

Posudek na doktorskou disertační práci RNDr. Elišky Procházkové

RNDr. Eliška Procházková vypracovala svoji disertační práci s názvem „The Structure and Properties of Modified Nucleic Acid Components“ na katedře Fyzikální chemie Přírodovědecké fakulty Karlovy Univerzity v Praze a v NMR laboratoři Ústavu organické chemie a biochemie AVČR pod vedením RNDr. Martina Dračinského, Ph.D. Disertační práce je napsána v anglickém jazyce na 72 stranách textu. Součástí dizertační práce jsou kopie osmi původních článků, které se vztahují k tématu práce. Autorka využila spektroskopii nukleární magnetické rezonance ke studiu různých fyzikálně-chemických vlastností nukleosidů a jejich analogů.

Vzhledem k tomu, že součástí dizertační práce jsou kopie osmi již publikovaných článků, ve kterých autorka figuruje buď jako první autor nebo významným způsobem přispěla k podobě publikace, je dizertační práce pojata jako soubor komentářů k jednotlivým tématům. V úvodu dizertace je podán stručný úvod do problematiky nukleových kyselin a kapitola o NMR spektroskopii. Zde bych si dovilil malou výtku k úvodu do NMR spektroskopie. V dnešní době je tato analytická metoda již poměrně dobře známa jak mezi odbornou veřejností, tak mezi studenty, proto mi přijde popis základních jedno- a dvou-dimenzionálních experimentů trochu zbytečný. Dizertační práce je sepsána v anglickém jazyce na poměrně slušné úrovni, pouze s několika drobnými chybami, z nichž některé zde uvádím jako důkaz, že jsem práci přečetl pečlivě:

Str. 1, řádek 5: Výraz „macroergic“ by měl být nahrazen výrazem macroenergetic

Str. 11, řádek 19: Výraz „ insensitive NMR spectroscopic signals“ je nepřesný, protože necitlivé nebo málo citlivé mohou být pouze NMR experimenty nikoliv signály.

Str. 30, řádek 18: Zde je nesprávný odkaz na obrázek 30, má být 31.

Obsah dizertační práce vychází ze zaměření laboratoře, ve které autorka pracuje. Jednotícím faktorem šesti různých témat je využití NMR spektroskopie, spolu s kvantově-chemickými výpočty pro řešení vlastností molekul, které již jsou nebo mají potenciál být využívány jako analogy nukleosidů nebo nukleotidů pro medicínální účely. Rozsah komentáře ke každé kapitole je úměrný dosaženým výsledkům, přičemž detaily lze nalézt v kopiích článků. Práce je sepsána velmi pečlivě a srozumitelně tak, aby bylo na první pohled patrné, co bylo cílem každého dílčího projektu. K práci mám následující dotazy a připomínky:

Poznámka k měření long-range J_{CH} interakčních konstant:

Je pravda, že při přenosu polarizace je výsledná intenzita krosníků závislá převážně na míře odchylky od přesného nastavení přenosové periody, která je dána výrazem $\tau=1/2J$. Také je pravda, že u hodně malých interakčních konstant $J < 1$ Hz je tato perioda velmi dlouhá ($\tau > 500$ ms) a do hry významně vstupují relaxační pochody. Čili pro kvalitativní experimenty může být nastavení 50 ms slušným kompromisem. Pokud však jde o kvantitativní nebo semi-kvantitativní experiment, tj. odhad velikost long-range interakční konstanty pomocí intenzity příslušného krosníku, neplatí tak úplně tvrzení, že intenzita krosníku je dána pouze velikostí

příslušné aktivní interakční konstanty J_{CH} . Je to z toho důvodu, že větší interakční konstanta vyžaduje kratší přenosovou periodu, než menší konstanta. Jinými slovy, odchylka nastavení je v případě větší interakční konstanty menší, než u menší interakční konstanty. Toto může mít významný vliv na přesnost odečtu interakčních konstant.

Dotaz 1.

Co bylo účelem měření $^4J_{CH}$ a $^5J_{CH}$ interakčních konstant? V práci je toto prezentováno jako nová NMR metoda, ale přiznám se, že mi trochu unikl význam této metody.

Dotaz 2.

Zajímavé je chování substituovaných 5-nitrosopyrimidinů, konkrétně závislost poměru rotamerů A a B na substituentu R^1 , což je zmíněné na straně 42. Je zde i solidní vysvětlení poměrně neobvyklého chování těchto látek (poměru rotamerů A a B) v závislosti na substituentu R^1 . Učiněné závěry jsou podpořeny DFT výpočty, jejichž výsledky byly publikovány v přiloženém článku. Chtěl bych se ale zeptat na možný vliv substituentu R^2 , protože na první pohled se mi zdá, že v tomto případě se uplatní indukční efekt tohoto substituentu a systém se chová tak, jak by se dalo očekávat, tj. elektron-donorové substituenty snižují podíl rotameru B. Zkoumali jste tento vliv podrobněji?

Dotaz 3.

Dotaz sice směřuje k následující kapitole, ale vychází ještě z dotazu předchozího. V práci se také zabýváte 5-nitrosopyrimidiny, které mají oba substituenty alifatické. Nezkoušela jste zopakovat studii vlivu různých substituentů R^1 a R^2 na poměr rotamerů i v tomto případě?

Dotaz 4.

Při H/D izotopické výměně jste našli hodnotu 5,6 kcal/mol, o kterou je rotační bariéra nitroso skupiny vyšší, než amino skupiny v pozici 4. Nezkoušeli jste zjistit rozdíl v rotační bariéře mezi amino skupinou v pozici 4, která je angažována ve vodíkové vazbě a volnou amino skupinou v pozici 2?

Na závěr svého posudku nemůžu nic jiného, než konstatovat, že RNDr. Eliška Procházková vypracovala výbornou disertační práci a prokázala tak, že se umí naprosto samostatně pohybovat v oblasti vědeckého výzkumu. Proto doporučuji, aby její disertační práce byla, v souladu se Studijním a zkušebním řádem Přírodovědecké fakulty University Karlovy v Praze, přijata jako podklad pro udělení titulu Ph.D.

V Praze, dne 28.7. 2015

doc. Ing. Richard Hrabal, CSc.