

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakognozie a farmaceutické botaniky

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Matěj Wisura**

Vedoucí práce: prof. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D.

Konzultant/ka: Mgr. Filip Pidaný

Oponent/ka: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Název práce: **Amaryllidaceae alkaloidy jako inspirace pro přípravu selektivních inhibitorů butyrylcholinesterasy I**

Rozsah práce: 59 stran, 18 obrázků, 4 tabulek, 81 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|---------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| 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: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| 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:

Student Matěj Wisura se ve své diplomové práci věnoval syntéze látek inspirovaných přírodní strukturou protoalkaloidu belladinu (N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-(4-methoxyfenyl)-N-methylethanamin) ze skupiny alkaloidů čeledi Amaryllidaceae. V teoretické části popsal strukturní typy alkaloidů z čeledi Amaryllidaceae včetně biosyntetických drah a dále se zaměřil na shrnutí inhibiční aktivity jednotlivých zástupců vůči cholinesterasám. Design nových sloučenin vycházel z předchozí práce katedry (Al-Mamun, 2021). Matěj Wisura připravil celkem 21 sloučenin, které se lišily charakterem aminu (sekundární/terciární), substitucí na aromatických kruzích a typem alkyly navázaným na terciární dusík. Všechny sloučeniny včetně meziproductů byly zhodnoceny na inhibici lidské acetylcholinesterasy a butyrylcholinesterasy (hBuChE) a tři neaktivnější látky také na cytotoxicitu s využitím dvou nádorových linií. Dále byla předpovězena prostupnost hematoencefalickou bariérou pomocí BBB-skóre a metodou molekulového dokování vyhodnocena také póza neaktivnější sloučeniny v aktivním místě hBuChE.

Text práce splňuje všechny náležitosti. Dosažené výsledky jsou diskutovány ve spojené kapitole Diskuze a závěr. Na základě molekulového dokování byla navržena strukturní

obměna pro další syntézu. Oceňuji velké množství syntetické práce, popis racionálního designu sloučenin a minimalistický způsob psaní.

Dotazy a připomínky:

1. V teoretické části (str. 11) není uveden enzym katalyzující biosyntetickou reakci tyraminu s protokatechovým aldehydem na norbeladin, na obr. 1 je uveden jen jako syntasa. Jaký je přesný název?
2. Na str. 13 není jasné připojení hydroxyskupiny na skelet alkaloidu hemanthaminového typu. Prosím o objasnění. Haemanthaminový a krininový typ (obr. 2, str. 13) jsou si strukturně nejbližší. Jaký je jejich vztah z chemického hlediska, pomineme-li substituci hydroxy- a methoxyskupinou?
3. Vysvětlíte větu o galanthindolových alkaloidech ze str. 14: "Zajímavostí u tohoto strukturního typu je, že v závislosti na počtu substituentů je ovlivněna rotace na vazbě mezi dvěma aromatickými kruhy, přičemž většina tetra-O-substituovaných alkaloidů kvůli tomu netvoří racemáty při pokojové teplotě."
4. U léčiv existují pravidla pro tvorbu INN názvů. Jakým způsobem vznikají názvy nově popsaných sloučenin izolovaných z rostlin na katedře KFGFB popsané v cit. 9, 46 a 47?
5. Jaký je strukturní rozdíl mezi alkaloidy plikaminového a sekoplikaminového typu (str. 14)?
6. Na str. 19 uvádíte, že cholinesterasy se vyskytují v centr. i perif. nervovém systému. Prosím uveďte další lokalizace v lidském těle.
7. Jsou známy interakce galanthaminu s BuChE? V komentáři k dokovací studii popisujete typy interakcí neaktivnější sloučeniny s hBuChE. Které z nich budou hrát z energetického hlediska významnější roli pro vytvoření komplexu?
8. Jak byl počítán index selektivity na str. 27 pro látku 2?
9. Na str. 32 na obr. 12 je v reakci c) uveden jako výchozí látka 3-methylfenylethylamin, což není správně. Uveďte správnou výchozí látku.
10. Při přípravě látek v podkapitole 5.2 (str. 36), 5.3 (str. 38) a 5.4 (str. 39) se pracovalo pod ochrannou atmosférou argonu. Byla provedena ještě nějaká další opatření pro omezení vlhkosti v reakci kromě použití suchého acetonitrilu pro ethylace a propylace?

Další připomínky:

U sloučenin zmíněných na str. 14 by bylo vhodné dát již k prvnímu odstavci odkaz na obr. 3 na str. 15, aby bylo čtenáři jasno, že struktury jsou někde zobrazené. Podobně by to bylo vhodné k látkám zmíněným na str. 21 odkaz na obr. 8 a tab. 2 na str. 25–26. Pro představu o sloučeninách zmíněných na str. 14 by bylo vhodné očíslovat polohy v molekule, které jsou změněny, aby bylo snadnější představit si vztah např. hostasin (zobrazen), 8-demethoxyhostasin, 10-O-methylhostasin ad. Naopak některé struktury z obr. 8 na str. 25 již byly v práci zobrazeny, takže by stačilo dát odkaz na obr. 4, 5 apod.

V chemických názvech mnohonásobně substituovaných sloučenin by měly být používány hranaté a složené závorky, nikoli pouze kulaté.

Citace by měly být vkládány do textu jednotným způsobem, buď před interpunkcí nebo za ni. U většiny citací je uvedeno ISSN, i když to není zahrnuto do doporučení katedry pro citování. U některých citací chybí údaj ISSN, např. 1, 5 a u cit. 12 chybí ISBN, takže bych doporučila alespoň jednotnou formu. Pro dohledání článku je nejpříhodnější uvádět DOI, jak je to již obvyklé ve vědeckých člancích.

Obr. 4 na str. 16 by bylo vhodné dát až za konec textu odstavce v podkapitole.

Dovolila bych si poznámku k transliteraci z angličtiny do češtiny, která je založena na vyslovovaných hláskách, takže protilátka cílicí na amyloidní plaky by měla být pojmenována

adukanumab, nikoli aducanumab (str. 20). Podobně by se v češtině asi nepsalo obliquin (str. 14, sanguinin (str. 21).

V práci se vyskytuje minimum překlepů (str. 19 neuritogenezi) a chybného formátování (str. 25 chybí horní indexy u R1, R2 atd.). Při psaní číselných hodnot a procent by se měla psát mezera jako u jiných jednotek (str. 20). U procentuelních výtěžků reakcí se zaokrouhluje na jednotky. V zápisech NMR spekter v češtině by se měla používat desetinná čárka.

Co se týká kontroly na plagiátorství, program Theses vygeneroval 33% shodu s 25 dokumenty (maximální jednotlivá 6 %) a program Turnitin odhalil 23% shodu se 71 dokumenty (maximálně jednotlivá 2 %). Nebyla nalezena žádná významná shoda s jinými texty.

Práce splňuje všechny požadavky kladené na diplomové práce.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

27. května 2022

podpis oponenta/ky