

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Karolína Fontánová**

Vedoucí práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Konzultant/ka: -

Oponent/ka: doc. Jan Zitko, Ph.D.

Název práce: **Syntéza derivátů thiazolidin-2,4-dionu jako potenciálních léčiv III**

Rozsah práce: 94 stran, 48 (včetně struktur a reakčních schémat) obrázků, 14 tabulek, 108 citací

**Hodnocení práce:**

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Předložená diplomová práce se zabývá syntézou a biologickým hodnocením 5-(hetero)arylmethylidenthiazolidin-2,4-dionů jako potenciálních antimikrobních látek. Úvodní rešerše na téma antimikrobních derivátů thiazolidindionu (TZD) (či izosterního rhodaninu) je podrobná a rozsáhlá - snad až příliš, kdy v rámci rešerše je pokryto více než 90 zdrojů. Rešerše místy přechází do nepříliš záživného izolovaného rekapitulování jednotlivých publikací bez hledání hlubších souvislostí mezi nimi. Osnova rešeršní části není jednotná. Část o antimykobakteriálních sloučeninách začíná obecným úvodem o tuberkulóze a poté přechází ke konkrétním strukturám a publikacím, kdežto v antibakteriální části takovýto obecný úvod chybí a k definici významu některých pojmů (např. MRSA) se dostáváme až ad hoc, kdy je termín použit v komentované publikaci. V rámci experimentální práce bylo nejprve provedeno dokování vybraných derivátů TZD a posléze syntéza 10 finálních sloučenin. V práci je třeba upřesnit roli dokování v celkovém konceptu studie (viz otázky). Připravené deriváty byly standardně charakterizovány a předány k biologickému hodnocení. Diskuse výsledků je standardní. Cíl práce byl splněn.

Systém kontroly podobnosti Theses.cz zjistil kumulativní podobnost 24 %. kdy nejpodobnějším dokumentem (14 %) byla diplomová práce ze stejného pracoviště. Po podrobném prozkoumání protokolu však konstatuji, že shodné pasáže se nachází převážně v povinných formulacích a v popisu sdílených experimentálních metodik, kde jsou shody přípustné a očekávané. V kontrole systémem Turnitin byla maximální shoda u jednotlivého dokumentu na hranici 5 %, u většiny dokumentů pak <1 %.

Dotazy a připomínky:

Dotazy:

### 1. Role dokování

Vysvětlíte, jaká byla role dokování ve vaší práci. Jaký byl klíč výběru látek k syntéze? Proč nebyly vybrány ty s nejlepšími výsledky z dockingu?

Str. 41, druhý odstavec – uvádíte, že pro dokování jste použila knihovnu z DP Vávrové 2021. Tato knihovna však obsahuje 317 sloučenin, vy jste dokovala významně méně. Chybí tedy popis výběru, doplňte a případně zdůvodněte.

Na první pohled působí překvapivě, že sloučeniny v Tabulce 6, které jsou seřazeny dle názvů/kódů, jsou zároveň seřazeny dle rostoucího skóre. Působí to dojmem, že jste výsledky dockingu znala před přidělením kódů sloučeninám. Vysvětlíte váš postup.

### 2. Metodika dokování

Shrňte prosím, jakým způsobem jste zacházela s molekulami vody při přípravě proteinu a při dokování. Dle popisu na str. 41 nahoře a obrázku 29 se zdá, že jste pro dokování ponechala celkem 12 molekul vody. Obvyklou praxí je, že se při dokování ponechávají žádné nebo nižší jednotky molekul vody (např. 1–3) a to pouze ty, které zprostředkovávají důležitou interakci mezi ligandem a receptorem. Hovoří se také o tzv. krystalografické vodě, tj. o molekulách, které jsou dostatečně stabilizovány (vyskytují se opakovaně v rozdílných strukturách téhož proteinu). Prvotním vodítkem pro odlišení důležité molekuly vody je to, že má minimálně tři interakce (vodíkové vazby na ligand, receptor či kofaktor - vazby na ostatní molekuly rozpouštědla se nepočítají). Zkuste prosím určit, kolik molekul vody z vámi ponechaných by splnilo toto pravidlo tří interakcí. Diskutujte, proč je ponechání vysokého počtu molekul vody ve vazebném místě ošidné, tj. jakým způsobem může nepřírozně ovlivnit „navazování ligandů“. tj. hledání energeticky výhodné pózy ligandu v receptoru.

Pro úplnost – jak jste při přípravě proteinu naložila s anorganickými ionty (chloridové, síranové, azidový)?

Obsahuje tabulka 6 již protomery použité pro dokování? Pyridinové deriváty jsou v tabulce neionizované, ale na obr. 35 je dusík pyridinu protonizovaný.

### 3. Fyz.-chem. vlastnosti a biologická aktivita

V diskusi antibakteriální aktivity na str. 74 uvádíte, že aktivita sloučeniny Tdd (R = 4-OH, 3-NO<sub>2</sub>) může být způsobena přítomností nitroskupiny, která „obecně zvyšuje cytotoxicitu“. Rozvedte toto své tvrzení o toxicitě nitroskupiny (mechanismus toxicity vs fakt, že mnoho používaných léčiv nitroskupinu obsahuje). Jaký bude mít nitroskupina vliv na fenolickou skupinu?

Z tabulek 7, 9 a 11 (výsledky biologického testování) vyplývá, že pyridinový derivát Tv měl nejnižší rozpustnost ve vodě (testovacích médiích). Jeho hodnota vypočtených logP a c logP však byla druhá nejnižší (po furanovém derivátu). Máte pro toto nějaké vysvětlení a případně vysvětlení rozdílů v rozpustnosti polohových izomerů (Tt vs. Tu vs. Tv).

Připomínky:

- V abstraktu je uveden literární zdroj odkazem na seznam použité literatury. To je chybný přístup, abstrakt by měl být schopný stát sám o sobě.
- Vzhledem k tomu, že pro označení syntetizovaných sloučenin používáte písmenné kódy, mohly být v rešeršní části popisované struktury označené arabskými číslicemi (namísto hůře čitelných římských).
- Na schématu (obr. 36) chybí u druhého reaktantu aldehydická skupina
- Skóre pro pyridinový derivát Tt uvedené v textu na str. 47 se liší od hodnoty uvedené v tabulce 6. Opravte/vysvětlete.
- Z hlediska reprodukovatelnosti postupu je vhodné uvést přesná čísla molekul vody, které v systému ponecháváte.

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

30. května 2022

podpis oponenta/ky