



Oponentský posudek disertační práce

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická

Studijní program: Chemie a technologie potravin

Studijní obor: Technologie potravin

Autor: Ing. Jana Rudolflová

Název práce: Syntéza a studium biologických účinků purinových nukleosidů substituovaných 1-adamantylem

Školitel: doc. Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

Konzultant: Ing. Michal Rouchal, Ph.D.

Oponent: prof. RNDr. Jitka Ulrichová, CSc.

Předložená disertační práce navazuje na dosavadní výsledky výzkumné skupiny, do které byla studentka zapojena a na základě těchto výsledků a dalšího směřování výzkumu byly formulovány i hlavní cíle disertační práce v oblasti přípravy nových 2- a 2,6- substituovaných purinových ribonukleosidů s potenciálně využitelnými biologickými aktivitami. Pozitivně lze proto hodnotit cílené zaměření práce s ohledem na rozšíření stávajících poznatků v oblasti syntézy purinových ribonukleosidů a také propojení v rámci interdisciplinárního přístupu kombinujícího syntetické postupy s následným biologickým testováním. Kvalitu získaných výsledků odráží i publikace autorky v impaktovaném časopise i její účast na konferencích.

Práce je psána česky, uvedená abstrakty v českém a anglickém jazyce, po úvodu je klasicky rozdělena do kapitol: teoretická část, experimentální část, diskuse a vyhodnocení výsledků, závěr, seznam použité literatury. Pro přehlednost práce slouží i seznam použitých obrázků a zkratk, doplněna je přílohou s NMR charakteristikami látek. Příložené CV dává také přehled o publikační a prezentační aktivitě doktorandky i její zapojení do řešení projektů.

Teoretická část je zpracována přehledným a komplexním způsobem osvětlujícím důvody pro syntézu navržených derivátů a přípravu jejich komplexů s β -cyklodextrinem, podmínky jejich přípravy i využití. Tato část (i celá disertace) obsahuje minimum překlepů a formálních nepřesností, s minimem „anglikanismů“, které jsou v oblasti přírodních věd bohužel často k vidění. Zde bych možná jen výraz „transdukce signálu“ přece jen nahradila „přenosem signálu“ (str. 37).



Experimentální část je zpracována podrobným způsobem popisujícím syntetické metodické přístupy dokladované požadovanými fyzikálně-chemickými charakteristikami připravených produktů. V experimentech *in vitro* při studiu antiproliferační aktivity postrádám zařazení nenádorových buněk do testování, stejně jako některého z aktivních derivátů, aby mohlo dojít k jednoznačnému srovnání nových sloučenin na stejném modelu. V práci jsou uvedena spolupracující pracoviště, ale není úplně zřejmé, které experimenty a v jakém rozsahu (testování *in vitro*) prováděla přímo doktorandka.

Výsledková část spojená s diskusí je zpracována koncepčně a dává komplexní přehled o získaných meziproduktech i produktech syntéz včetně kompletních charakteristik. Syntetické přístupy končící neúspěchem jsou patřičně diskutovány. I ze svých experimentálních zkušeností mohu potvrdit, že ne vždy se podaří reprodukovat i výsledky publikované v respektovaných časopisech a velice často je zapotřebí přístupy modifikovat dle zkušeností a možností laboratoře, což doktorandka při svých postupech realizovala. Při studiu biologické aktivity (část věnovaná studuje inhibice rostlinné cytokininoxidasy/dehydrogenasy, CKX) není úplně zřejmé, proč byla tato studie zařazena, proč nebyla pozornost věnována spíše některému z „lidských“ enzymů, vzhledem ke skutečnosti jak podrobně je sepsán teoretický úvod ve vztahu k biologickým aktivitám purinových nukleosidů. Vzhledem ke skutečnosti, že část výsledků již byla publikována a prošla recenzním řízením renomovaného časopisu i na základě předložené práce je možno konstatovat, že byly získány kvalitní výsledky na základě dobře zvolených metodických postupů, které umožnily splnit definované cíle.

Závěr práce shrnuje dosažené výsledky vzhledem k nadefinovaným cílům. Je zřejmé, že disertační práce byla náročné na syntézu, analýzu a hodnocení dat včetně jejich interpretace, která by bez odpovědného přístupu k experimentům, porozumění a dobré orientace ve studované problematice nebyla možná. Byly připraveny nové purinové ribonukleosidy substituované v poloze 2 a 6, připraveny komplexy s β -cyklodextrinem a otestována biologická aktivita na 2 modelových systémech.

K práci mám pár formálních připomínek:

Nejednotně působí použití různých objemových jednotek (cm^3 v syntetických postupech x μl při popisu experimentů u testování cytotoxicity); nejednotné psaní výrazů jeden krát x jedenkrát, dva krát x dvakrát; názvy sloučenin s pomlčkami ethyl-acetát, tetrabutylamonium-fluorid.

Z prohrěšků českého jazyka upozorním jen na hrubku na str. 46 ... úspěchy motivovali..

Ráda bych zde ale podotkla, že vzhledem k rozsahu práce a množství uvedených dat je skutečně po formální stránce práce zpracována velice kvalitně.



K odborné stránce práce mám následující dotazy:

V teoretické části na str. 23 se zmiňujete o možnostech enzymatické syntézy nukleosidů. Jaká je dle vašeho názoru budoucnost těchto přístupů ve srovnání s klasickými chemickými přístupy?

Prosím o upřesnění: na str. 72 při charakterizaci sloučeniny 34 píšete, že po odpaření byl získán oranžový olej a následně uvádíte, že vzhled produktu 34 byl nažloutlý krystalický prášek ?

Uvažujete v rámci výzkumné skupiny o přípravě i jiných komplexů než s β -cyklodextrinem ?

Je známo, jak modifikace a tvorba různých komplexů purinových ribonukleosidů ovlivňují jejich metabolismus, což může být pro praktické využití těchto sloučenin limitující?

Závěrem mohu konstatovat, že výše uvedené výhrady nesnižují kvalitu předložené disertační práce, jejíž cíle byly splněny a která splňuje také po faktické i formální stránce požadavky kladené na disertační práci, obsahuje nové a perspektivní výsledky, které byly publikovány v prestižním impaktovaném časopise nebo jsou připraveny k publikování.

Předloženou práci proto DOPORUČUJI k obhajobě a v případě jejího úspěšného průběhu navrhuji udělit Ing. Janě Rudolfové akademický titul Doktor ve zkratce Ph.D. dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.

V Olomouci 2 .8. 2022

prof. RNDr. Jitka Ulrichová, CSc.

Ústav lékařské chemie a biochemie

Lékařská fakulta Univerzity Palackého

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc