



Prof. RNDr. Petr Štěpnička, Ph.D.
Katedra anorganické chemie
Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze
Hlavova 2030, 12840 Praha
E-mail: stepnic@natur.cuni.cz
Fax: +420 221 951 253

Praha, 26.4.2012

Posudek oponenta na disertační práci Mgr. Václava Šíchy

Disertační práce Mgr. Václava Šíchy se zaměřuje na přípravu nových derivátů kobaltitého dikarbolidu substituované skupinami s pivotními dusíkovými atomy s cílem připravit potentní inhibitory HIV proteasy. Předkladatel v ní nejprve předestírá rozsáhlý literární úvod zaměřený na všechny klíčové oblasti disertace, především na terapeutické přístupy k potírání HIV a dále na chemii boranových a heteroboranových klastrů. Následuje zevrubný popis experimentů a shrnutí vlastních výsledků.

Ve srovnání s úvodem je oddíl věnovaný prezentaci a diskusi vlastních výsledků disertanda neadekvátně krátký (17 stran oproti 33 stranám úvodu). Velice v této části postrádám například schémata některých realizovaných reakcí a především strukturní vzorce všech nově získaných a diskutovaných sloučenin, které jsou nevhodně nahrazeny až příliš častými odkazy na přílohy práce. S uvážením multidisciplinarity prezentovaného tématu se také domnívám, že by adept měl v této části jasně deklarovat svůj podíl na prezentovaných výsledcích.

Celkově je disertační práce formulována velmi srozumitelně a s pochopením, místy možná jen poněkud exaltovaně. Jisté výhrady mám však k vlastnímu rozvržení textu, kdy popisy obrázků přímo spadají do textu a případně nejsou s obrázky těsně spojeny. Přehlednosti rozsáhlého textu to nepřidává. Rovněž uvedení kopií posterových prezentací disertanda v přílohové části je podle mého soudu zbytečné. Drobné chyby jako jsou například chyby v číslování obrázků a překlepy nepřesahují nevyhnutelnou mez, obzvláště pak s uvážením velkého rozsahu práce.

Uvedené výtky jsou nicméně jen formální a měly by uchazeči napomoci v další prezentaci jeho vlastních výsledků. V tomto okamžiku rozhoduje spíše vykonaná práce, která je bezpochyby dostatečná objemem i kvalitou. Dokládá to i skutečnost, že část získaných výsledků byla již publikována v renomovaných odborných časopisech s náročným recenzním řízením. Z celkového počtu sedmi svých publikovaných prací (na dvou z nich je uveden jako první autor) vybral uchazeč do disertační práce čtyři tvořící ucelený soubor. Práci proto bez zásadních výhrad doporučuji k přijetí.

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Uchazeč:	Mgr. Václav ŠÍCHA
Pracoviště:	Univerzita Pardubice Fakulta chemicko-technologická Katedra obecné a anorganické chemie
Disertační práce:	SUBSTITUČNÍ DERIVÁTY METALAKARBORANŮ A KARBORANŮ S POTENCIÁLNĚ ZAJÍMAVÝMI BIOLOGICKÝMI VLASTNOSTMI
Oponent:	doc. Ing. Josef Čáslavský, CSc.
Pracoviště:	Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav chemie a technologie ochrany životního prostředí

Předkládaná doktorská disertační práce shrnuje výsledky uchazeče na poli přípravy nových substitučních derivátů kobalt bis(dikarbolidu) a ikosaedrálních karboranů s cílem nalezení nového léku proti AIDS na bázi inhibice enzymu HIV-1 proteasy, které by bylo lepší než současné léky na bázi organických sloučenin. Disertační práce je poměrně rozsáhlá – na 122 stranách je vlastní text včetně seznamu citací s 374 položkami, doplněný dále přílohami se strukturními vzorci studovaných sloučenin a rovněž informacemi o publikačních aktivitách uchazeče (kopie posterů prezentovaných na mezinárodních konferencích, seznam jeho publikací a kopie vybraných publikací vztahujících se k tématu disertační práce). Vlastní práce je strukturována standardním způsobem – v teoretické části je věnován prostor popisu AIDS a využití chemoterapie při léčení této choroby, dále jsou charakterizovány klastrové sloučeniny boru a možnosti jejich využití s důrazem na oblast medicíny, v níž je pozornost soustředěna na terapeutickou aplikaci karboranů jako inhibitorů životního cyklu viru HIV. V navazující experimentální části jsou pak popsány jednak instrumentálně analytické techniky, které uchazeč využíval při potvrzení struktury jím syntetizovaných sloučenin, jednak postupy přípravy a charakterizace čtrnácti nových sloučenin s dvěma bis(dikarbolidovými) jednotkami spojenými organickým řetězcem s funkční skupinou uprostřed a dalších čtrnácti sloučenin – nových B-N derivátů kobalta-bis(dikarbolidu) nesoucích dusíkatou funkční skupinu. V závěrečné části jsou pak shrnuty hlavní výsledky dosažené uchazečem v rámci této disertační práce. Hlavním přínosem je nepochybně úspěšná syntéza pěti nových, dosud nepublikovaných strukturních derivátů kobalta-bis(dikarbolidového) aniontu a originální postup syntézy několika dalších sloučenin tohoto typu.

