

Univerzita Karlova	6451
Přijato: 23.10.2019 v 09:56:21	Odbor
Č.j.: UKFaF/297583/2019	Zprac.
Č.dop.:	
Listů: 4 Příloh: 2	
Druh: písemné	



OPONENTSKÝ POSUDEK HABILITAČNÍ PRÁCE

Autor: Mgr. et Mgr. Rafael Doležal, Ph.D.
Název: POČÍTAČOVÉ METODY NÁVRHU A ANALÝZY VYBRANÝCH
BIOAKTIVNÍCH LÁTEK URČENÝCH PRO LÉČBU
UNIVERZITA KARLOVA, FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Oponent: doc. Ing. Zdeňka Kolská, Ph.D. (ÚMC, PřF UJEP v Ústí nad Labem)

Předložená Habilitační práce dr. Rafaela Doležala řeší aktuální úkoly a cíle v oblasti vývoje léčiv s využitím počítačových technologií (*computer aided drug design*, CADD), zejména pak pro oblast vývoje léčiv proti Alzheimerově nemoci a narkolepsii, výzkumu reaktivátorů cholinesteras inhibovaných bojovými chemickými látkami či organofosfátovými látkami, což jsou velmi aktuální a důležitá témata současného výzkumu. V současné době se tyto neexperimentální (výpočetní a odhadové) techniky snaží doplnit a možná do budoucna i částečně nahradit experimentální metody, které jsou velmi nákladné jak časově, tak, a to zejména, finančně.

Přímo tématu Habilitační práce je věnováno 20 doložených publikací, z nichž některé, jak sám autor uvádí, jsou zatím jen indexované na Web of Science, avšak nemají v současné době impakt faktor. Nicméně, dosavadní publikační aktivita dr. R. Doležala je mnohem vyšší a vykazuje desítky impaktovaných publikací a jejich počet i kvalita naplňují kritéria pro získání titulu doc. Nemohu se vyjádřit k pedagogické aktivitě dr. Doležala, neboť k ní nemám dostatek informací, nicméně musím říci, že habilitační práce dr. Doležala je psána tak dobře, že bych se od takovéhoho učitele velmi ráda nechala (znovu po mnoha letech) učit např. výpočetní a odhadové metody pro určování fyzikálně-chemických či toxikologicky významných vlastností látek.

Předložená práce je psána velmi čistě, srozumitelně, čtivě, jen s minimálním obsahem překlepů, což svědčí o velké pečlivosti autora a je z ní hlavně vidět i cítit autorovo zapálení pro danou oblast výzkumu. Úvod práce je věnován popisu a rozdělení dostupných výpočetních či odhadových metod, velmi dobře popsanych. Jako člověk, který se již nějakou dobu této oblasti výzkumu nevěnuje, oceňuji zejména spoustu nových informací o pokročilých metodách. Velmi oceňuji kritické zhodnocení těchto neexperimentálních postupů, detailní popis výhod a nevýhod, jejich možností i limitů. Jak je známo všem, kdo se těmito neexperimentálními technikami predikcí veličin látek zabývají, všechny tyto metody (modely), jsou silně závislé na

vstupních údajích, na vhodné volbě strukturních deskriptorů, a i tyto důležité složky (ne)úspěšnosti těchto metod jsou zde detailně diskutovány, což velmi oceňuji, protože toto kritické hodnocení a podobný rozbor úskalí výpočetních a odhadových metod nebývá zcela běžné a časté u některých „modelářů a simulantů“.

Po úvodu k výpočetním a odhadovým metodám následuje „smutnější“ čtení o vybraných nemocech (AD, narkolepsie) a o inhibici acetylcholinesteráz, které jsou součástí našeho života a kterým se autor věnuje v oblasti výzkumu a vývoje léčiv. Byť je to čtení smutné, je opět velmi dobře a čtivě sepsané a spíše naopak udivuje autorův přehled a rozhled nejen v oblasti výpočetních a odhadových metod, ale též v oblastech biologie a biochemie.

