

Posudek habilitační práce

Habilitační práce autora **RNDr. Jiřího Míška, Ph.D.** s názvem “Chirální sulfoxidy – význam v redoxních biologických procesech a jejich asymetrická příprava” je koncipována jako soubor šesti vybraných publikací s úvodním komentářem, přičemž na všech publikacích vystupuje habilitant v roli korespondujícího autora a práce byly publikovány v nejlepších časopisech oboru (mj. 2x Angewandte, 1x ChemComm). Vybrané publikace tvoří ucelenou sadu, jejíž centrálním tématem je studium biologické aktivity a funkce dvojice stereoselektivních enzymů methioninsulfoxidreduktázy A (MsrA) amethioninsulfoxidreduktázy B (MsrB) za využití fluorescenčních značek. Tyto enzymy hrají důležitou roli při regulaci hladiny methioninsulfoxidů v proteinech, což souvisí s odezvou živých systémů na oxidativní stres.

Jedním z nejzásadnějších výsledků popsaných v práci je příprava fluorescenčních sond Sulfox-1 a Sulfox-2, které umožňují sledovat aktivitu enzymů Msr přímo v živých buňkách, což doposud nebylo možné. Navíc díky podílové analýze umožňují přesnější kvantifikaci než ryze intenzitní přístupy. Úspěšná příprava těchto sond následně otevřela cestu k testování alternativních hypotéz ohledně osudu (R)-epimeru methioninsulfoxidu v živých systémech, což autora dovedlo až k popsání dosud neznámé role enzymu dimethylsulfoxidreduktáza (DmsABC) v regulaci redoxních procesů. Kromě fundamentálního výzkumu aktivity enzymů Msr v živých systémech popisuje habilitační práce též aplikaci těchto enzymů jako nástroje na enantioselektivní přípravu chirálních sulfoxidů, z nichž některé patří mezi významná farmaka. Výtěžek tohoto procesu byl dále zvýšen použitím dvoufázové deracemizační metody.

Po pročetí habilitační práce mě napadá několik podnětů do diskuse:

1. Proces deracemizace za použití dvoufázového systému voda-dekan je velmi elegantní. Zajímalo by mě, zda by některé ze skupiny sulfoxidů, které autor studoval, bylo možné připravit též deracemizací s využitím Viedmova zrání?
2. Využití fluorescenčních sond sice umožňuje přímé sledování aktivity enzymů v živé buňce, ale také s sebou nese riziko, že sonda jakožto kompetitivní substrát částečně vytěsňuje substrát přirozený, a tím ovlivní kinetiku sledovaných metabolických dějů. Lze odhadnout, jaký podíl z celkového množství enzymu Msr je při fluorescenčním sledování jeho aktivity „zaměstnán“ tím, že redukuje fluorescenční sondu, namísto aby plnil svou původní funkci?
3. Při průmyslové výrobě léčiv je kritickým parametrem čistota výsledného produktu. Existuje-li možnost danou látku vyrobit buď chemickou nebo biologickou cestou, mnohdy se volí cesta chemická, i když není nejefektivnější z hlediska konverze vstupních surovin. Důvodem jsou downstream separační procesy, které jsou u bioprocesů často velmi nákladné a nesou regulační rizika spojená s prokazováním, že

produkt není kontaminován biologickým materiálem. Mohl byl autor komentovat, jaká je v tomto ohledu situace v případě Esomeprazolu a Sulindacu?

Celkově lze konstatovat, že předložená habilitační práce popisuje vysoce kvalitní a tématicky konsistentní soubor originálních výsledků vedoucích od základního výzkumu až k aplikacím. U všech publikovaných prací je nepochybný klíčový podíl habilitanta. Je proto mým potěšením předloženou práci bez jakýchkoli výhrad **doporučit** k dalšímu řízení, směřujícímu k udělení akademického titulu docent.

V Praze, 14. 6. 2022

prof. Ing. František Štěpánek, Ph.D.