Práce je sestavena logicky, zpracována úhledně, k její grafické stránce nelze mít kritických připomínek. Jazyková úroveň je rovněž velice dobrá, i když se autor nevyhnul několika málo prohřeškům – např. občas si lze povšimnout nesprávného kladení čárek ve větě. O pečlivosti autora při sestavování této poměrně rozsáhlé práce svědčí i minimum překlepů a nesprávností - např. v seznamu zkratk je „AUSF“ namísto „AUFs“, na str. 14 lze nalézt zajímavou formulaci „ α -alfa částice“, poslední věta na téže straně pak nemá zrovna správnou větnou konstrukci. Na str. 17 ve spojení „na Světě“ bych doporučil použít malé „s“.

Z pohledu terminologické správnosti bych se pozastavil u následujících detailů:

1. Na str. 56 je definována veličina k' (kapacitní faktor), což je zastaralý termín, podle nového názvosloví se tato hodnota nazývá retenční faktor a označuje se symbolem k (bez čárky). Tvzení, že „ t_0 je mrtvý čas nezapočteného píku“, rovněž není zcela v intencích obvyklé definice této charakteristiky.
2. V pojmenování použitých instrumentálně-analytických technik by bylo vhodné upřednostňovat tvar „spektrometrie“ před „spektroskopie“. V UV-VIS oblasti se pak často používá označení „spektrofotometrie“.

V rámci diskuse by mne zajímalo, zda na základě dosud získaných poznatků lze zhodnotit perspektivy terapeutického využití studovaných sloučenin v porovnání s organickými inhibitory HIV-1 Pr, a to včetně zohlednění potenciálních vedlejších účinků.

Při celkovém zhodnocení předložené disertační práce je zřejmé, že dokumentuje rozsáhlé a úspěšné experimentální aktivity uchazeče při řešení zadaného tématu. Kvalitu získaných výsledků dostatečně dokládá jejich úspěšná prezentace jak na mezinárodních konferencích, tak i v renomovaných odborných časopisech. Lze konstatovat, že získané výsledky jsou přínosné, mají potenciál dalšího rozvoje a dokládají schopnost autora racionálně vědecky pracovat.

Vzhledem ke skutečnostem uvedeným v předchozím odstavci a rovněž i k tomu, že žádná z mých výše uvedených připomínek není zásadního charakteru, doporučuji, aby disertační práce byla

přijata k obhajobě

a po jejím úspěšném obhájení nechť je jejímu autorovi Mgr. Václavu Šíchovi v souladu příslušnými zákonnými ustanoveními udělen akademický titul „doktor“ (Ph.D.).

V Brně dne 20. dubna 2012



Doc. Ing. Josef Čáslavský, CSc.

doc. Ing. Jaromír Vinklár, Dr.
Katedra obecné a anorganické chemie
Fakulta chemicko – technologická
Univerzita Pardubice

V Pardubicích 24. 04. 2012

OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci **Mgr. Václava Šíchy „Substituční deriváty metalakboranů a karboranů s potenciálně zajímavými biologickými vlastnostmi“**, vypracovanou na pracovišti Ústavu anorganické chemie Akademie věd České republiky, veřejně výzkumné instituce se sídlem v Husinci-Řeži u Prahy.

