UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2023

Autor/ka práce: **Kateřina Makovská**

Vedoucí práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Konzultant/ka: -

Oponent/ka: doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Název práce: **Syntéza derivátů thiazolidinu jako potenciálních léčiv**

Rozsah práce: 88 stran, 65 obrázků, 14 tabulek, 56 citací

Hodnocení práce:

a)	Odborná úroveň a zpracování teoretické části:	velmi dobrá
b)	Náročnost použitých metod:	výborná
c)	Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost):	výborné
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:

Předložená diplomová práce se zabývá syntézou derivátů 2,5-thiazolidindionu (TZD) a izosterních rhodaninů. Práce navazuje na tematiku řešenou v laboratoři školitelky a vhodně ji rozšiřuje. Práce má obvyklé členění. V úvodu práce studentka vypracovala literární rešerši na TZD a rhodaninové deriváty s antimikrobní aktivitou. Rešerše je snad až příliš podrobná a zdlouhavá (25 stran), čtivosti práce by prospělo rešerši omezit: 1. omezit se na deriváty pouze strukturně velmi blízké zamýšleným sloučeninám a neuvádět např. deriváty substituované na N-3; 2. snížit úroveň detailů uváděných k jednotlivým citovaným publikacím (někde by stačilo uvést reprezentativního zástupce než podrobnou tabulku porovnávající aktivity mnoha sloučenin). V experimentální části provedla studentka docking v laboratoři dříve připravených derivátů a jí zamýšlených derivátů do vybraného bakteriálního enzymu - MurD ligázy. Cílem bylo navrhnout rozdíl v interakcích TZD vs rhodaninového jádra s receptorem. V syntetické práci bylo úspěšně připraveno celkem 11 derivátů, které byly zaslány k hodnocení antimikrobní aktivity. Výsledky biologického hodnocení jsou diskutovány vzhledem ke struktuře sloučenin a také, což oceňuji, byla podniknuta snaha o nalezení vztahu mezi predikovanou lipofilitou a aktivitou.

Hodnocení antimikrobní aktivity připravených sloučenin v části Diskuse sklouzává k opakování hodnot z příslušné tabulky a jsou užívány slovní kategorizace míry aktivity spojeními jako „velmi účinný; středně aktivní; slabě účinný až neúčinný; velmi slabá aktivita“ atp. V textu je patrná snaha slovně okomentovat každou, byť z hlediska hodnoty MIC zanedbatelnou, aktivitu na každý kmen. Takovéto hodnocení není příliš přínosné, neboť slovní definice aktivit nejsou nikde stanoveny a text se tak stává dlouhým a málo přehledným. Např. hodnocení antibakteriální aktivity zabírá cca 2 strany textu (str. 76-78). Dvě důležité informace, které se dají z tabulky antibakteriální aktivity vyčíst, však nakonec zazní, tj. že nejúčinnějšími deriváty byly ty s 2,3,6-trichlorbenzylidenovým uskupením a že rhodaninové deriváty byly aktivnější než TZD. Podobně diskuse (či z větší části spíš slovní komentář) antimykobakteriální aktivity zabírá 3 strany souvislého textu. V závěru práce mi chybí návrh dalšího postupu (strukturních obměn) pro budoucí série.

Kontrola podobnosti práce v systému Turnitin indikuje kumulativní shodu ve výši 30 % (včetně shod v seznamu literatury), s nejvyšší shodou k jednotlivému dokumentu 11 %. Systém Theses indikuje kumulativní shodu ve výši 44 % (včetně shod v seznamu literatury), s nejvyšší shodou k jednotlivému dokumentu 28 % (DP Fontánová). Po podrobném prostudování protokolů o kontrole konstatuji, že nalezené shody se nacházejí především v ustálených povinných formulacích, popisech vybavení a metod a předloženou práci tak lze považovat za originální.

