

**Oponentský posudek na doktorskou disertační práci Anny Kovalové**  
**"Syntéza oligosacharidů D-hexosaminového typu – potenciálních ligandů aktivačních**  
**receptorů NK buněk"**

K obhajobě předložená disertační práce má standardní uspořádání kapitol a celkový rozsah 123 stran s dodatkem 4 stran s 87 vzorci mono- a oligosacharidů. Z nich 17 stran je věnováno úvodu a současnému stavu problematiky z hlediska biochemického a syntetického 2-amino-2-deoxyoligosacharidů. V úvodu je přesvědčivě vysvětlen jejich význam v imunologii a terapii nádorových a virových onemocnění. Kromě biochemických úvah je uveden velmi stručný, avšak vyčerpávající, přehled nejčastěji používaných metod pro syntézu aminooligosacharidů. Na jeho základě byla cílevědomě vytyčena strategie syntéz zatím jen málo studovaných di-, tri- a tetrahomosacharidů složených výlučně z jednotek 2-amino-2-deoxy-D-glukosy, nebo 2-amino-2-deoxy-D-galaktosy.

Disertační práce Anny Kovalové je výsledkem vytrvalého experimentálního úsilí a imponuje mimořádným počtem (více než 60) nově připravených aminooligosacharidů a jejich derivátů. Jejich příprava pomocí variací různých glykosylačních metod je obecně považována specialisty za experimentálně náročnou, ne vždy snadno reprodukovatelnou, nehledě na velmi obtížnou předpověditelnost správné volby glykosylační metody. Všechny připravené sloučeniny byly charakterizovány elementárními analýzami, adekvátními fyzikálními metodami (NMR, IČ, hmotnostními spektry) na úrovni současné světové vědy. Významnou součástí disertační práce je i uskutečněné biologické testování přinášející inspirující výsledky. Lze tedy konstatovat, že vytyčené cíle práce byly zcela splněny a že získané výsledky jsou velmi významné pro další studia v oblasti syntézy aminooligosacharidů, které jsou a nadále budou perspektivní pro humánní medicínu, např. jako potenciální ligandy zabíječských buněk NK. Část disertační práce byla již publikována v mezinárodních časopisech Collect. Czech Chem. Commun. a Synthesis.

K disertační práci přiložené teze v anglickém jazyce poskytují dostatek informací o disertaci a o publikační činnosti autorky disertace.

*Poznámky a dotazy:*

Drobné a nepodstatné poznámky formálního charakteru byly vyznačeny tužkou v disertační práci. Jejich počet je minimální vzhledem k tomu, že disertace je sepsána velmi pečlivě. Domnívám se, že by bylo vhodnější volit jednodušší názvosloví větvených oligosacharidů podle pravidla 2-Carb-37.3 (viz Názvosloví sacharidů).

Str. 7 a další text: Za vhodnější název považuji označení "glykosidová vazba", a ne glykosidická (srv. etherická). V kap. 2.2.1 na str. 9 by bylo vhodné uvést nejčastěji používaná rozpouštědla při glykosylacích..

Str. 16, kap. 2.2.3.3: Která rozpouštědla jsou řazena mezi polární a nepolární ? Lze považovat THF za polární (viz str. 9)?

Str. 19, obr. 6: Proč nebyl mezi cílové oligosacharidy zařazen tetrasacharid analogický tetrasacharidu 31 na obr. 5?

Str. 20, kap. 4: Schémata VIII - XVIII jsou velmi přehledná a poskytují i bez komentáře v textu téměř všechny potřebné informace. Je škoda, že u jednotlivých reakčních kroků nebo na konci schémat nejsou uvedeny celkové výtěžky.

Str. 21: Byla participace vicinální hydroxylové skupiny v poloze C-3 prokázána, nebo se jen víceméně jako možná předpokládá?

Str. 23: Tvorba vodíkových vazeb, zmíněných na str. 23, by si zasluhovala podrobnější výklad z hlediska jejich vlivu na průběh zmíněných reakcí.

Str.27: Byly činěny pokusy o glykosylaci tzv. "delečních" trisacharidů (pozn. výraz deleční zní v češtině dosti nesrozumitelně a nepěkně). Viz též str. 36, disacharid **70**.

Str. 30, 31 a schéma XIII: Vedlejší produkt **56b** nemohl vzniknout za "standardních" podmínek, ale v přítomnosti benzylalkoholu. Vlnočty v IČ spektru na str. 69 jsou omylem přiřazeny skupinám COOMe a NH.

Str. 36: Malá reaktivita hydroxylové skupiny v poloze C-4 při glykosylacích v *galakto*-hexosách byla pozorována H. Paulsenem. To jistě souvisí s pokusem o přípravu trisacharidu **87** (schéma XVII).

Str. 69: Deacetylace sloučeniny **56** (viz též str. 31) proběhla s poměrně nízkým výtěžkem 64%. Co soudíte o struktuře vedlejších produktů?

Str. 70: Jaké vedlejší produkty vznikly při přípravě tribenzylderivátu **56c**?

V seznamu použité literatury má být v citaci 38 a 106 Fraser-Reid, stejně jako je tomu v citaci 106. V citaci 118 má být správně Beau J.-M.

#### *Závěr:*

Disertační práce Anny Kovalové splňuje všechny požadavky, které jsou na disertační práce kladeny ve smyslu odst. 4 zákona o vysokých školách č. 111/1998 Sb. a v souladu s čl. Studijního a zkušebního řádu PřFUK. Na základě výše uvedených skutečností doporučuji bez výhrad přijmout předloženou disertační práci k obhajobě a k dalšímu řízení o udělení vědecké hodnosti PhD.

V Praze 25. srpna 2006

Prof. RNDr. Miloslav Černý, DrSc.  
Přírodovědecká fakulta UK