



MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ
Přírodovědecká fakulta
Ústav chemie
625 00 Brno, Kamenice 5
tel. +420-549497754
libuse@chemi.muni.cz
<http://www.sci.muni.cz/~labifel/>



Oponentský posudek na habilitační práci

Autor: RNDr. Karel Nesměrák, Ph.D.

Název: Využití elektroanalytických metod při studiu farmak

Oponent: Doc. RNDr. Libuše Trnková, CSc.

Habilitační práce (HP) Dr. Karla Nesměráka reprezentuje významné postavení elektroanalytických metod v oblasti farmacie, kde se tyto metody používají nejen pro účely kvalitativního a kvantitativního stanovení zkoumaných farmak, ale i pro účely zkoumání jejich metabolismu v živém organismu. Těmto dvěma přístupům je věnován první a druhý tematický okruh HP (Elektroanalytické metody v průtokové injekční analýze farmak a v predikci metabolického osudu farmak). Třetí okruh zahrnuje příspěvky ukazující využití elektroanalytických dat pro zhodnocení kvantitativních vztahů mezi strukturou a vlastnostmi farmak (Elektroanalytická data v QSAR). HP vychází z výsledků výzkumné práce (především z let 2002-2016) prováděných na Katedře analytické chemie PŘF UK a získaných v rámci spolupráce s FF UK v Hradci Králové a se třemi mezinárodními pracovišti (FF v Marseille, v Ankaře a s ústavem farmakologie v Miláně). Přehled je sepsán na 60 stránkách a velkou část HP tvoří přílohy vybraných publikací. O úspěšnosti v publikační činnosti Dr. Karla Nesměráka informuje WOS, na jehož kontě je 43 prací s 223 citacemi (bez autocitací 191), s h indexem 9. Je autorem nebo spoluautorem (a) 6 kapitol v monografiích zaměřených na separační metody, elektroanalýzu, metaloproteiny či praktické aspekty výpočtové chemie; (b) 29 původních vědeckých prací a 4 přehledových článků v impaktovaných časopisech; (c) dále 6 jiných publikací v recenzovaných časopisech.

Na otázku, jaký je přínos vědecko-výzkumné práce Dr. Karla Nesměráka, lze odpovědět, že v oblasti elektroanalýzy farmak velký společně s prezentací několika sofistikovaných přístupů. Jeden spočívá v nové metodě FIA neutralizačních titrací ve vodném micelárním prostředí použitých na derivátech fenothiazinů, které mohou nahradit titrace v silně korozivním prostředí silných kyselin. Lze jen poznamenat, že i přes vhodný gradientový systém vzniká problém nízké vzorkovací frekvence a že by bylo vhodné se zabývat podrobněji kinetickými efekty v daném micelárním médiu. Jiný přístup je věnován vztahu mezi strukturou doprovázenou elektrochemickými vlastnostmi daných heterocyklických sloučenin a jejich modelem. Jinými slovy se tento přístup snaží postulovat paradigma kvantitativních vztahů mezi strukturou a aktivitou (QSAR - Quantitative Structure - Activity Relationship). Autorem byl pro elektrochemickou aktivitu daného farmaka zaveden nový druh topologických deskriptorů pomocí lineární notace SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry Specification). Díky této komparaci, kde na jedné straně figurují kvantově chemickými výpočty získané hodnoty HOMO energie a hodnoty půlvlnových (resp. pikových)

potenciálů na straně druhé lze lépe predikovat nebo řešit mechanismus oxidace desítek derivátů bezoxazinů, benzylsulfonyltetrazolů, benzylsulfanylpyridinů. U QSAR modelů může být problém vytvoření a výpočet správného 3D-modelu příslušného derivátu. Otázkou může být, jak probíhá konformační analýza, jaké klíčové deskriptory volit, tak, aby byla zohledněna protonační a tautomerní rovnováha a problém volné a brzděné rotace. Optimální deskriptory vypočteny pomocí SMILES byly použity i při modelování QSPR (quantitative structure–property relationships) benzoxazinů. Dr. Karel Nesměrák využil pro hledání optimálních deskriptorů pro 1-phenyl-5-benzyl-sulfanyltetrazolů i CORAL software (Centralized Online Resources Acquisition and Licensing) a ukázal, že QSPR je model s jednou proměnnou, založený na optimálních deskriptorech (vypočítaných pomocí metody Monte Carlo), je reálný. Pro charakterizaci heterocyklických farmaceutických látek a pro hledání vztahu mezi realitou spojenou s naším poznáním a verifikací modelů autor vychází kromě výtečných vědomostí organické chemie ze svých úžasných historických a filosofických znalostí. Tento fakt se odráží i v popularizačních statích, kde se zabývá problémem chemofobie, veřejným obrazem chemie nebo historií analgetik či jiných farmak.

Přesto, že všechny uvedené publikace prošly řádným recenzním řízením, autor HP se může k výše uvedenému textu vyjádřit spolu k následujícími dotazy:

- 1) Na základě zjištěných produktů elektrooxidace, spolu s výsledky kvantově-chemických výpočtů (lokalizace HOMO orbitalů) bylo navrženo obecné schéma elektrooxidace thiolátek benzenového typu (thiobenzoxazinů, benzoxazindithionů, alkylthioakridinů). Elektrochemická oxidace je zahájena odtržením elektronu z atomu síry za vzniku kationradikálu s krátkou dobou života. Byla zjišťována nebo alespoň odhadována doba života radikálů?
- 2) Z hlediska algoritmu výpočty QSAR značně připomínají postupy (trénování, kalibrace, testování a validace) neuronové sítě. Kdyby vstupními parametry pro ANN byly oxidační potenciály a hodnoty HOMO energií, mohla by tu být analogie?
- 3) Kterého výsledku či které práce si habilitant nejvíce cení?

V závěru hodnocení habilitačního spisu ráda využiji i závěrečnou myšlenku pana Dr. Karla Nesměráka, která HP dokazuje, že elektroanalytická chemie má pro řešení analytických problémů v oblasti farmak velký potenciál, a patří jí proto pevné a nezastupitelné místo ve výuce a výzkumu na akademických pracovištích. Výsledky obsažené v HP jsou cenným materiálem pro další výzkum v oblasti elektroanalýzy léčiv, farmak a biologicky aktivních látek a v oblasti jejich elektrodových procesů, popř jejich biotransformace, které mohou pomoci objasnit jejich reálný dopad na zdraví člověka a na ŽP. Na základě velmi kladného hodnocení HP doporučuji komisi i VR jmenovat RNDr. Karla Nesměráka, Ph.D. docentem v oboru analytické chemie.

Brno, 14. května 2017

Doc. RNDr. Libuše Trnková, CSc.