Dotazy a připomínky:

V obecném postupu přípravy derivátů TZD (část 4.4. na str. 46) uvádíte, že reakce byla zpracována nalitím do vody, okyselením a odfiltrováním precipitovaného produktu. U konkrétních syntéz vám to ale takto nefungovalo, precipitátu bylo vždy zanedbatelné množství a musela jste vytřepávat do organické fáze. Bylo tedy asi lépe tento modifikovaný postup zahrnout do obecné metody, než psát, že se postupovalo dle obecné metody, ale vždy byla výjimka. Spojovala jste precipitát s extrahovaným podílem?

Číselné hodnoty MIC pro standardy v tabulce 11 neodpovídají hodnotami a někdy ani rozsahem ředění, které je uvedeno v popisu metodiky na str. 67 nahoře. Zkontrolujte, případně opravte nebo vysvětlete.

Drobné a typografické:

- V obsahu chybí kapitola 4.4.2.
- „DMSO-D6“ má být správně DMSO-d6
- Jako symbol ohřevu v chemických schématech je obvyklejší používat velké řecké písmeno delta, nikoliv malé.
- Obr. 3 je v textu odkazován dříve než obr. 2.
- Zkratky bakteriálních kmenů v tabulce 6 jsou uvedeny typograficky jinak, než je používáte ve zbytku dokumentu.
- Ojediněle nesprávné úhly vazeb ve strukturních vzorcích, např. obr. 19 na str. 24, obr. 32 na str. 33, obr. 39 na str. 38.
- Nejednotné uvádění původu instrumentace (dodavatel, město, stát)
- Uvedený přístroj VNMR500 neměří při frekvenci 600 MHz

Otázky:

1. Ad docking – popsala jste vlastnosti a kvalitativní parametry krystalografické struktury vašeho cíle – MurD ligázy, ale cíl jste neidentifikovala jednoznačně. Jaký identifikátor používáme pro struktury z databáze PDB a jaký je tedy identifikátor vámi vybrané struktury?

2. Obr. 41 na str. 43 – uvádíte, že inhibitor MurD ligázy obsahuje ve své struktuře D-glutamin Není tomu tak, opravte název aminokyseliny.

3. Na str. 44 popisujete redocking krystalografického ligandu do MurD ligázy. Popisujete predikované pózy, ale již explicitně nezmiňujete, zda jsou tyto predikované pózy shodné s experimentální pózou ligandu. Doplňte. Jaký číselný parametr se používá ke srovnání póz?

4. Jaké silové pole bylo použito pro přípravu ligandů a dokování?

5. Na str. 74 dole uvádíte, že „Rozdíl hodnot log P a clog P je způsoben odlišnostmi ve výpočetních algoritmech.“ Popište princip, na kterém oba tyto algoritmy pro výpočet logP fungují.

6. Některé z vámi připravených derivátů byly dříve publikovány. Správně porovnáváte vámi naměřenou teplotu tání s literaturou. U sloučeniny Tbb je výrazný rozdíl (vámi změřená teplota tání: 296,5–301,8°C za rozkladu, dle literatury: 167,7–168,8 °C, ref51). Vyjádřete se k k těmto rozdílným hodnotám.

7. Při syntéze sloučeniny Tgg (str. 48) se nepodařilo izolovat frakci, která by na NMR obsahovala signály produktu. Z čeho byla tedy provedena analýza MS a o jak „silný“ signál se jednalo?

8. Uvádíte, že u produktů Tmm a Rho-mm byla prokázána (E)-konfigurace pomocí experimentu NOE. Vysvětlete tuto zkratku a uveďte princip této metody.

9. Pokuste se racionalizovat, proč právě u produktů Tmm a Rho-mm vznikal (E)-izomer.

10. Zkuste prosím, ve své PPT prezentaci SAR biologických aktivit shrnout do maximálně několika málo vět či bodů (převodní faktor bude přibližně jedna strana vašeho původního textu na jednu odrážku😊).

hodnocení, práce je: výborná		**k obhajobě: doporučuji**
V Hradci Králové	26. května 2023	podpis oponenta/ky