

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra Biologických a lékařských věd

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Michaela Hympánová**

Vedoucí/školitel/ka práce: RNDr. Klára Konečná, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce: prof. Dr. Michael Gütschow

Oponent/ka práce: PharmDr. Ondřej Jandourek, Ph.D.

Název práce:

**Enzyme kinetic evaluation of several potential inhibitors of certain human
cysteine and serine proteases**

Rozsah práce: počet stran: 62, počet obrázků: 20, počet tabulek: 9, počet citací: 44

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Diplomová práce byla zpracována na zahraničním pracovišti v rámci programu Erasmus. Svým zpracováním naprosto splňuje požadavky na tento typ kvalifikačních prací. Je sepsána srozumitelně a obsahuje všechny potřebné části. V rámci teoretické části bych doporučil rozšíření, např. v kapitolách týkajících se spojení uvedených enzymů s patogenezí různých onemocnění. Kromě zmíněné osteoporózy by bylo zajímavé uvést také spojení s rakovinou či kardiovaskulárními onemocněními, která jsou dnes velice častá (jak bylo naznačeno v úvodu). Práce obsahuje menší množství překlepů či drobných gramatických chyb, které však neubírají na kvalitě, zvláště s ohledem na jazyk práce (např. str. 6 - for proteases/of proteases; an navíc, str. 8, 9 - české varianty chemických názvů, str. 15 - 1. věta kap. 6.1.1 by mohla začínat 11 human ..., Cys and His form, str. 17 - haemostasis, str. 23 - stock solutions were, str. 32 - THE same equation, str. 39 - included IN, TO 70 %, adsorption TO). Doporučil bych také používat pevné mezery či spojovníky, aby nedocházelo k oddělení čísel či písmen kde to není vhodné. Popisky obrázků bych výrazněji oddělil od ostatního textu.

Dotazy a připomínky: Při zpracování by mělo být použito prohlášení, které je k dispozici na stránkách fakulty, a je fakultou doporučeno, resp. požadováno.

Str. 7 - nahradil bych slovo inhibitors slovem compounds (věta už slovo inhibitory obsahuje) a jsou použity různé časy (doporučoval bych sjednotit)

Str. 11 - jak jinak lze ještě popsat zkratku IC50, u zkr. MES by mělo být N kurzivou

Str. 12 - slovo analyses bych nahradil slovem assays; low molecular - používat jednotně (s nebo bez pomlčky)

Str. 14 - constitute -> represent; hypertenze je součástí kardiovaskulárních onemocnění

Str. 15, 16 - via psát kurzivou, obrázky by měly být co nejbližší textu (odstavci), kde se zmiňují, cardiac->heart, et al. bez tečky za et a kurzivou

Str. 17 - jak je HT spojen s antikoagulací a fibrinolýzou?

Str. 18 - v tabulce 1 - INN názvy se píšou s malým písmenem; různé časy v 1 větě

Str. 19 - je zde nějaká podobnost mezi uvedenými sloučeninami? Vyvíjela je 1 společnost nebo různé společnosti?

Str. 20 - ve 3. odstavci některé věty nedávají smysl (např. 1. a 3.), first->firstly

Str. 22 - u výrobce by se mělo uvádět i město, plate->plates, GmbH není firma (něco jako s.r.o. u nás), malé číslovky je lepší psát slovem, proč u 10 koncentrací bylo měřeno pouze jednou, když u ostatních měření bylo použito duplikátů? Zároveň bych uvítal v této části seznam testovaných sloučenin s číselným označením (když už je na ně v textu odkazováno).

Str. 24 - v tabulce 2 je výsledný objem u každého pokusu jiný - proč?

Str. 27 - proč byla zvolena jiná teplota u fluorimetrických stanovení?

Str. 29 - v kapitole 7.3.7 - záměna well a cuvette

Str. 30 - odkazujete na obrázek, který je až o několik stránek dál (několikrát)

Str. 31 - v grafu bych třeba uvítal uvedení vlnové délky, při které byla absorbance měřena (v popisku osy y) -> všechny grafy tohoto typu

Str. 33 - inactivators -> inhibitors; co znamená zkratka abs u popisu koncentrací?

Str. 39 - double measurements? asi máte na mysli duplicates?

Str. 40 - nemůže docházet např. k nějakým přesmykům vzhledem ke struktuře látek? Je zde nějaký důvod, proč sloučenina 3182 neprojevila aktivitu i přes strukturní podobnost?

Str. 42 - proč je hodnota inhibice u sloučeniny brána jako nedostatečná?

Str. 43 - jsou zde zobrazeny úplně stejné obrázky jako obr. 9 a 10

Str. 45 - při koncentracích >3 uM byla aktivita nulová?

Str. 46 - látka 3178 už není tedy pyrazin

Str. 48 - v metodách uvádíte, že byly použity koncentrace 1 a 5 uM, zde je 5, 10 a 20 uM

Str. 49 - 8.4 CarbamateS; opět zvolena koncentrace 20 uM (jiná než v popisu metod)

Str. 53 - sloučeniny FK-1H a JS 354 nejsou peptoidy

Str. 55 - je nějaký důvod proč sloučenina 3167 funguje jako inhibitor kat B a 3110 jako inhibitor kat K?

Na základě čeho byly sloučeniny syntetizovány? Např. inhibitory kat B? Proč byla očekávána aktivita u tohoto enzymu? Byly využity metody počítačového modelování (tzv. molecular docking)? Sloučeniny byly rozděleny do skupin dle chemické struktury, ale většina by se dala označit za karbamáty. Je tato skupina pro tento typ inhibitorů nezbytná? A existuje nějaký důvod proč každá fungovala na jiný typ enzymu?

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

V Hradci králové dne 24. května 2018

.....
podpis oponentky / oponenta