Mgr. Václav Šícha se ve své disertační práci se zabývá přípravou nových substitučních derivátů kobalt bis(dikarbolidu) a ikosaedrálních karboranů. Práce svým zaměřením patří do organokovové chemie, která v posledních deseti letech patří mezi nejdynamičtější se rozvíjející oblasti výzkumu. V rámci disertační práce byla syntetizována a charakterizována série 14-ti sloučenin, obsahujících motiv dvou vzájemně propojených kobalt bis(dikarbolidových) jednotek, spojených flexibilním organickým řetězcem se zabudovanou funkční skupinou v centru molekuly. Dále bylo připraveno 14 nových B-N derivátů kobalt bis(dikarbolidu) obsahující nitriliovou, ammoniovou, amidovou a amidinovou funkční skupinu. Všechny nově připravené látky byly charakterizovány s využitím NMR, HPLC a MS-ESI. Navržené struktury byly, v případě 4 sloučenin prezentovaných v této práci uvedené práci, potvrzeny RTG analýzou. Většina syntetizovaných látek byla poskytnuta k biologickým testům kinetiky inhibice těchto látek na izolovaném enzymu HIV-1 proteázy nebo dále k testům ve tkáňových kulturách buněk infikovaných virem HIV.

Posuzovaná disertační práce v rozsahu 122 stran má obvyklé členění kapitol. Práci doprovází obsažná příloha s obrázky strukturních vzorců sloučenin a publikační činnosti autora s kopiemi publikací vztahujících se k danému tématu.

Vzhledem ke skutečnosti, že je disertační práce podložena 4 publikacemi, které prošly recenzním řízením, je úloha oponenta do jisté míry ulehčena. K předkládané práci mám následující poznámky a náměty do diskuze:

- Musím ohodnotit velice precizní zpracování práce po stránce stylistické, textové i grafické. Práce obsahuje pouze minimální počet překlepů a nejasností (např.
 - str.17, kapitola 2.1 řádek 11 „... kdy bylo na světě nově nakaženo ...“,
 - str.17, kapitola 2.1.1 řádek 7 „...naprosto zásádních informací ...“,

○ str. 48, kapitola 4.1 řádek 6 – od koho byl získán nebo zakoupen použitý hydrid sodný,

○ str. 97, kapitola 6, řádek 1 „bylo autorem samostatně připraveno celkem 28 nových substitučních derivátů kobalta bis(dikarbolidového) aniontu **1**, z toho pět (**12, 13, 15, 17 a 19**) nebylo dosud publikováno“ apod.

- Teoretická část čerpá z 374 literárních odkazů, což je určitě úctyhodné číslo. Vypovídá o tom, že autor věnoval zpracování této části velké úsilí. Je třeba zde ocenit i fakt, že některé literární odkazy byly aktualizovány před odevzdáním disertační práce.
- V práci byly prezentovány čtyři komplexy, jejichž struktura byla vyřešena RTG analýzou. Pouze dva z nich byly připraveny autorem. Jak je náročná příprava monokrystalů u tohoto typu sloučenin vhodných pro RTG analýzu?
- Určitě excelentním výsledkem, na kterém se z části podílel i autor předkládané disertační práce, je příprava a stanovení krystalové struktury mateřského klastru, kobalt bis(dikarbolidového) aniontu v komplexu s divokým (wild) typem HIV-1 Pr. Lze na základě těchto teoretických předpokladů a biologické aktivity syntetizovaných karboranů předpovědět strukturu budoucího léčiva.
- Autor v kapitole Tvorba agregátů uvedl „zásadním problémem série těchto neobvyklých látek se ukázala být špatná reprodukovatelnost výsledků měření mechanismu inhibice“. Jak a s jakými výsledky byla zkoumána stabilita testovaných komplexů ve vodném prostředí a jejich případná interakce se složkami medií použitých při biologických testech.

Součástí práce je i příloha 4 vědeckých prací, souvisejících přímo s tématem předkládané disertační práce. Celková publikační činnost autora představuje 7 příspěvků publikovaných ve vysoce impaktovaných časopisech. Významné je, že ve dvou publikacích je disertant prvním autorem.

Závěrem konstatuji, že Mgr. Václav Šícha předloženou prací i souborem vědeckých publikací splnil požadavky kladené na disertační práci ve studijním oboru Anorganická chemie. **Doporučuji** tedy, aby disertační práce byla přijata jako podklad k obhajobě.


doc. Ing. Jaromír Vinklářek, Dr.