

Stanovisko školitele

k doktorské disertační práci Ing. Michala Rouchala

„Cílená modifikace biologicky aktivních látek“

Doktorand si v předložené práci položil za cíl připravit sérii látek vhodných pro modifikaci vybraných bioaktivních molekul, provést tuto modifikaci a zhodnotit vliv přítomnosti adamantanového skeletu na biologické účinky. Jako modelové bioaktivní látky byly vybrány inhibitory CDK na bázi 2,6,9-trisubstituovaných purinů, u nichž je známa orientace v aktivním místě cílového enzymu a bylo tak možné vytipovat nejen místo vhodné pro zavedení adamantanového fragmentu, ale také předběžně odhadnout vhodnou strukturní podobu substituentu který jej ponese.

Postupně byla zvládnuta příprava série třinácti stavebních bloků substituovaných 1-adamantylovou skupinou, dále 2-chlor-6,9-disubstituovaných purinů a konečně cílových trisubstituovaných purinů. Všechny nové látky doktorand identifikoval za využití moderních metod instrumentální analýzy. Výsledná série látek pak byla testována na cytotoxickou aktivitu vůči dvěma liniím nádorových buněk a inhibiční aktivitu vůči vybranému typu CDK. Pozitivní výsledky těchto testů u některých látek naznačují oprávněnost výchozích předpokladů. Nejenže zavedení adamantanové substituentu nesnížilo nijak dramaticky požadovanou aktivitu látek, ale díky komplexaci adamantanového skeletu s β -cyklodextrinem byla zaznamenána vyšší rozpustnost testovaných látek ve vodném prostředí.

Během svého doktorského studia si Ing. Rouchal osvojil celou řadu významných technik. Šlo nejen o analýzy reakčních směsí (TLC, LC, GC) ale zejména strukturní analýzy připravených látek; kromě interpretace NMR a XRD dat se intenzívně zabýval využitím hmotové spektrometrie a v současné době pracuje jako operátor iontové pasti, čímž významně podporuje vědecko-výzkumné aktivity Ústavu chemie.

Výsledky experimentů Ing. Rouchal průběžně publikoval v mezinárodních odborných časopisech a aktivně prezentoval na konferencích. Protože práci tvoří navazující série etap, které korespondují s publikačními výstupy, je publikace přípravy a biologických testů cílové skupiny látek pozdržena průtahy s přijetím předchozích článků. Nicméně je Ing. Rouchal spoluautorem 9 původních prací v impaktovaných časopisech souvisejících s tématem jeho disertační práce a spoluautorem šesti konferenčních příspěvků, čímž splnil nároky kladené na uchazeče o titul Ph.D.

Ing. Rouchal se v rámci doktorského studia zapojil i do pedagogických aktivit Ústavu chemie, a to nejen v klasické výuce (laboratorní cvičení), ale podílel se aktivně i na vedení studentů bakalářského a magisterského studia a také zahraničních stážistů v programu IAESTE.

Po formální stránce nelze předložené práci vytknout žádné významné nedostatky. Text je přehledně členěn do obvyklých kapitol a diskutované problémy jsou doprovázeny řadou vhodných schémat a obrázků. Příložené CD obsahuje nejen text disertační práce, ale i publikační výstupy uspořádané v přehledné formě a dále krystalografická data všech látek analyzovaných pomocí XRD. Kvalita dosažených výsledků je vysoká a celkově ji považuji za velmi zdařilou a přínosnou. Ing. Rouchal prokázal nejen experimentální zručnost a pracovitost, ale i schopnost aktivně používat metod strukturní analýzy, úspěšně interpretovat dosažené výsledky a zpracovat soubor informací, který rozšiřuje oblast poznání v jedné z oblastí organické chemie.

Z těchto důvodů

doporučuji, aby disertační práce Ing. Michala Rouchala byla přijata k obhajobě.

Ve Zlíně 20. 6. 2011



Prof. Ing. Antonín Klásek, DrSc.
Školitel doktoranda