V další části je pak již detailněji rozebírán podíl na použití CADD metod pro vývoj léčiv pro jednotlivé 3 oblasti (AD, narkolepsie a inhibice ACh), kde jsou podrobně rozebírány kroky výběru látek, jejich fragmentace, vlivy na výběr strukturních fragmentů, opět s kritickým zhodnocením a zdůrazněním limitů jednotlivých kroků či metod. Je evidentní rozhled autora přes všechny oblasti, do kterých tento výzkum zasahuje.

K práci nemám žádné připomínky, spíše uvádím některé poznámky:

Některé věty mají překlepy či jsou malinko česky krkolomné, což vzniklo pravděpodobně v důsledku překladu z angličtiny:

Např.

str. 12: „*jejíž finanční náklady vystupují v průměru dle aktuálních ekonomických studií výše než 1 miliarda amerických dolarů.1*“

str. 12: „*...potenciálních léčiv do klinické praxe se realizuje výzkum vývoj a vývoj léčiv...*“, 2x za sebou slovo „výzkum“

Str. 15: „*SB CADD představují v podstatě počítačovou analogii klasického vysoko-propustného screeningu...*“ (představují).

Str. 19: „*Avšak definice těchto vlastností je zjednodušená...*“ (vlastností)

Str. 22: „*...trajektorie atomů, z kterých...*“, mělo by být „... ze kterých..“ (toto je několikrát v textu)

Str. 27, vztah (1), chybí levá strana vztahu nebo „=“

Str. 39: „*...do aktivního místa AChE, lokalizovanéh kolem...*“, má být lokalizovaného

Str.41: „*nemohla pacientův s AD přinést úlevu ..*“, má být „...pacientům...“

Str. 43: „*S souvislosti se spuštěním...*“, má být „V souvislosti...“

Str. 58: „*...které obsahovaly, jako klíčový strukturní prvek, sulfonamidickou skupinu...*“, chybí 2 čárky.

Str. 65: „...je založena na aplikaci léčiv, které jsou schopné reaktivovat inhibované cholinesterasy...“, má být.. „ která jsou schopná...“

Str. 66: „...které obtížně prostupují z krve od mozku...“

Str. 90, ref. P40: „...*European Journal of Medicinal Chemistry*2018, 146, 38–46.“ chybí mezera mezi Chemistry 2018.

Několikrát v textu je před spojkou „nebo“ čárka.

Str. 72: „...lze v rozumném časové horizontu...“, má být „... časové m..“

Proč je v textu užívána jednotka kcal/mol a nikoli kJ/mol?


Trochu zmatek působí označení metod a podílu autora v některých prezentovaných člancích, kde je mezi podíly autorů uváděno, že dr. Doležal se podílel na HRMS analýze. Tato zkratka však nikde není vysvětlena a navíc je spíše vázána k high resolution MS analýze, tedy experimentálními metodám stanovení (většinou obsahu či složení) látek.

To jsou však rozhodně jen drobnosti, které nijak nesnižují kvalitu předložené práce. Spíše je uvádím proto, aby bylo zřejmé, že jsem práci četla a pro případnou další práci s textem někdy v budoucnu.

Z doložených materiálů lze konstatovat, že předložená habilitační práce Dr. R. Doležala svědčí o nesporném přínosu autora v oblasti vědy a výzkumu, kde významnou měrou přispěl k rozvoji poznání v interdisciplinární, aktuální a důležité oblasti vývoje léčiv s využitím počítačových technologií a doporučuji přijetí jeho práce pro habilitační řízení.

Doporučuji, aby kandidátovi byla udělena vědecko-pedagogická hodnost *docent*.

V Ústí nad Labem, dne 26. 8. 2019


doc. Ing. Zdeňka Kólská, Ph.D.