

## Posudek školitele

Ve své disertaci se Michaela zaměřila na teoretické studium interakce farmaceuticky zajímavých látek s biomolekulami, které jsou spojovány s rozvojem řady onkologických a neurodegenerativních onemocnění.

Při studiu byly použity jak kvantověchemické metody tak i simulace pomocí molekulové dynamiky. Vzhledem k velikosti systémů byly kromě neempirických ab initio metod použity i semiempirické kvantověchemické metody. Předkládaná disertace ukazuje možnosti použití těchto metod na netriviální problematiku.

Stěžejním projektem disertace bylo objasnění strukturních základů interakce známého inhibitoru roskovitinu a jeho 13 analogů s biosterickými centrálními heterocykly s enzymem cyklin-dependentní kinázou 2 (CDK2), který má rozhodující podíl na vzniku zhoubného bujení. Tvar molekul zkoumaných látek je podobný a je komplementární k aktivnímu místu enzymu. Identické substituenty umístěné na centrálních jádrech purinového typu se vzájemně liší v uspořádání uhlíkových a dusíkových atomů. Z naměřených biologických aktivit je zřejmé, že inhibiční efekt látek může být dramaticky rozdílný. Vysvětlení tohoto jevu má přímý vliv na cílený design nových molekul s vylepšenými inhibičními a selektivními vlastnostmi. Vazebná afinita enzymu s inhibitory byla kvantifikována jako vypočtené vazebné skóre a vyhodnocena ve vztahu ke konformaci optimalizovaných struktur. Korelace mezi výpočtem a experimentem prokázala validitu použité výpočetní metodiky. Fragmentace zkoumaných látek, tedy výpočet interakce mezi částí molekuly a enzymem, kvantifikovala příspěvky jednotlivých substituentů k celkové afinitě inhibitoru a ukázala jak se liší v závislosti na uspořádání heterocyklického jádra. Jednoduchý výpočet elektrostatického potenciálu molekul názorně demonstroval stěžejní vliv centrálního farmakoforu na vazebnou afinitu. Tento komplexní a náročný výpočetní projekt ukázal, že efekty heterocyklického jádra a substituentů jsou z velké části nezávislé a jejich příspěvky k celkové vazebné afinitě nejsou aditivní. Výsledky byly úspěšně aplikovány v další práci zaměřené na přípravu účinných pyrazolo[4,3-d]pyrimidinových inhibitorů CDK2 s potenciálním terapeutickým efektem na Non-Hodgkin lymfomy.

Druhé téma práce se zaměřuje na výpočet lipofilních vlastností a solvatační volné energie neuroaktivních látek, které ovlivňují aktivitu *N*-metyl-D-aspartátového receptoru, jehož funkce jsou dávány do souvislosti s neurologickými poruchami jako Parkinsonova nebo Alzheimerova choroba. Výpočetní analýzy prokázaly, že lipofilita má zásadní vliv na interakce studovaných látek s receptorem, nicméně pro jednotlivé skupiny látek není tento vliv identický.

Disertační práce je založena na pěti vybraných projektech, celkem bylo publikováno deset odborných prací k oběma výše zmíněným tématům. Všechny práce vyšly v respektovaných mezinárodních časopisech typu „peer-review“ (Journal of Medicinal Chemistry, Journal of Neuroscience, Journal of Neurochemistry, Frontiers in Pharmacology, ChemPhysChem, Chemistry and Physics of Lipids, a Steroids ) s vysokým IF.

Doktorandka pracovala na svých projektech samostatně, vždy se podílela na interpretaci dat a přípravě publikace a u většiny prací byla jedinou autorkou výpočetní studie.

Školitel závěrem konstatuje, že všechny cíle disertace byly úspěšně splněny.