

Oponentní posudek diplomové práce Bc. Jany Hejdové

## „Inhibice cholinesteráz specifickými inhibitory“

Diplomová práce Bc. Jany Hejdové řešila tematiku testování potenciálních léčiv Alzheimerovy choroby na bázi substituovaných karbamátů. Testování bylo provedeno *in vitro* měřením hodnot inhibičních koncentrací  $IC_{50}$ , jejichž hodnoty jsou obvykle používány k odhadu jejich účinnosti *in vivo*. Dále byly pomocí HPLC a pH-statové metody změřeny hodnoty inhibiční rychlostní konstanty  $k_3$ .

Rozsáhlejší teoretická část je zpracována na současné odborné úrovni, zde diplomantka komplexně popsala prostorovou strukturu acetylcholinesterázy včetně její funkce v lidském organismu. Popis Alzheimerovy choroby a její léčby pomocí inhibice ACHE jsou teoreticky správné. Teorie enzymatické katalýzy a její inhibice jsou rovněž popsány dostatečně a tato část svědčí o schopnosti diplomantky samostatně pracovat s literaturou, vybírat a třídit informace.

Experimentální část je podrobná, je doplněna reakčními schémata a tabulkou strukturálních vzorců studovaných karbamátů. Mám dotaz k jejich původu a čistotě.

V diskusi autorka uvádí, že ověřila shodnost získaných výsledků třemi metodami a potvrdila použitelnost rovnice Michaelis-Mentenové v modifikaci Briggs-Haldane pro neinhibované i inhibované hydrolýzy. Vše doložila grafy a tabulkami naměřených hodnot. Závěrem uvedla, že studované deriváty jsou nadějnými inhibitory cholinesteráz s příznivým průnikem hemato-encefalickou bariérou. Diskuse je ale poměrně krátká, 2 strany, a její forma není diskusní, ale jedná se o číslovaný výčet převážně inhibičních vlastností studovaných látek. Mám dotaz proč methyl-deriváty vykazují nejnižší inhibiční účinnost (str. 74, ad 10.) a proč butyl deriváty vykazují nejvyšší inhibiční účinnost (str. 74 ad 8.). Souvisí to s prostorovou kompatibilitou inhibitoru s aktivním místem enzymu, nebo s něčím jiným? U nitroskupiny je jistě významný  $-I$  efekt, nebo vliv meta substituentu atd.. Co ji ale preferuje jako vhodný inhibiční substituent jsem se nedozvěděl. Zde si měla diplomantka položit více otázek začínajících „proč“ a hledat odpovědi v literatuře. V diskusi použila pouze 2 literární odkazy, přestože prostudovala celkem 65 převážně cizojazyčných literárních zdrojů.

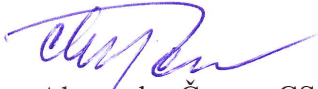
K práci mám tyto připomínky:

- 1) str. 18 a str. 19, v rovnicích (5) (7) (8) (9) je nezvykle použito rozdílné písmo
- 2) str. 19, rovnice (7) je chybná – vysvětlete proč
- 3) str. 59, 2 ř. shora a str. 61, 11 ř. shora chybně uvedeno nepipetováno
- 4) str. 64, 1 ř. shora překlapy v první větě , 2. ř. Mentenové
- 5) str. 65, v kapitole 4.4 1 ř. neinhibovaných – chybí n
- 6) str. 64 – 69 grafy jsou nezřetelné
- 7) K části „Literatura“: citace 1 je kniha, nebo časopis? v citaci 2 není pohledna, ale pohled na, v citacích 4, 8, 9, 53 chybí název časopisu, v citaci 5 je nakladatelství Galén, citace 23 proč jsou velká písmena v názvu časopisu, citace 29 a 42 jsou stejné a neobsahují strany, citace 46 chyba v léčbě, citace 55, 63, 64 chybí ročník nebo strany, nebo obojí. Uvádění ročníku časopisu v kulatých závorkách je nesprávné. Diplomantka často nerespektovala citační normu ISO 690 ČSN 010197, a to celkovou úroveň její diplomové práce snižuje.

**Diplomová práce splnila podmínky zadání a doporučuji ji k obhajobě se známkou**

**velmi dobře**

V Pardubicích 19.05.2011

  
doc. Ing. Alexander Čegan, CSc.