

## **Mechanismy aktivace muskarinového receptoru atypickými agonisty**

Předložená disertační práce se zabývá molekulárními mechanismy aktivace muskarinových receptorů. Její rozsah je standardní (91 stran včetně literatury). Vlastní práce je doplněna plnými texty prací autorky, které se vztahují k disertaci.

Práce je členěna obvyklým způsobem, je doplněna řadou ilustrativních obrázků a grafů.

Téma disertace je zvoleno vhodně, jde o problematiku důležitou a významnou, která posouvá naše znalosti o funkci muskarinových receptorů.

Metodika, kterou autorka použila, je adekvátní cílům, odpovídá vědeckým standardům, respektive představuje invenční přístup k problematice. Velmi silnou stránkou disertace je široká škála použitých metod (molekulární biologie, radioligand binding, GTPgammaS, akumulace IPx, mikrofluorimetrické měření nitrobuněčného vápníku).

Výsledky předkládané disertace jsou zajímavé, byly publikované v sedmi člancích v impaktovaných časopisech, z nichž stěžejní práce, kde je autorka disertace první autorkou byla publikována v oborově velmi významném časopise. Cíl práce, jak si jej autorka vytkla, byl splněn. Celkově se práce dobře čte, je psána, a to je třeba zdůraznit, na dnešní poměry vynikající češtinou, obsahově je přehledná a srozumitelná. K práci mám pouze drobné připomínky, z čehož je zřejmé, že práce jako taková, je velmi kvalitně zpracována.

K práci mám následující konkrétní připomínky:

### **A) Drobné připomínky:**

- 1) Str. 11: selektivita podtypově specifických protilátek je problematická.
- 2) Str. 12: Tabulka 1: jistě lze vzít jako referenci Levy 1993, ale od té doby byla publikována řada prací, které se zastoupením jednotlivých podtypů zabývaly a které by bylo vhodné do tabulky zahrnout (a nebo citovat recentnější přehled).
- 3) Str. 13: jak by šlo přeložit „agonist bias“?
- 4) Str. 14: Tabulka 2: opravdu se MR spřahuje a  $G_T$  a  $G_{gust}$ ?
- 5) Str. 16: nukleus (accumbens).
- 6) Str. 17: nádorů prsu slinivky (chybí čárka)
- 7) Str. 22: velký extracelulární vestibul (určitě by šlo vyjádřit lépe).
- 8) Str. 43: schopnost vyvolat konformace (neobratná formulace).
- 9) Str. 50 a jinde: nezaměňovat znak  $\times$  a  $\times$ .
- 10) Str. 53: termín exprese by měl zůstat vyhrazen pro expresi genovou.
- 11) Str. 72: snížení jeho potence (lépe spíš zvýšení EC50).
- 12) Str. 73: hydrofóbní.

Pro diskusi při obhajobě považuji za vhodné, aby se autorka vyjádřila k následujícím otázkám:

- 1) Dá se očekávat, vzhledem k sekvenční homologii muskarinových podtypů, nalezení selektivního ligandu, ať už ortosterického a nebo alosterického?
- 2) Existují v tomto ohledu rozdíly mezi sudými a lichými podtypy muskarinových receptorů?

Z celkového hlediska považuji téma disertace za aktuální a v kontextu současného stavu poznání problematiky za práci, která je významným přínosem k odhalování funkce muskarinových receptorů.

Z výše uvedeného vyplývá, že práce splňuje požadavky na ni kladené. Proto doporučuji, aby po úspěšné obhajobě byl Mgr. Aleně Randákové udělen akademický titul

*Philosophiae doctor (Ph.D.)*  
ve vědním oboru *Fyziologie živočichů*



prof. MUDr. Jaromír Mysliveček, Ph.D.  
Fyziologický ústav  
1. lékařská fakulta  
Universita Karlova v Praze  
Albertov 5  
128 00 Praha 2

V Praze dne 25. ledna 2016