

Posudek oponenta bakalářské práce

Jméno a příjmení uchazečky: *Katarína Markušová*

Název práce: *Syntéza 7-aryl-7-deazapurinových derivátů jako potenciálních inhibitorů MARK4*

A. Bodové hodnocení jednotlivých aspektů práce (označte právě jednu z možností)

1. Rozsah DP a její členění	
X	A - přiměřené, odpovídají charakteru DP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické nebo rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	N - nedostatečné

2. Odborná správnost	
X	A - výborná, bez závažnějších připomínek
	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
	C - uspokojivá, s četnějšími drobnými závadami
	N - nevyhovující, s hrubými chybami

3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů	
X	A - bez připomínek, všechny převzaté údaje s citací zdroje, celkový počet citací odpovídá charakteru práce
	B - uspokojivé, s občasnými neobratnostmi zejm. v umístění odkazů, nebo s celkově nižším počtem citací
	C - s vážnějšími závadami, např. převažují "nestandardní" odkazy na učebnice, přednášky, webové stránky, nebo se ojediněle vyskytuje opominutí odkazu na zdroj převzatých dat
	N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)

4. Jazyk práce	
X	A - výborný, práce je napsána čtivě a srozumitelně, bez závažnějších gramatických n. pravopisných chyb
	B - velmi dobrý, ojedinělé stylistické neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby
	C - uspokojivý, četnější slohové neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby, ojediněle se vyskytují obtížně srozumitelné n. nejednoznačné formulace
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

5. Formální a grafická úroveň práce	
X	A - výborná, bez překlepů a chyb ve formátování
	B - velmi dobrá, ojedinělé chyby formátu citací, překlepy, chybějící zkratky apod.
	C - uspokojivá, s ojedinělými většími (např. vynechání stránky) nebo četnějšími drobnými chybami
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5.

Předložená bakalářská práce popisuje přípravu sloučenin, potenciálních inhibitorů lidské MARK4kinázy jako enzymu souvisejícího s léčbou případně prevencí Alzheimerovy choroby. Z tohoto hlediska je zvolené téma nanejvýš atraktivní, neboť výše uvedená choroba představuje v současném světě významný problém související především se zvyšováním doby dožití v populaci.

Cílem práce byla syntéza série 7-aryl-7-azapurinových derivátů z výchozího 6-chlor-7-deazapurinu pětikrokovou syntézou (jodace, chránění, nukleofilní aromatická substituce, Suzukiho cross-couplingová reakce a závěrečné odchránění). Cíl práce byl směřován do šesti vytipovaných derivátů. Komplikace se ukázaly při Suzukiho reakci, kdy kromě žádaného produktu se vyskytoval produkt eliminace jodu z výchozí molekuly, který za určitých podmínek byl jedinou sloučeninou identifikovanou jako produkt reakce. Z tohoto důvodu byla provedena optimalizace uvedené reakce. Nakonec bylo z cílových 6 sloučenin získáno 5 požadovaných látek, u poslední se nepodařilo překonat potíže s eliminací jodu z výchozí molekuly. Finálně byly úspěšně získané látky testovány jako inhibitory MARK4 enzymu a testování aktivity vůči vybraným buněčným liniím leukemických a nádorových buněk probíhá.

Práce je sepsána v klasickém členění, v anglickém jazyce, bez zřejmých závad či formálních nedostatků. Ocenit bych chtěl především autorčinu snahu ve vlastní syntetické práci včetně optimalizační procedury a rovněž i přehlednou a čtivou prezentaci. Některé kapitoly možná vyznívají poněkud učebnicově, v bakalářské práci to ovšem není na závadu, spíše to demonstruje autorčin záměr postihnout celou šíři problematiky, od strategického záměru, přes návrh a provedení syntetických kroků až k závěrečnému testování.

Výsledky jsou diskutovány přiměřeným způsobem a nastiňují další možnosti rozvinutí v práci deklarovaného principu a přístupu. Bakalářská práce je doplněna úctyhodným počtem literárních odkazů což reflektuje právě autorčin zájem a orientaci v problematice.

Lze jednoznačně konstatovat, že kandidátka odvedla v rámci řešení bakalářského projektu velmi dobrou práci jak z hlediska teoretického, tak i praktického. Práce je sepsána přehledně, se zřejmým pochopením podstaty řešené problematiky. Je tedy zřejmé, že předložená práce splňuje požadavky kladené na tento typ prací a jednoznačně ji doporučuji jako podklad pro udělení titulu Bc.

B. Obhajoba

Dotazy k obhajobě

1. Jakým způsobem bylo vytipováno 6 cílových látek jako možných inhibitorů MARK4 kinázy?
2. Při optimalizaci Suzukiho cross-couplingové reakce jste provedla srovnání reakce při záměně poměru rozpouštědel - vody a acetonitrilu. Jsou rozdílné výsledky při různých poměrech jenom otázkou rozpustnosti, nebo předpokládáte i nějakou změnu v průběhu vlastní reakce?
3. Jak byly stanoveny (resp. vypočteny) HPLC čistoty uvedené v tabulce na str. 44?
4. Na str. 33 uvádíte IC_{50} připravených sloučenin s tím, že získaná látka 6d je lepší než dosud testované inhibitory. Jaká hodnota IC_{50} by byla podle Vás ideální pro případné praktické využití? Byla při biologickém testování stanovena směrodatná odchylka získaných hodnot?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **není** podmínkou přijetí práce

C. Celkový návrh

Práci doporučuji k přijetí k dalšímu řízení: **ANO**

Navrhovaná celková klasifikace: **výborně**

Datum vypracování posudku: 1.6.2021

Doc. Ing. Stanislav Smrček, CSc.