

Posudek disertační práce Mgr. Tomáše Zimmermanna

Theoretical Description of the Metal-Ion Interactions with Models of Amino Acids and Oligopeptides

Disertační práce pojednává o teoretických výpočtech parametrů sloužících k popisu chemických reakcí cisplatin a jejích analogů s aminokyselinami cystein a methionin.

Teoretický popis reakční kinetiky těchto modelových komplexů má význam pro studium parametrů, které mají vliv na protinádorovou aktivitu derivátů cisplatin. Cílem práce bylo posoudit efektivitu různých reakčních mechanismů a dosažené výsledky tedy mohou v tomto smyslu sloužit pro optimalizaci cytostatických účinků preparátů na bázi cisplatin. Konkrétně byly studovány dvě fáze reakce, specifická hydratace cisplatin a následná interakce hydratovaného komplexu s modelovými aminokyselinami.

Studovaná problematika je dobře shrnuta v úvodní kapitole disertační práce včetně výčtu originálních prací referujících o faktických terapeutických účincích cisplatin v klinické praxi. Výpočetní metody, jejich vlastnosti a použitelnost v oblasti studované problematiky jsou přehledně zpracovány v následující kapitole. Vhodně zvolená výpočetní metoda (B3LYP, implicitní solvent, pseudopotenciály) byla nejprve korektně otestována. Dosažené výsledky a závěry jsou prezentovány ve zkrácené formě v samostatných kapitolách. Příloha obsahuje dvě práce, které již vyšly (J. Inorganic Biochemistry, J. Molecular Modeling) a dvě práce, které jsou v recenzním řízení (J. Phys. Chem. A, J. Chem. Theory Comput.).

Po formální stránce bych rád poznamenal, že členění textu do kratších odstavců (zejména v části Results), vhodné dělení dlouhých vět (např. věta The performance... na str. 49 dole), zarovnání pravého okraje textu, doplnění seznamu použitých zkratk a jazyková korektura by mohly přispět k lepší čitelnosti práce.

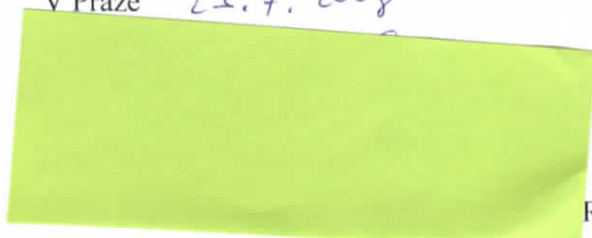
Parametry vypočtené pro komplexní reakce derivátů cisplatin s cysteinem a methioninem byly řádně konfrontovány s experimentálními parametry dostupnými

v literatuře. Provedené teoretické výpočty umožňují kvalitativní predikci specifických reakčních mechanismů cisplatin s modelovými peptidy a to v závislosti na pH prostředí. Faktický význam provedené teoretické studie je tedy dvojnásobný, příspěvek ke kalibraci výpočetních metod pro zahrnutí solventu a popis kinetiky reakčních mechanismů derivátů cisplatin s modelovými peptidy.

Předložená práce dokazuje nejenom dobrou schopnost PhD. studenta Tomáše Zimmermanna samostatně a kvalifikovaně používat standardní metody teoretické výpočetní chemie, ale i schopnost jejich úspěšné modifikace. Druhou zmíněnou schopnost lze v dnešní době v oblasti aplikovaných výpočtů považovat za nadstandard.

Disertační práci doporučuji k obhajobě.

V Praze 22.7.2008



R

Flemigovo nám. 2, 166 10 Praha 6