



Brno, 16.1. 2026

Posudek oponentky habilitační práce Ing. Martiny Neboháčové, Ph.D.

Na téma: „**Osud RNA po transkripci: od kvasiniek a prvokov k myšiam**“

Habilitační práce Dr. Martiny Neboháčové představuje soubor vědeckých prací zaměřených na molekulární biologii eukaryotních mikroorganismů, se zvláštním důrazem na mitochondriální metabolismus, zpracování RNA a katabolismus aromatických sloučenin u patogenních kvasinek a prvoků. Jedenáct publikací předložených k hodnocení pokrývá více než patnáct let produktivní vědecké činnosti a jasně dokládá postupný vývoj od základního výzkumu RNA editace u kinetoplastidních parazitů k sofistikovaným studiím metabolických drah a transportních procesů u houbových patogenů. Souhrnně tyto práce prokazují, že Dr. Neboháčová je vyzrálou a samostatnou vědeckou osobností, která významně přispěla k několika důležitým oblastem molekulární a buněčné biologie.

Ústředním tématem novější části habilitační práce je objasnění metabolických drah umožňujících patogenním kvasinkám využívat hydroxyaromatické sloučeniny jako zdroje uhlíku. Články „Eukaryotic transporters for hydroxyderivatives of benzoic acid“ (Sci Rep, 2017), „Mitochondrial Carriers Link the Catabolism of Hydroxyaromatic Compounds to the Central Metabolism in *Candida parapsilosis*“ (G3, 2016), „OCT1 – a yeast mitochondrial thiolase involved in the 3-oxoadipate pathway“ (FEMS Yeast Res, 2021) a „Metabolic gene clusters encoding the enzymes of two branches of the 3-oxoadipate pathway in the pathogenic yeast *Candida albicans*“ (FEMS Yeast Res, 2015) tvoří vysoce integrovaný výzkumný program. Tyto studie kombinují genetické, biochemické, bioinformatické a fylogenetické přístupy k charakterizaci způsobu, jakým druhy rodu *Candida* metabolizují aromatické substráty, s nimiž se setkávají ve svém přirozeném prostředí i v hostitelském organismu.

Práce publikovaná v roce 2015 ve FEMS Yeast Research poskytla jedno z prvních komplexních popisů genových klastrů kódujících enzymy 3-oxoadipátové dráhy u *Candida albicans*. Tato studie odhalila organizaci a evoluční konzervovanost těchto klastrů a položila základy pro jejich funkční analýzu. Na tuto práci navázala publikace v časopise G3 z roku 2016, která identifikovala specifické mitochondriální nosiče propojující periferní katabolismus aromatických látek s centrálními metabolickými drahami. To představovalo významný koncepční posun, neboť bylo prokázáno, že mitochondriální transportní procesy jsou nezbytnou součástí degradace aromatických sloučenin. Článek ve Scientific Reports z roku 2017 dále rozšířil tento směr výzkumu identifikací a charakterizací membránových transportérů zodpovědných za příjem derivátů kyseliny hydroxybenzoové. Následná studie z roku 2021 v časopise FEMS Yeast Research objasnila úlohu mitochondriální thiolázy OCT1 v 3-oxoadipátové dráze a poskytla přímé biochemické i genetické důkazy o její funkci.

Tyto čtyři publikace společně představují tematicky ucelený a metodologicky pestrý přínos, který zásadně prohlubuje naše poznání houbového metabolismu. Mají rovněž značný



biomedicínský význam, protože metabolická flexibilita je klíčovým faktorem patogenity a schopnosti přežívání druhů rodu *Candida*. Role Dr. Neboháčové v těchto studiích – jako první autorky v jednom případě a jako hlavní či spolu-hlavní autorky v dalších – jasně dokládá její schopnost vést komplexní a spolupracující výzkumné projekty a syntetizovat experimentální data do biologicky smysluplných modelů.

Neméně důležitou součástí habilitační práce je dřívější výzkum Dr. Neboháčové zaměřený na RNA editaci a mitochondriální genovou expresi u kinetoplastidních parazitů, jako jsou *Trypanosoma brucei* a *Leishmania* spp. Publikace z let 2002–2009 představují zásadní příspěvky k porozumění posttranskripční regulace u těchto medicínsky významných organismů. Článek z roku 2004 v *Journal of Biological Chemistry* se zabýval dopady snížené exprese terminální uridylyl transferázy (TUTázy) na mitochondriální syntézu proteinů u *T. brucei* a přinesl cenné poznatky o vztahu mezi RNA editací a stabilitou respiračních komplexů. Studie publikovaná v roce 2005 v *PNAS* o funkční komplementaci RNA editace rekombinantní RNA ligázou byla technicky inovativní prací, která významně přispěla k definování enzymatického aparátu zodpovědného za tento neobvyklý genetický proces.

