

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra farmaceutické chemie a kontrola léčiv

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Oponent/ka: **PharmDr. Jan Marek, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2015

Autor/ka práce: Jakub Kratochvíl

Název práce:

**Molekulárně modelovací studie potencionálních inhibitorů acetylcholinesterázy**

---

Rozsah práce: počet stran: 60, počet grafů: 0, počet obrázků: 49,

počet tabulek: 2, počet citací: 53, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: velmi dobrá
- c) Zpracování teoretické části: velmi dobré
- d) Popis metod: velmi dobrý
- e) Prezentace výsledků: velmi dobrá
- f) Diskuse, závěry: velmi dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: dobrý

Případné poznámky k hodnocení: DP práce se zabývá problematikou dockingu vybraných ligandů-léčiv do struktury nejznámějších cholinesteráz (AChE, BuChE). V teoretické části je přehledně zpracována problematika týkající se obou použitých enzymů jakožto receptorů a podrobný popis jejich aktivního místa.

V experimentální části bylo následně vybráno 14 látek (donepezil, huperzin A, galanthamin, takrin, celecoxib, ethoprazin, kofein, theobromin, theofillin, epigalokatechin galát, 8-O-demethylmaritidin, undulatin, 6-ethoxydihydrochelerytrin, chelidonin), které byly podrobeny molekulovému dockingu. Výsledky nejlepších pozic a energií byly prezentovány popisnou i obrázkovou formou pomocí vizualizačních programů. Závěrem byla popsána korelace mezi výsledky dockingu a in vitro testy získaných z literatury. K DP práci mám několik připomínek a dotazů:

V části mezimolekulové interakce bych čekal podrobnější rozpracování (např. definice vzniku vodíkových vazeb, vznik a typy  $\pi$  interakcí), neboť na těchto principech je založena problematika dockingu a v experimentální části se s nimi pak následně setkáváme. V úvodu a cílu práce uvádíte formulaci: "pomocí dockingu ověřit schopnost inhibovat enzym" - v případě dockingu se jedná o predikce, nelze takto formulovat (lepší napsat najít korelaci mezi známými in-vitro výsledky a dockingem). V části acetylcholinesterasa píšete, že struktura je intezivně zkoumána od 90. let 19. století (předpokládám má být 20. století). Na straně 33 pod tabulkou uvádíte, že nejvyšší hodnotu vazebné energie měla látka 10, dle tabulky to ale tak nevypadá. Na stejné straně věta nahoře, že xantinové deriváty vykazovaly nejnižší afinitu (dle tabulky hodnot afinity mají ale největší číslo) - vysvětlení - jaký je zde rozdíl mezi afinitou a vazebnou energií? V prezentaci výsledků u popisu interakcí někde

uvádíte vzdálenosti a někde ne. Z 2D diagramů jsem nepochopil jakou roli tam hrají dvě různé barvy u AMK, některé jsou znázorněny fialově a některé zeleně. Do závěru či výsledků by se hodila rovněž tabulka inhibičních aktivit stanovených in-vitro pro přehlednější porovnání s výsledky dockingu. V závěru se rovněž nově vyskazuje zkratka, která není na začátku v seznamu (RMSD).

Dotazy a připomínky: 1) Z jakého důvodu byly před dockingem odstraněny molekuly vody z receptoru? Nesnižuje to následnou vypovídající hodnotu?

2) Na str. 47 píšete, že probíhá stabilizace komplexu interakcí vodíkovou vazbou mezi methylovou skupinou v poloze 1 a hlavním řetězcem serinu 122. Mohl byste ukázat jakým způsobem a které vodíky se toho účastní?

3) Na základě čeho jste vybírali testované struktury?

4) V jakém programu byly tvořeny chemické vzorce a v jakém formátu byly následně ukládány a použity do DP? V jakém formátu byly ukládány obrázky do DP?

5) V části příprava makromolekul píšete o použití programu Chimera a Amber force field, byly použity na úpravu ligandu i receptoru?

6) Kolikrát byl docking ligandů proveden? Vyšly vždy stejné hodnoty energií a pozice?

7) Jakým způsobem byla zjištěna původní pozice ligandu?

**Celkové hodnocení: velmi dobře, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové dne 27.5. 2015

.....  
podpis oponentky / oponenta