

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Adam Majcher**

Vedoucí práce: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

Konzultant/ka práce: PharmDr. Andrej Kováčik, Ph.D.

Oponent/ka: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Název práce:

Syntéza a hodnotenie ľudských 6-hydroxyceramidov

Rozsah práce: počet stran: 78, počet obrázků: 25 čísl., počet tabulek: 3, počet citací: 79

Hodnocení práce:

- Odborná úroveň a zpracování teoretické části: výborná
- Náročnost použitých metod: výborná
- Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): výborné
- Kvalita získaných experimentálních dat: výborná
- Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): výborné
- Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: výborné
- Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: výborná
- Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: výborná
- Splnění cílů práce: výborné
- Množství a aktuálnost literárních odkazů: výborné
- Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): velmi dobrá
- Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): výborná

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Adam Majcher se v práci Syntéza a hodnotenie ľudských 6-hydroxyceramidov zabývá jejich syntézou včetně optimalizace a také hodnocením biofyzikálních vlastností modelů membrán, pro které využil právě tyto jím připravené deriváty. Vzhledem k biologickému významu ceramidů a řadě nezodpovězených otázek jde o téma zajímavé a přínosné.

Práce byla vypracována pod vedením dr. Opálky na KOBCH, konzultantem byl dr. Kováčik. Členění odpovídá původnímu článku: úvod zahrnující abstrakty a cíle práce, teoretická část týkající se kůže, její stavby a složení se zaměřením na stratum corneum a ceramidy se zvláštním zřetelem k derivátům hydroxysfingosinu, dále výsledky a diskuse, nejprve chemické části, která tvoří jádro a hlavní přínos práce, poté hodnocení připravených lipidových membrán. Následuje podrobná experimentální část (chemie, membrány), závěr, seznam zkratk a reference. Literatura je adekvátní a aktuální.

Obecně lze konstatovat, že text je fundovaný, velice výstižný až hutný, ale přitom dobře srozumitelný. Je znát, že autor získal v oblasti tématu práce značnou erudici.

V práci se vyskytují formální a typografické chyby (předložky na konci řádků, absence mezer, poměrně volné nakládání s kursivou, tučným písmem, velkými písmeny aj.), občasné překlepy typu Vater-Pacinnioho, chyby v transkripci, opakované definice zkratek, častěji pak chyby v interpunkci. Na některé obrázky chybí odkazy v textu, některá schémata nemají vhodné měřítko (např. schéma 4 v kontextu stereochemie OH skupiny). Připomínky lze mít i k číslování stránek a kapitol, nepovažuji je však v kontextu celé práce za podstatné.

Dotazy a připomínky:

- názvosloví je používáno v zásadě správně, pouze u cukrů a aminokyselin se stereodeskriptory D- a L- nepíšou kursivou, používají se pro ně kapitálky; u esterů se mísí český, slovenský a anglický způsob oddělování alkoholového zbytku a acylové části, ale i jinde se občas vyskytují názvoslovné anglikanismy,
- str. 11 - chybná jednotka u plochy,
- str. 19 - zastoupení kapalně-krystalické fáze určitě není jediným faktorem elasticity kůže,
- str. 23 - chybný počet uhlíků u palmitoyl-CoA,
- v reakčních schématech v části výsledky a diskuse bych uvítal uvádění i rozpouštědel a reakčních časů,
- str. 32, schéma 4 - produkt 10 je uveden chybně s ohledem na chiralitu (vstupní kyselina byla racemická), naopak ve schématu 12 je toto již správně,
- str. 39 - EDC neslouží ke zvýšení selektivity tvorby amidu místo esteru, ale jde o samotné coupling činidlo; jaký význam má v této reakci použití bezvodého rozpouštědla?
- str. 41 - popis a princip metody (ATR-FTIR) by spíše náležel do teoretické či (v práci nezahrnuté) metodické části,
- str. 42 - uváděné vlnočty pro CD2 jsou v obrázku a textu rozdílné,
- str. 45, obr. 25 - je odněkud převzatý, nebo je originálním dílem autora práce?
- u dodavatelů chemikálií a výrobců přístrojů je zvykem uvádět i jejich sídlo (místo, stát), proč nebyla u pevné látky 2 stanovena teplota tání?
- str. 51 - nesprávně uvedený počet ekvivalentů u imidazolu (i jinde v popisech příprav),
- str. 55 - opravdu byl TBAF přidáván v roztoku v hexanu?
- str. 59 - ad příprava H: jak byla směs extrahovaná postupně chloroformem a nasyceným roztokem NaCl? Jak byla olejovitá látka 6 resuspendována ve vodě?

Mimo výše uvedeného pak k obhajobě vznáším následující dotazy:

- 1) Jaké je fyziologické zastoupení (%) 6-hydroxysfingosinu a jeho derivátů v lidské epidermis? Jsou známy endogenní a exogenní faktory, které modulují toto zastoupení?
- 2) Uvádíte (str. 26), že ceramidy jsou cytotoxické, a proto se vyskytují glukosylované (lépe glykosylované?) či jako sfingomyeliny. Prosím, shrňte toxicitu ceramidů pro buňky pokožky.
- 3) Na str. 33 a 48 uvádíte výtěžek alkoholu 1 a vedlejšího, odchráněného produktu 2 s tím, že reakce má takřka kvantitativní průběh. Mohl byste, prosím, specifikovat, jakým způsobem jste určil výtěžek produktu 2?

I přes uvedené nezávažné připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Adama Majchera vysoce pozitivně. Reportuje koncizní část výzkumu, přináší nové poznatky (a zároveň vytváří prostor pro další výzkum) a prezentuje je adekvátní a srozumitelnou formou. Kvituji také multidisciplinární pohled na věc a zahrnutí i IR experimentů. Diplomová práce je vysoce kvalitní a není sebemenších pochyb, že odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce, a proto ji rád doporučuji k obhajobě.

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 27. 8. 2020

.....
podpis oponentky / oponenta

