

*Posudek školitele k disertační práci Mgr. Filipa Šebesty*

**“Computational Study of Organometallic Interactions with Models of DNA/RNA and Proteins Using Tools of Quantum Chemistry and Molecular Mechanics.”**

Předkládaná práce se zabývá studiem koordinačních komplexů platiny a rtuti ve vztahu k jejich interakcím v procesech spojených s protirakovinnou aktivitou. Všechny tyto studie (v celkovém počtu 9) byly opublikovány (6) popř. jsou v recenzním řízení (2) a jedna práce se ještě dopisuje.

Na počátku doktorandského studia byly dokončeny a uzavřeny výpočty prováděné v době diplomové práce. Tato první etapa byla věnována strukturám komplexů tetraplatiny - jejich redukce v přítomnosti dGMP (deoxyguanosinmonofosfátu). Předpokládaný třístupňový mechanismus redukce navržený prof. S. Choi byl ověřen rozsáhlou serií výpočtů v několika solvatačních modelech. Tyto výpočty vyústily do dvou publikací v časopisech: "Reduction process of Tetraplatin in presence of dGMP; Computational DFT Study" v časopise *Chemistry – A European Journal* (2016, 22, 1037) a "Side Reactions with an Equilibrium Constraint: Detailed Mechanism of the Substitution Reaction of Tetraplatin with dGMP as a Starting Step of the Platinum(IV) Reduction Process." v *Journal of Physical Chemistry B* (2017, 121, 4400).

Redukce tetraplatinového komplexu vedla ke snaze obecně zodpovědět otázku redoxního potenciálu platičitých komplexů. K tomuto účelu byl zvolen soubor 11-ti komplexů, ve kterých jsou z větší části známy experimentální hodnoty a výpočty byly provedeny pro sadu několika funkcionalů na DFT úrovni a s použitím post-HF metod: MP2 a CCSD(T). Studie "Redox Potentials for Tetraplatin, Satraplatin, Its Derivatives and Ascorbic Acid; Computational Study" byla odeslána do časopisu *Inorganic Chemistry*, kde jsme byli minulý týden požádáni o "major revision" článku.

Protože tetraplatina se ukázala jako nevhodné protirakovinné léčivo z důvodů vysoké neurotoxicity a navíc její mechanismus redukce není přímo aplikovatelný na některé jiné typy Pt(IV) komplexů, jako např. satraplatinu, byly rovněž provedeny výpočty přímo na této struktuře, kde jako redukční činidlo je uvažována kyselina L-askorbová (vitamin C). Článek: "Interactions of Ascorbic Acid with Satraplatin and Its Trans Analog JM576; DFT Computational Study." byl odeslán k opublikování do časopisu *Phys.Chem.Chem.Phys.*

Doposud poslední článek na téma platinových komplexů se zabýval interakcí guaninové báze s různými modifikacemi Pt(II) sloučenin vybraných na základě experimentální studie ze skupiny prof. Brabce. Článek "Study on electronic properties, thermodynamic and kinetic parameters of the selected platinum(II) derivatives interacting with guanine." byl opublikován v časopise Journal of Inorganic Biochemistry (2017, 172, 100).

Na téma rtuťnatých komplexů byly dokončeny dvě studie: "The Influence of the Metal Cations and Microhydration on the Reaction Trajectory of the N3 $\leftrightarrow$ O2 Thymine Proton Transfer. Quantum Mechanical Study" opublikovaná v časopise Journal of Computational Chemistry (Early view articles).

Před odesláním do redakce je článek "QM/MM Umbrella sampling MD Study of Thymine Interaction with Mercury Cation in Explicit Water Solution", který navazuje na předešlou studii interakce Hg(II) hydratovaného komplexu s thyminovou bází a na společné práce naší laboratoře s týmy prof. Tanaky a dr. Sychrovského, které se soustředily na popis vytváření kovových můstků mezi thymin-thyminovými 'mismatch' páry v DNA oligomérních sekvencích. Na základě dynamického pohledu tato studie zpracovává první reakční krok výše zmíněného mechanismu, kdy dochází k navázání Hg kationtu na první thyminovou bázi. Zde byla potvrzena velmi nízká aktivační bariera procesu predikovaná v naší dřívější práci metodami statické kvantové chemie.

