

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Zbyněk Večeřa**

Vedoucí práce: Doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Konzultant/ka: PharmDr. Tomáš Kučera, Ph.D.

Oponent/ka: PharmDr. Ondřej Holas, Ph.D.

Název práce: **Cholinesterasy inhibované novičoky – výpočetní studie možnosti reaktivace**

Rozsah práce: 61 stran, 45 obrázků, 21 tabulek, 60 citací

**Hodnocení práce:**

- |  |             |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části:               | výborná     |
| b) Náročnost použitých metod:                                  | výborná     |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost):   | velmi dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat:                     | výborná     |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost):          | velmi dobré |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy:              | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků:                | výborná     |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů:            | výborná     |
| i) Splnění cílů práce:   | výborné     |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů:                   | výborné     |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň):          | výborná     |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná     |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Obhajovaná práce Zbyňka Večeři je zaměřena na využití metod počítačové chemie při hledání potenciálních antidot při otravách novičoky. S ohledem na současnou geopolitickou situaci se jedná o téma velmi aktuální. Práce je členěna logicky a má jasnou koncepci. Metody použité při řešení práce jsou pečlivě zvolené a většinou adekvátně popsány. Na tomto místě je třeba zdůraznit náročnost a komplexnost zvolených metod zahrnujících několik typů SW včetně simulací molekulární dynamiky, které musel diplomant zvládnout v omezeném čase.

Výsledky modelovacích experimentů jsou prezentovány dostatečně přehledně a řádně diskutovány. Větší přehlednosti práce by pravděpodobně prospělo použití většího množství vizualizací.

Dotazy a připomínky:

Jisté výhrady mám v některých částech práce poněkud strohému popisu použitých metod.

Dotazy:

Jsou v literatuře k dispozici data, která by vypovídala o poločasu stárnutí novičky inhibované AChE?

Jaký je biologický osud a případná toxicita fosfyloximů (obr. 1.9)?

Proč jste pro experimenty zvolili právě model AChE 5HF9, což je AChE inhibovaná pesticidem paraoxonem s HI-6 v aktivním místě? Je možné, že by se výsledky při použití jiné krystalické struktury lišily?

Jakým způsobem byly vytvořeny adukty AChE s novičkou? UCSF Chimera umožňuje přípravu kovalentních aduktů proteinů?

V práci se uvádí, že z dokovací studie byl vybrán "ten nejlepší výsledek" a že pro experimenty molekulární dynamiky byla vybrána vždy "ta nejlepší póza". Na základě jakých parametrů jste tyto nejlepší výsledky hodnotili?

Dá se určit nějaký hraniční hodnota vzdálenosti oximu reaktivátoru od O-P vazby komplexu AChE-OF pro úspěšnou reaktivaci? V práci jsou prezentovány vizualizace s touto vzdáleností 5 Å i více, dá se i v takovýchto případech předpokládat úspěšná reaktivace?

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

16. září 2022

podpis oponenta/ky