

Posudek oponenta bakalářské práce

Jméno a příjmení uchazeče/ky: **Marie Rodová**

Název práce: **Metabolismus vandetanibu cytochromy P450 exprimovanými v prokaryotním systému**

A. Bodové hodnocení jednotlivých aspektů práce (označte právě jednu z možností)

1. Rozsah BP a její členění	
X	A - přiměřené, odpovídají charakteru BP a významu jednotlivých částí
	B - nevyrovnané, členění není logické n. rozsah jednotlivých částí nekoresponduje s jejich významem
	C - uspokojivé, rozsah některých částí nedostačuje
	N - nedostatečné

2. Odborná správnost	
	A - výborná, bez závažnějších připomínek
X	B - velmi dobrá, s ojedinělými drobnými závadami (nejasnost výkladu, chyby ve vzorcích nebo chemických názvech, nedokonalý popis metod nebo výsledků)
	C - uspokojivá, s čtenějšími drobnými závadami
	N - nevyhovující, s hrubými chybami

3. Uvedení použitých literárních a j. zdrojů	
X	A - bez připomínek, všechny převzaté údaje s citací zdroje, celkový počet citací odpovídá charakteru práce
	B - uspokojivé, s občasnými neobratnostmi zejm. v umístění odkazů, nebo s celkově nižším počtem citací
	C - s vážnějšími závadami, např. převažují "nestandardní" odkazy na učebnice, přednášky, webové stránky, nebo se ojediněle vyskytuje opominutí odkazu na zdroj převzatých dat
	N - nevyhovující, velmi málo citací, ev. rysy plagiátu (časté opomíjení odkazu na zdroj převzatých dat, popř. opsání velkých částí textu)

4. Jazyk práce	
X	A - výborný, práce je napsána čtivě a srozumitelně, bez závažnějších gramatických n. pravopisných chyb
	B - velmi dobrý, ojedinělé stylistické neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby
	C - uspokojivý, čtenější slohové neobratnosti, gramatické n. pravopisné chyby, ojediněle se vyskytují obtížně srozumitelné n. nejednoznačné formulace
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

5. Formální a grafická úroveň práce	
	A - výborná, bez překlepů a chyb ve formátování
X	B - velmi dobrá, ojedinělé chyby formátu citací, překlepy, chybějící zkratky apod.
	C - uspokojivá, s ojedinělými většími (např. vynechání stránky) nebo čtenějšími drobnými chybami
	N - nevyhovující, s četnými hrubými chybami

Případný slovní komentář k bodům 1. až 5. :

Autorka vypracovala bakalářskou práci s cílem rozšířit poznatky o metabolismu protinádorového léčiva vandetanibu. Celková forma a členění práce jsou adekvátní. Po formální stránce práce neobsahuje téměř žádné chyby. Literární zdroje jsou řádně citovány. Teoretický úvod je čtivý a dobře připravuje na danou problematiku experimentální části. Autorka splnila vytyčené cíle práce a výsledky podává stručně a srozumitelně. V diskuzi shrnuje poznatky vlivu přítomnosti cytochromu b_5 a hladiny NADPH:CYP reductasy na kinetiku oxidace vandetanibu, a také je diskutuje s výsledky autorů jiných publikací. Celkově práci hodnotím pozitivně a doporučuji k obhajobě.

K práci mám některé připomínky:

