

Název rigorózní práce **Alkaloidy *Nerine bowdenii* (Amaryllidaceae) a jejich biologická aktivita**
Uchazeč **mgr. Lada Krejčová**
Oponent **prof. RNDr. Lubomír Opletal, CSc.**

Posudek oponenta rigorózní práce

Rigorózní práce mgr. L. Krejčové obsahuje 71 stran textu a zahrnuje 32 obrázků (91 separátních chemických struktur alkaloidů), 7 tabulek a 116 citací literatury.

Práce je rozdělena obvyklým způsobem charakteristickým pro sledování biologické aktivity izolovaných látek, v tomto případě alkaloidů z cibulí *Nerine bowdenii* (Amaryllidaceae). Je zaměřena především na inhibiční aktivitu alkaloidů vůči lidským cholinesterasám uplatňujícím se v patogenezi Alzheimerovy choroby a z malé části na cytotoxickou aktivitu vůči dvěma liniím kolorektálního karcinomu.

Úvod podává jasnou vizi, proč jsou studie tohoto typu prováděny s alkaloidy amarylkovitých rostlin, teoretická část je přehledná, rigorozantka cituje recentní literaturu a navíc cituje velmi intenzívně studie výzkumné skupiny ADINACO, která se uvedenými alkaloidy a jejich parciálními deriváty významně zabývá. Vzorce jsou uvedeny bez chyb.

Práce je z hlediska jednotlivých kapitol proporcionální, je psána přehledně, stručným a pochopitelným stylem a obsahuje údaje, které jsou právě potřebné k pochopení řešeného problému. Z tohoto celkového pohledu není nic, co by bylo ještě nutné dodat. Proto se soustředím jen na určité drobné chyby a nepřesnosti, které se v práci vyskytují.

Nebudu se zmiňovat o překlepech, kterých je málo a určitých stylistických neobratnostech, které žádným způsobem nemění význam řečených faktů. Neodpustím si však editorskou poznámku, že tabulátory mají být do textu vnášeny až od druhého odstavce příslušné kapitoly.

- 1) V obsahu vypadla kapitola 4. Experimentální část, ačkoliv je dále rozváděna,
- 2) názvy alkaloidů by neměly mít formu amerikanismů, např. buphanidrin, incartin a další, ale bufanidrin, inkartin atd., styl českého jazyka by měl být zde prioritně uplatněn. V této souvislosti se musím zmínit o pojmu "galantamin". Je zvykem, že v teoretické chemii přírodních látek se v anglosaské literatuře - a já zastávám názor, že i v české - vyskytuje správně výraz "galanthamin", kdežto ve všech ostatních případech, kdy se hovoří o použití této látky jako léčiva je používán INN pojem "galantamin". Potom ovšem dochází ke dvojí gramatice a to je nepřipustné. Většina autorů proto řeší tuto situaci tak, že používá výraz "galantamin", nikoliv dva typy výrazů, tak jak je to uváděno zde,
- 3) podobně se v textu vyskytují některé profánní české výrazy, např. vypreparovány (preparovány), cytosolický (cytosolový), zanalyzovány (analyzovány), oxidativní stres (oxidační), antivirotický (antivirový), otestován (testován), zapříčiněn (způsoben), rakovinný (neoplastický) a jiné,
- 4) v substitucích vzorců je vhodnější psát např. R^1 , nikoliv R_1 , protože někdy může být druhý způsob psaní matoucí,
- 5) soupis látek v tabulkách je vhodné provést podle abecedy, pokud nejsou důvody, které tomu brání,
- 6) na s. 17., 2. odst. by bylo vhodnější uvést na konci věty „*in vitro*“, protože jinak je uvedené tvrzení trochu zavádějící,
- 7) při stanovení cytotoxicity byly použity nejen neoplastické linie buněk, ale i linie buněk zdravých. Osobně bych je pojmenoval skutečně jako "zdravé", protože v nich probíhají normální fyziologické procesy včetně apoptózy na rozdíl od buněk neoplastických. Na některých místech jsou zdravé buňky uváděny jako "normální". V každém případě je vhodné používat pro kontrolní linie buněk jeden jediný výraz,
- 8) odborný text by měl být jednoznačně přesný, a proto bych doporučil používat výraz "alkaloidy amarylkovitých rostlin", nikoliv "amarylkovité alkaloidy", protože ne zcela vzdělaný čtenář může být zmaten. Může zde být evokován názor, že se jedná o přesný strukturní typ, tak jako jsou uváděny např. isochinolinové alkaloidy, anebo jejich bližší podkategorie morfinanový typ alkaloidů; to by byl ovšem omyl, protože sama rigorozantka uvádí, že "amarylkovité alkaloidy mají značnou rozdílnost strukturních typů", což je pravda a tuto pravdu je třeba vhodným způsobem pertraktovat. Určitě bych nebyl v obecném popisu rostlin z čeledi Amaryllidaceae tak přísný v tom smyslu, že to jsou „cibulnaté“ rostliny, volil bych výraz "převážně cibulovité rostliny", protože např. rod *Tulbaghia* má oddenky,

- 9) do experimentální části se dostaly drobné chyby: cyklohexan nemá vzorec C_6H_{12} , zkratka používaná pro diethylamin je Et_2NH , nikoliv Et_2OH ; při eluci adsorbentu z preparativní TLC se tento adsorbent mísí s křemelinou, nikoliv s oxidem hlinitým,
- 10) v případě látek, které jsou určeny pro ovlivnění prvoků rodu *Plasmodium* je vhodné používat výraz „studium antimalarické aktivity“, pokud je použit výraz „látky s antiprotozoální aktivitou“, potom jsou zde zahrnuty i prvoci rodů např. *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Toxoplasma*, což je úplně jiný problém studia a také chemických struktur.

Na závěr konstatuji, že tyto nepřesnosti nijak nesnižují odborný obsah práce, která zcela splňuje požadavky kladené na obsah práce rigorózní, a proto ji doporučuji k obhajobě.

V rámci diskuse prosím o zodpovězení následujících otázek, které jsou zaměřeny na zkušenost rigorozantky:

- 1) jaký je podle Vašeho názoru nejvhodnější model acetyl- a butyrylcholinesterasy, které jsou využitelné při stanovení *in vitro* k získání optimálních hodnot IC_{50} ?
- 2) V práci uvádíte, že nejvíce je porušena presynaptická část cholinergního neuronu zodpovědná za syntézu acetylcholinu; syntéza tohoto neurotransmiteru je založena na aktivitě cholinacetyltransferasy. Existují v současnosti potenciální léčiva, která jsou perspektivní pro posílení syntézy acetylcholinu?
- 3) Setkala jste se někdy s faktem, že alkaloidy mesembrin a skeletin by se vyskytovaly také u dvouděložných rostlin?

V Hradci Králové dne 11. prosince 2020

Podpis oponenta rigorózní práce