

Oponentský posudek disertační práce RNDr. Jindřicha Fanfrlíka „Interakce heteroboranů s biomolekulami: kvantově chemická studie“

Předložená disertační práce je systematickou a komplexní teoretickou studií interakcí (metalo)karboranů s biomolekulami (např. vybranými aminokyselinami či peptidy) a jejich role jako inhibitoru HIV proteázy.

Jádrem posuzované anglicky psané disertace je pět prací publikovaných v impaktovaných mezinárodních časopisech. Významný podíl J. Fanfrlíka na jejich zpracování je zřejmý, neboť je ve čtyřech člancích uveden jako první autor. První část práce v rozsahu zhruba 50 stran zahrnuje charakteristiku studovaných systémů včetně stručné partie o viru HIV, metodologickou část se stručným nástinem metod molekulové dynamiky, kvantověchemických a hybridních metod a kapitoly věnované souhrnu výsledků, jejich diskusi a závěrům. Druhá část práce obsahuje reprinty pěti autorových publikací. Práce je sepsána přehledně a kvalitně v mimořádně zdařilé grafické úpravě.

Téma disertační práce je nanejvýše aktuální: právě na disertantově pracovišti bylo v nedávné době objeveno, že polyedrické metalokarborány mohou také působit jako specifické a rezistentní inhibitory HIV proteázy. Použité metody studia výše zmíněných interakcí jsou zcela adekvátní cílům práce. Disertant přitom plně využil všech možností, jež mu v tomto ohledu pracoviště poskytlo: dlouholetých zkušeností (včetně některých vlastních kódů) v oblasti teoretického studia slabých mezimolekulových interakcí a to jak metodami molekulové dynamiky, tak i kvantověchemickými. Autor (spolu se spolupracovníky) objasnil úlohu dvojvodíkových vazeb v interakci typu karborán - aminokyselina příp. peptid a určil povahu a strukturní charakteristiky těchto vazeb. Posoudil rovněž vliv záměny přechodného kovu v sendvičovém komplexu, jakož i vliv hydratace. S použitím výpočtů typu QM/MM předložil interpretaci vazby metalokarboránového inhibitoru. Práce přináší řadu velmi hodnotných výsledků, z nichž některé naleznou uplatnění i v medicínských aplikacích.

Předkládám k diskusi dva dotazy:

1. Podle některých autorů je metoda NBO (resp. NPA) rozhodující pro klasifikaci, zda je nějaký systém vázán dvojvodíkovou vazbou [viz např. I. Alkorta et al., *J. Phys. Chem. A* 112, 2721 (2008)]. Jak si lze vysvětlit, že u studovaných karboránů (či dokonce i u menších molekul jako je BH_3NH_3) dochází k výrazným rozdílům v parciálních atomových nábojích na atomech bóru vypočtených metodami NPA a RESP?

2. Jak si lze vysvětlit výrazné zvýšení účinnosti inhibitoru díky spojení dvou metalokarboránových jednotek prostřednictvím flexibilního linkru?

Souhrnně mohu konstatovat, že posuzovaná disertační práce RNDr. Jindřicha Fanfrlíka má výbornou úroveň. Získané výsledky jsou velmi hodnotné a představují významný přínos ke studovaným problémům. Autor v ní plně prokázal schopnost samostatné vědecké práce v teoretické chemii. Navrhuji proto, aby tato práce byla přijata jako podklad pro udělení vědecké hodnosti PhD.

Doc. RNDr. Jiří Fišer
KFMCh PŘF UK

Praha, 12.6. 2008