1. Obrázek 1.2 (str. 19) a Obrázek 1.3 (str.23) by měli mít český překlad.
2. Uvítala bych krátkou kapitolu o cytochromu b_5 a NADPH:CYP reductase, která by mohla nahradit například kapitoly o podrobné charakteristice vybraných tyrosinkinasových inhibitorů, které nebyly studovány v experimentální části (nilotinib, pazopanib, lenvatinib).
3. V kapitole „1.3 Inhibitory tyrosinkinas“ (str. 14) zavedla autorka pojem „proteiny tyrosinkinas (PTK)“. Předpokládám, že vycházela z anglického „protein tyrosinkinases“, tedy kinasy katalyzující přenos fosfátové skupiny z ATP na tyrosinový zbytek proteinového substrátu. Raději bych tedy použila termín „proteinové tyrosinkinasy“ anebo jenom „tyrosinkinasy (TK)“.
4. Na str. 23 je uvedena nejdříve obecná rovnice reakce oxidace xenobiotika cytochromy P450, kde je uveden vznik hydroxylovaného produktu. Dále je na Obr. 1.3 podrobné schéma reakce katalyzované CYP. K obrázku chybí detailnější výklad, jelikož text, který na obrázek odkazuje, popisuje přenos elektronu na CYP pomocí kofaktorů, nikoli popis mechanismu reakce. Obrázek navíc popisuje vznik terminálních alkenů na rozdíl od souhrnné reakce, která popisuje vznik hydroxylovaného produktu, což může být pro čtenáře matoucí.
5. V práci chybí chromatogram ze separace metabolitu vandetanibu pomocí HPLC a metodika jeho identifikace.
6. „Tab. 4.1: Množství cytochromu P450 3A4, cytochromu b_5 a aktivity NADPH:CYP reductasy v inkubačních směsích jednotlivých systémů“ by bylo vhodnější umístit do metodiky práce popřípadě, pokud byly hodnoty měřeny studentkou přesněji uvést jakým postupem.
7. V metodice přípravy reakční směsi na str. 28 je popsáno přidání cytochromu b_5 do reakční směsi, ve výsledcích na str. 31 je uvedeno, že byly použity dva systémy s nižší aktivitou NADPH:CYP reductasy, jeden s koexprimovaným cyt b_5 , CYP3A4BLR007 (Obr. 4.1 A) a druhý bez cyt b_5 , CYP3A4LR006 (Obr. 4.1 B). Není tedy zjevné, jestli byl cyt b_5 přidán do reakční směsi, nebo byl s cytochromem P450 již koexprimován v Bactosomech.
8. V diskuzi bych také zmínila význam získaných výsledků pro protinádorovou terapii.

B. Obhajoba

Dotazy k obhajobě

1. Na obrázku „1.3 katalytický cyklus CYP“ je kromě reakce katalyzované navázáním kyslíku znázorněna i tzv. „peroxidová zkratka“ (peroxide shunt), kdy neredukovaná forma CYP s koordinovaným substrátem reaguje s peroxidem vodíku. Za jakých okolností využívají cytochromy P450 tento typ reakce?
2. Jaká je funkce cytochromu b₅ a NADPH:CYP reductasy v buňce a kterých dalších biochemických procesů se účastní?
3. Jaké výhody, resp. nevýhody plynou s pozitivního vlivu přítomnosti cytochromu b₅ a vyšší hladiny NADPH:CYP reductázy na oxidaci vandetanibu při léčbě? Byla by možná individualizace léčby na základě exprese cytochromu b₅ a NADPH:CYP reductasy u jednotlivých pacientů? Dá se nějakým způsobem jejich exprese ovlivnit?

Stanovisko k opravě chyb v práci:

opravný lístek/oprava v textu **JE** ~~(NENÍ)~~ (zakroužkujte) podmínkou přijetí práce

Stanovisko k výsledku automatické antiplagiátorské kontrole práce aplikací „TURNITIN“:

procento shody s jinými texty v databázi: **31%**

jedná se o **PRÁCI** ~~ORIGINALNÍ~~ **PLAGIÁT** (zakroužkujte) - v případě, že je podezření, že posuzovaná práce je plagiát, prosím zdůvodněte

C. Celkový návrh

Navrhovaná celková klasifikace (výborně, velmi dobře, dobře, neprospěl): Výborně

Datum vypracování posudku: 20.7.2021

Jméno a příjmení, podpis oponenta (SIS): Mgr. Paulína Takácsová