

Hodnocení disertační práce Mgr. Lucie Musilové

„Bioscavengery jako profylaktika otrav organofosforovými inhibitory acetylcholinesterasy“

Mgr. Lucie Musilová předložila jako disertační práci soubor sedmi publikací s komentářem. Z těchto prací byly dvě již publikovány, jedna je přijata k tisku a čtyři zatím neprošly recenzním řízením. Úvodní část má 47 stran textu a 72 odkazů na literaturu. Je sepsána přehledně a obsahuje veškeré údaje potřebné k pochopení studované problematiky. Po formální stránce však mohla být zpracována pečlivěji.

Hlavním nedostatkem jsou nepřesnosti vyplývající ze skutečnosti, že organofosforové inhibitory mohou být jak fosfáty, tak fosfonáty. Všude, kde se o těchto sloučeninách píše obecně, je tedy vhodné vyhnout se slovu organofosfáty a místo toho používat výraz *organofosforové inhibitory (OFI)* nebo *organofosforové sloučeniny* (angl. *OPC*). Místo výrazu fosforylovaný enzym je vhodnější psát *inhibovaný (blokováný) enzym*. Na omluvu autorky budiž řečeno, že takové nepřesnosti se vyskytují téměř ve všech publikacích věnovaných organofosforovým inhibitorům, ale z chemického hlediska je nelze akceptovat jako správné.

Úvodní část by měla být psána v singuláru, protože jediným deklarovaným autorem je doktorandka sama. To, že pracovala v kolektivu, je jasné z kontextu. Stylisticky nevhodné je také používání příliš dlouhých souvětí. Větší pozornost mohla být věnována i odstranění některých dalších nedostatků a chyb, např.

- Prefixy, předložky a spojky psané jedním písmenem jsou často ponechány na koncích řádků.
- V některých částech není text zarovnán do bloku, např. str. 22, 35, 36, 50 a 51.
- Prefixy označující v chemických názvech jednotlivé atomy nejsou důsledně psány kurzívou, např. str. 8 a 9.
- Při přepisu chemických názvů do češtiny je třeba vynechat koncová –o ve fluoro- chloro,- bromo- (str. 8).
- Str. 12 – Věta „ Na atom fosforu jsou navázány různé substituenty (většinou alifatické alkyly)...“ je chybná.
- V práci není nikde zmínka o tom, že OFI nemusí být jenom estery fosforečné nebo fosfonové kyseliny, ale mohou to být i jejich amidy, např. tabun a IVA na str. 9.
- Str. 13 – Výraz merkaptan na je zastaralý a neměl by být používán.
- Str. 13 – Formulace „Proces dealkylace zahrnuje neenzymatické odštěpení jedné z alkoxylových skupin...“ je chybná.
- Str. 14 – první řádek – má být dealkylovaná, nikoliv alkylovaná.
- Pro oxim HI-6 by měl být přednostně používán jeho mezinárodní nechráněný název asoxim.
- V práci chybí struktura inhibitoru VR zmíněného na str. 18.
- Na str. 20 je chybně uveden vzorec atropinu.
- Výrazu ageing/aging by v českém textu měl být nahrazen výrazem stárnutí.

- Mezi bis a závorkou se nepíše spojovník, např. v názvu sloučeniny BW284C51 na str. 23

Cíl práce je jasně definován a byl splněn. V části Výsledky a diskuse jsou stručně shrnuta data uvedená v publikacích. Řazení bibliografických údajů v referencích sice neodpovídá normě ČSN ISO 690, ale je přijatelné. U citací z elektronických zdrojů (on-line, CD-ROM) by však mělo být uvedeno více údajů. V citaci 37 je chybně uvedena zkratka časopisu (má být *Theochem-J. Mol. Struct.*) a v citaci 57 chybí údaj o tom, že se jedná o supplementum daného časopisu.

Publikace, které již byly vydány nebo přijaty k publikaci, jsem podrobně nehodnotila, protože již prošly recenzním řízením. U ostatních publikací jsem opravy vyznačila přímo v textu. Celkově bych doporučovala více používat pasivum, méně používat předložku *of*, rozlišovat mezi podstatným jménem slovesným a gerundiem a dbát na pevný slovosled v anglických větách.

K práci mám několik dalších dotazů:

- Můžete blíže vysvětlit pojem neurotoxická esterasa (str. 14 a 16)?
- Na str. 23 uvádíte, že struktura hrdla aktivního místa neobsahuje kladně nabitě substituenty. Na základě struktury ACh však lze spíše očekávat, že bude reagovat s anionty.
- Na str. 26 je číslo EC 3.1.8.1 přiděleno jak paraoxonase 1, tak fosfotriesterase. Jak to má být správně?
- Na str. 27 je uvedeno, že fosfotriesterasa patří do skupiny amidohydrolas. Je tomu opravdu tak?
- Z mechanismu účinku fosfotriesterasy lze usuzovat, že bude štěpit pouze OFI, u nichž je odstupující skupinou substituovaný fenol. Jsou známy nějaké enzymy, které štěpí OFI, v nichž je odstupující skupinou halogen, nitrilová skupina nebo substituovaný thiol? Jsou známy enzymy, které rozkládají OFI amidového typu (např. tabun)?
- Na str. 29 se zmiňujete o derivátech OFI s různými přenašeči, které mají lépe pronikat přes HEB. Domníváte se, že cukry jsou vhodnými přenašeči pro tento účel?
- Na str. 34 uvádíte, že jste termální stabilitu PTE měřila v 0,2 M borátovém pufru při různých teplotách a na str. 66 uvádíte, že termální stabilita byla hodnocena v 0,2 M fosfátovém pufru při 37 °C. Jak to bylo doopravdy?
- na str. 119 chybí označení sloučeniny K066.

I přes výše uvedené nedostatky je disertační práce Mgr. Lucie Musilové cenným příspěvkem k řešení problematiky profylaxe a terapie intoxikací vyvolaných organofosforovými inhibitory cholinesteras. Svým rozsahem a formou zpracování dat splňuje požadavky kladené na disertační práce a doporučuji ji k obhajobě.