Ještě starší práce věnované *Leishmania tarentolae* a *Leishmania donovani* se zabývaly identifikací mitochondriálních translačních produktů a vývojovou regulací RNA editace. Tyto studie vyžadovaly náročné biochemické a molekulárně biologické postupy a významně přispěly k širšímu porozumění mitochondriální biologii prvoků. Zároveň jasně dokládají pevné zázemí dr. Neboháčové v oblasti RNA biologie a její schopnost pracovat s experimentálně náročnými modelovými systémy. Metodologická preciznost a koncepční hloubka těchto raných publikací vytvořily solidní základ pro její pozdější úspěšný přechod k výzkumu metabolismu hub.

Ačkoli tematicky poněkud odlišná od hlavního zaměření habilitace, práce publikovaná v roce 2008 v časopise *Diabetologia* o identifikaci genu *ALOX5* jako regulátoru adiposity a funkce pankreatu dále dokládá širší odborných zkušeností dr. Neboháčové. Její účast na této multidisciplinární studii svědčí o vysoké odborné flexibilitě a schopnosti účinně se zapojit do kolaborativního biomedicínského výzkumu i mimo primární oblast jejího zájmu.

Celkově se habilitační práce vyznačuje několika výraznými přednostmi. Především je tematicky soudržná a soustředěná na problematiku mitochondriálních funkcí a metabolické adaptace. Dále využívá široké spektrum moderních metod – od genomiky a bioinformatiky přes molekulární genetiku až po biochemické a evoluční analýzy – což dokládá vysokou metodologickou úroveň autorky. Publikace vyšly v renomovaných mezinárodních časopisech a vznikly ve spolupráci s předními odborníky, což potvrzuje uznání Dr. Neboháčové v mezinárodní vědecké komunitě.

Dr. Neboháčová v předložených pracích opakovaně zaujímá klíčové autorské pozice, což jednoznačně dokládá její intelektuální příspěvek k projektům. Vývoj od základního výzkumu RNA biologie k aplikovanějším studiím zaměřeným na patogenitu hub jasně demonstruje její vědecký růst a samostatnost. Praktické dopady jejího výzkumu – zejména v



oblasti poznání metabolických drah potenciálně využitelných jako cíle antifungální terapie – dále zvyšují význam předloženého díla.

Na autorku mám následující dotazy pro diskuzi během oponentního řízení:

1. Vaše vědecká kariéra zahrnuje jak výzkum RNA editace u kinetoplastidů, tak pozdější studium metabolismu hub. Jakým způsobem Vám zkušenosti z oblasti RNA biologie pomohly při řešení otázek spojených s mitochondriální funkcí u kvasinek?
2. Řada Vašich studií kombinuje genetické, biochemické a bioinformatické metody. Které z použitých experimentálních přístupů považujete za klíčové pro úspěch Vašeho výzkumu a jaké nové metodiky byste chtěla do budoucna zavést?
3. Ve Vašich raných pracích jste studovala mitochondriální procesy u prvoků. Lze nalézt určité společné principy mezi regulací mitochondriální funkce u kinetoplastidů a u kvasinek, nebo jde o zcela odlišné systémy?
4. Jaké hlavní otázky zůstávají podle Vašeho názoru v oblasti metabolismu aromatických látek u patogenních kvasinek dosud nezodpovězené? Jakým směrem plánujete svůj výzkum dále rozvíjet v následujících letech?

Závěrem lze konstatovat, že soubor prací předložených jako habilitační spis dr. Martiny Neboháčové představuje rozsáhlý, originální a vědecky velmi hodnotný příspěvek k současné molekulární mikrobiologii. Její výzkum významně posunul poznání mitochondriálních procesů jak u protozoárních parazitů, tak u patogenních kvasinek, a otevřel nové perspektivy pro studium metabolické flexibility a interakcí mezi hostitelem a patogenem. Rozsah, kvalita i tematická soudržnost předložených prací plně odpovídají požadavkům kladeným na habilitační řízení a jasně prokazují odbornou způsobilost dr. Neboháčové k samostatnému vědeckému vedení a akademickému postupu. Proto tuto habilitační práci jednoznačně doporučuji k přijetí.

Stepanka Vanacova

Professor of Molecular Biology and Genetics
CEITEC, Masaryk University
Brno, Czech Republic