Potřebné parametry pro popis kovových komplexů v rámci MM simulací byly získány na základě práce: "Estimation of Transition-Metal Parameters for Molecular Mechanical Force Field.", která byla přijata do časopisu Journal of Chemical Theory and Computations (2016, 12, 3681).

Studium potřebné literatury nezbytné k seznámení se s celou problematikou interakcí přechodných kovů s biomolekulami bylo využito k sepsání přehledové kapitoly do knihy " Handbook of Computational Chemistry" - kapitola 41: "Metal Interactions With Nucleobases, Base Pairs, and Oligomer Sequences; Computational Approach."

Rád bych také zmínil Filipovu pedagogickou aktivitu. v 1. a 2. ročníku cvičil předmět "Obecná chemie" v rozsahu jedné hodiny týdně v letním semestru a od 3. ročníku předmět "Kvantová teorie molekul" v rozsahu dvou vyučovacích hodin

rovněž v letním semestru. V obou předmětech projevil samostatnou iniciativu a mimořádnou schopnost předávat své znalosti mladším studentům.

Disertant rovněž působil v organizačním týmu na čtyřech mezinárodních konferencích "Modeling Interaction in Biomolecules" v Kutné Hoře (2011), v Mariánských Lázních (2013), v Praze - Průhonicích (2015) a v Plzni (2017). Na všech těchto setkáních byl velmi spolehlivým a iniciativním členem pořadatelského týmu.

Během svého PhD studia byl na: a) týdenní stáži u prof. I. Turela, kde byly diskutovány získané výsledky organorutheniových komplexů syntetizovaných v lublaňské laboratoři a možnosti dalších výpočtů těchto sloučenin, b) týdenní stáži u prof. A. Michalaka na krakovské univerzitě, kde studoval možnosti aplikace ETS-NOCV analýzy u autorů této metody a c) čtrnáctidenní stáži u prof. W. Thieleho na MPI v Muelheimu. Zde použil program MNDO-99 pro aplikace elektronových přeskoků na feofytinovém barvivu z fotosyntetického centra.

Rovněž se zúčastnil několika dalších mezinárodních konferencí: Modeling and Design of Molecular Materials (2012, 2014, 2016) ve Wroclavi, Current Trends in Theoretical Chemistry (2013, 2016) v Krakově, Visegrad Symposium on Structural Systems Biology (2013, 2017 – přednáška „Reduction of Pt(IV) complexes by small biomolecules“) a Central European Symposium on Theoretical Chemistry (2012) v Mariapfarr v Rakopusku.

Dizertant byl během svého PhD studia nositelem grantových projektů GA UK "Studium redoxního mechanismu Pt(IV) komplexů spojeného s jejich navázáním na DNA" číslo: 532212/B-FYZ/2012 a " Studium interakcí organokovových Ir(III) komplexů s biomolekulami pomocí QM a QM/MM metod" číslo: 1145016/B-FYZ/2016.

Dále se rovněž podílel na řešení grantových projektů naší skupiny: GA ČR: "Interakce organokovových protinádorových komplexů s nukleovými kyselinami a proteiny: studium sekvenční a substrátové selektivity." P208/12/0622 a " Struktura a dynamika organokovových komplexů v biologickém prostředí." 16-06240S. Grantů MŠMT/NSF grantu KONTAKT ve spolupráci s prof. J. Leszczynskim z Jacksonské státní univerzity "Teoretické výpočty interakcí a vlastností komplexů přechodných kovů s biomolekulami." číslo MEB10149 a bilaterálního Česko-Slovinského grantu

MŠMT "Koordinace rutheniových komplexů s biomolekulami" ve spolupráci s prof. I. Turelem z Ljubljanské univerzity číslo MEB091104.

Dizertant přistupoval k řešení zadaných úkolů vždy velmi svědomitě, při zpracování výsledků vynikal značnou samostatností a pílí, a rovněž tvůrčím způsobem rozvíjel samotně zadání jednotlivých projektů.

Závěrem bych chtěl konstatovat, že disertační práce jednoznačně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci a navrhuji, aby mu byl udělen titul Philosophiae Doctor.

V Praze 12.9.2017

prof. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, DrSc.