inhibuje glykogen syntázu, což stimuluje syntézu glykogenu). Pochvalu si naopak zaslouží obr. 8.

Na straně 13 autorka píše, že při konverzi glukózy na acetyl CoA vzniká „more than enough“ redukčních ekvivalentů pro syntézu mastných kyselin *de novo*. Domnívám se, že lepší by bylo vyjádřit počty molekul NADH a NADPH přesně a zmínit jak dochází k přenosu redukčních ekvivalentů mezi NAD a NADP.

Na straně 15 v 7. řádku odshora zřejmě vypadlo slovo.

Na stejné straně je zmiňován caveolin jako možný přenašeč mastných kyselin, znamená to, že mohou být přenášeny selektivně vesikulárním transportem? Jaká je představa o

fungování mitochondriální aspartát aminotransferázy při přenosu MK přes cytoplasmatickou membránu?

Z obr. 5 na straně 26 vyplývá, že ATP inhibuje AMPK, je to opravdu tak a o jaký typ inhibice se jedná?

Na obr. 7 na straně 29 není označena skupina tg/tg.

Je známo něco bližšího o molekulárním mechanismu působení omega 3 – PUFA při regulaci genové exprese? Působí přímo tyto mastné kyseliny nebo jejich metabolity nebo jako součást signální kaskády?

Přes uvedené výhrady či připomínky, jsem přesvědčen o tom, že Mgr. Olga Horáková ve své disertační práci přináší celou řadu nových a významných zjištění, které jistě přispějí k hlubšímu pochopení funkce bílé tukové tkáně v energetickém metabolismu a jeho regulace. Tyto výsledky mají i důležitý klinický význam, neboť přispívají k objasnění příčin obezity, která dnes patří k závažným zdravotním ohrožením.

Mgr. Olga Horáková ve své disertační práci prokázala, že je schopna samostatné vědecké práce a doporučuji proto, aby jí na jejím základě byla udělena vědecká hodnost PhD.

V Praze, dne 26. 5. 2006

RNDr. Martin Kalous, CSc.

