

Název rigorózní práce **Zinek-chelatační aktivita vybraných nových chelátorů ze skupiny 4-acylpyrazol-5-onů**

Uchazeč **Mgr. Jana Nováková**

Oponent **PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.**

### Posudek oponenta rigorózní práce

Rigorózní práce Mgr. Novákové byla vypracována pod vedením doc. PharmDr. Přemysla Mladěny, Ph.D. na Katedře farmakologie a toxikologie a konzultantem byl Mgr. Václav Tvrdý.

Práce je sepsána na 61 stranách, zahrnuje 31 obrázků a 73 citací z literatury pocházející převážně z doby po r. 2000. Práce je členěna obvyklým způsobem. V teoretické části je popsána fyziologická role zinku, patologické stavy ovlivněné hladinou zinku v organismu a dále chelátory použitelné jako antidota při předávkování zinkem. Teoretický úvod je zakončen krátkým pojednáním o 4-acylpyrazol-5-onech. V rámci experimentální části se rigorózantka zabývala stanovením chelatační účinnosti jedenácti látek ze skupiny 4-acyl-2-fenylpyrazol-3-onů, které byly dodány prof. C. Pettinarim z italské univerzity v Camerinu. Jednotlivé látky se lišily substitucí acylové části a ve třech případech se jednalo o zdvojené molekuly spojené alifatickým řetězcem nebo pyridinem. Stanovení bylo provedeno spektrofotometricky nepřímou kompetitivní metodou při čtyřech různých hodnotách pH a pilotně při čtyřech různých poměrech chelátor:zinečnaté ionty. Výsledky jsou diskutovány vzhledem k jednotlivým látkám a dále s ohledem na hodnotu pH. Výsledky jsou rovněž statisticky zpracovány.

V práci se vyskytuje minimum překlepů (str. 7 dimethylsulfoxid, str. 14 nejednotné koncovky v názvech enzymů -áza/-ása, str. 55 donoři).

K práci mám následující připomínky:

1. názvoslovné: názvy zkoumaných látek by měly vycházet ze správného IUPAC názvosloví, tzn. číslování pyrazolonu by mělo vycházet z priorit dusíkových heteroatomů v kruhu a dále oxoskupiny vázané na kruhu, takže název sloučeniny HQthi by zněl 5-methyl-2-fenyl-4-(thiofen-2-karbonyl)-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on, což odpovídá i názvosloví podle Chem. Abstr. Pro zdvojené molekuly, např. H2QPyQ by zněl správný název 4,4'-(pyridin-2,6-dikarbonyl)bis(5-methyl-2-fenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on). Prefix *N*- naznačující substituci na dusíku se v chemických názvech píše kurzivou (str. 7, 8, 18), stejně tak prefix *H*- označující nasycené polohy v cyklech molekul. V prefixu *terc*-butyl (s pomlčkou, nikoli tečkou na str. 38, 43) se *terc*-píše kurzivou a nepíše se tert, tj. anglicismus (str. 25).
2. Zajímavý je výskyt zinku v těle v granulích spolu s inzulinem v  $\beta$ -buňkách slinivky, což je v práci znázorněno jen na obr. 2 (str. 12), ale v textu to zmíněno není. Zinek se využívá také uměle jako aditivum k biosyntetickému humánnímu inzulinu používanému v terapii cukrovky. Diabetes také souvisí se změnami hladin zinku v organismu.
3. Mám připomínku k úvaze v Diskuzi týkající se neaktivnějších zdvojených derivátů, v nichž jsou vždy dvě molekuly spojeny alifatickým můstkem (C3 nebo C4) či pyridinem (str. 55). Rozdílná aktivita zmíněných látek nemusí být dána jenom přítomností dusíku ve spojovacím řetězci, ale také flexibilitou spojovacího řetězce. Pyridinový derivát je v rigidnější konformaci (flexibilní jsou jen vazby na karbonylové uhlíky) na rozdíl od tří- nebo čtyřuhlíkatého řetězce, kde jsou volně otáčivé všechny vazby.

Prosím rigorózantku o zodpovědění následujících dotazů:

1. Jak by zněl správně prefix pro thiolové skupiny ve sloučeninách na obr. 4 (str. 20)? Označení kyselina sukcinová (str. 19) je také anglicismus. Znáte systematický nebo český triviální název pro tuto kyselinu?
2. Na str. 19 uvádíte, že hodnota  $pK_a$  donorů atomů (chelátorů) musí být menší než 7,4. Tušíte, jaké hodnoty vykazují chelátory uvedené v kapitole Chelatace a vlastnosti chelátorů?
3. Prosím o vysvětlení vzorce ze str. 31. Z popisů není jasné, co je  $\text{O}A_0$  a dále není vysvětlen Adithizon

blank.

4. Na str. 29 píšete, že bylo provedeno v první fázi screeningové měření v řadě obsahující čtyři koncentrace chelátorů. Bylo nebo bude provedeno detailnější proměření ve více koncentracích alespoň u nejvíce chelatujících derivátů? Bude pokračovat také přímé měření UV-Vis spekter komplexů chelátorů se zinkem?

5. Mohla byste vysvětlit použití vzorce pro směrodatnou odchylku (str. 31)?

6. Prosím o vysvětlení posledního odstavce v Diskuzi (str. 55–56), mám na mysli souvislost mezi barevností zinečnatých solí a posunem maxima absorbance chelátorů zinku, ev. chelátů?

7. I když je Vaše práce zaměřena na chelataci zinku (využitelné při intoxikacích), zinek může také ovlivňovat průběh viróz. Věděla byste o tom něco?

Na závěr konstatuji, že práce splňuje požadavky kladené na rigorózní práce. Svými výsledky jistě přispěla do širšího výzkumného záměru vědecké skupiny, resp. katedry, a proto ji doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové, dne 19. 9. 2020

---

*Podpis oponenta rigorózní práce*