

# Posudek práce

předložené na Matematicko-fyzikální fakultě  
Univerzity Karlovy

- posudek vedoucího       posudek oponenta  
 bakalářské práce       diplomové práce

Autor/ka: **Monika Spasovová**  
Název práce: Vibrační spektroskopie farmakologicky významných molekul:  
Studium L-DOPA a jeho deuterovaných derivátů  
Studijní program a obor: Biofyzika a chemická fyzika  
Rok odevzdání: 2020

Jméno a tituly vedoucího/opponenta: **RNDr. Václav Profant, Ph.D.**  
Pracoviště: Fyzikální ústav UK, MFF UK  
Kontaktní e-mail: profant@karlov.mff.cuni.cz

## Odborná úroveň práce:

- vynikající    velmi dobrá    průměrná    podprůměrná    nevyhovující

## Věcné chyby:

- téměř žádné    vzhledem k rozsahu přiměřený počet    méně podstatné četné    závažné

## Výsledky:

- originální    původní i převzaté    netriviální kompilace    citované z literatury    opsané

## Rozsah práce:

- veliký    standardní    dostatečný    nedostatečný

## Grafická, jazyková a formální úroveň:

- vynikající    velmi dobrá    průměrná    podprůměrná    nevyhovující

## Tiskové chyby:

- téměř žádné    vzhledem k rozsahu a tématu přiměřený počet    četné

## Celková úroveň práce:

- vynikající    velmi dobrá    průměrná    podprůměrná    nevyhovující

## **Slovní vyjádření, komentáře a připomínky vedoucího/opponenta:**

Diplomová práce Moniky Spasovové se věnuje podrobnému studiu aminokyseliny dihydroxyfenylalanin, označované také jako levodopa, či L-DOPA. Levodopa je prekurzorem neurotransmiteru dopaminu a je využívána k symptomatické léčbě Parkinsonovy nemoci. V organismu se však velmi rychle rozkládá, a proto je nutné ji pacientům podávat ve velkém nadbytku, což s sebou přináší různé nežádoucí účinky. Nedávné výzkumy však prokázaly, že deuterované deriváty L-DOPA lépe odolávají enzymatickému štěpení a mají tak lepší terapeutický účinek. Studium a charakterizace struktury L-DOPA kombinací metod vibrační a chiroptické spektroskopie a kvantově-mechanických výpočtů, prezentované v této práci, bylo zaměřené na nalezení vhodné metody umožňující snadné rozlišení různě deuterovaných analog této molekuly. Tématika práce je tedy velmi aktuální.

Studentka nejprve v souladu se zadáním diplomové práce vypracovala rešerši pokrývající využití L-DOPA v léčbě Parkinsonovy nemoci, mechanismus jejího účinku a aplikaci různých inhibitorů zpomalujících její biologickou degradaci. Pozornost byla věnována i několika málo publikacím, ve kterých byla pro studium L-DOPA použita mimo jiné i vibrační spektroskopie. Po seznámení se s teoretickými principy infračervené absorpce a Ramanova rozptylu včetně jejich chirálních variant, kterými jsou vibrační cirkulární dichroismus a Ramanova optická aktivita, si Monika osvojila způsob přípravy vzorků pro spektroskopická měření, prakticky zvládla měření na celé škále přístrojů – infračerveném FTIR spektrometru, VCD spektrometru, Ramanovském spektrometru a mikrospektrometru – a naučila se i základy kvantově mechanických výpočtů pro simulace molekulových spekter. Značnou zručnost prokázala především u VCD experimentů, které byly velmi citlivé na precizní sestavení měřicí cely. Zkombinováním experimentálních dat s kvantově-mechanickými simulacemi se Monice podařilo získat značné množství originálních výsledků:

- (i) kvalitní Ramanova, IR a VCD spektra L-DOPA i několika jejích deuterovaných analogů,
- (ii) stanovení vhodných podmínek (koncentrace, pH) pro studium L-DOPA v kapalném stavu,
- (iii) ROA spektra L-DOPA i jejích analogů v celém rozsahu fundamentálních molekulových vibrací ( $75 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ ),
- (iv) určení nejpravděpodobnějších konformerů L-DOPA v roztoku a stanovení jejich relativního zastoupení,
- (v) IR, Ramanova, VCD a ROA simulovaná spektra velmi dobře odpovídající experimentu a umožňující detailní vibrační analýzu a
- (iv) úspěšné přiřazení absolutní konfigurace na  $C_{\beta}$  vzorku ( $\alpha,\beta\text{-D}_2\text{-L-DOPA}$ ), u něž deuterace vedla ke vzniku nového chirálního centra. Tento výsledek může mít přesah i do klinického výzkumu, neboť nabízí poměrně snadný způsob rozlišení mezi různými epimery na  $C_{\beta}$ , které mohou mít výrazně odlišné biologické účinky.

Během řešení pracovala Monika Spasovová svědomitě a s příkladným zájmem o danou problematiku. Během přípravy vzorků, provádění a vyhodnocování měření si počínala velice svědomitě. Přestože jí byla bližší experimentální část práce, věnovala velké úsilí i zvládnutí kvantově chemických výpočtů, s jejichž pomocí pak bylo možné detailně interpretovat experimentální výsledky.

I formální stránku práce shledávám velmi dobrou. Ač velkého rozsahu (s přílohami 122 stránek), je práce přehledně členěná, konzistentní a má pěknou grafickou úpravou. Oceňuji použití angličtiny, která je na velmi dobré úrovni.

Domnívám se, že předkládaná práce Moniky Spasovové v každém ohledu splňuje požadavky standardně kladené na diplomovou práci. Prezentovaná data, jejich analýza a vyhodnocení obsažené v této práci tvoří základ článku, který nyní připravujeme pro publikaci v impaktovaném časopise. Diplomovou práci proto s radostí doporučuji k obhajobě a navrhuji její ohodnocení stupněm „výborně“.

**Případné otázky při obhajobě a náměty do diskuze:**

Nemám žádné otázky ani připomínky.

**Práci**

doporučuji

nedoporučuji

uznat jako diplomovou/~~bakalářskou~~.

**Navrhuji hodnocení stupněm:**

výborně  velmi dobře  dobře  neprospěl/a

Místo, datum a podpis vedoucího/~~oponenta~~: V Praze 18. 9. 2020