



Oponentský posudek na disertační práci

Ing. Markéta Končická

Role and regulation of nuclear membrane during meiotic maturation of mammalian oocyte

Disertační práce Markéty Končické se zabývá problematikou meiotického zrání oocytů a změnami, spojenými s věkem samic. Předkládaná práce přispívá k prohlubení znalostí v oblasti fyziologie reprodukce a je proto tématicky velmi aktuální. Podrobná analýza buněčného cyklu, regulačních kináz, buněčných pochodů spojených s laminy a rozpadem jaderného obalu a změn na úrovni translace dokládají, že oocyty starších samic procházejí předčasným meiotickým dělením, jež může vést k chromosomálním chybám v průběhu meiózy I. Další sada výsledků charakterizuje úlohu CKS2 proteinu (cyklin-dependentní kinázu vázajícího proteinu 2) ve vývoji zárodečných buněk. Aktivace mTOR proteinu pomocí fosforylace CDK1 kinázou a následná hyperfosforylace a inhibice translačního represoru 4E-BP1 jsou v práci diskutovány v kontextu zahájení translace v prvních fázích meiózy. Poznatky o vztahu specifické lokalizace RNA, translace a pochodů spojených s rozpadem jaderného obalu jsou důležité pro pochopení mechanismů zrání meiocytů.

V úvodu jsou přehledně uvedena nejdůležitější fakta, která se týkají problematiky řešené v disertační práci. Úvodní literární přehled spolu s komentáři k publikacím a s dobře vedenou diskuzí dokazují, že se předkladatelka naučila pracovat s vědeckou literaturou, umí vybrat relevantní informace a diskutovat je se svými výsledky. Jasně formulované cíle byly splněny což je přehledně uvedeno v závěrech práce. Disertaci tvoří tři publikované práce, další práce je v recenzním řízení v časopise *Molecular and Cellular Biology*. Z uvedených informací je zřejmé, že podíl Markéty Končické na vzniku publikací byl významný.

K disertační práci, tvořené články které prošly recenzním řízením, nemám konkrétní kritické připomínky k experimentům ani k interpretaci získaných dat. Mám spíše obecné dotazy jako podnět k diskusi:

1. Zvýšená aktivita MPF v oocytech starších samic vedla mimo jiné k předčasnému rozpadu laminy a jaderného obalu a ke změnám na jaderné periferii. Do jaké míry toto připomíná změny laminů, jaderného obalu a organizace chromatinu pozorované v senescenci somatických buněk?

2. V oocytech starších samic se vyskytuje zvýšený počet poruch segregace chromosomů a aneuploidie. Které typy aberací např. poruch v organizaci dělicího vřetenka nebo v organizaci

centromer, které mohou vést k poruchám rozchodu chromosomů jste zaznamenali ve svých experimentech?

3. Je spektrum poruch dělení pozorované u oocytů starších samic podobné i u oocytů s delecí CKS2 genu, které mají rovněž zvýšenou aktivitu MFP?

4. Může být acentrosomální mikrotubulární vřetenko v oocytech odpovědné za vyšší stupěň aneuploidii ?

5. Darování cytoplasmy z mladších vajíček je používáno k možnému snížení počtu aneuploidii ve vajíčkách starších matek. Jak hodnotíte tento přístup z hlediska vašich poznatků o specifických změnách v AF oocytech ?

Závěr: Markéta Končická prokázala dobrý přehled literatury, aplikovala ve své experimentální práci řadu moderních technik a ukázala schopnost výsledky interpretovat a diskutovat je s literaturou. To vše svědčí o jejich předpokladech k samostatné vědecké práci. V rámci disertační práce byla získaná originální data o regulačních mechanismech při zrání meiocytů přispívající k prohloubení znalostí v oblasti fyziologie reprodukce. Disertační práce má všechny náležitosti pro tento typ práce požadované.

Z výše uvedených důvodů proto disertační práci doporučuji přijmout k obhajobě a po jejím úspěšném obhájení doporučuji, aby byl Markétě Končické udělen akademický titul PhD.

V Praze 17.5.2019

Doc. RNDr. Pavla Binarová, Csc
MBÚ AVČR