



## Oponentský posudek disertační práce

Mgr. Markéty KOMLÓOVÉ

### „VZTAH MEZI STRUKTUROU A BIOLOGICKOU AKTIVITOU NOVÝCH MODULÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERASY“

V předkládané disertační práci je diskutováno šest sérií biskvarterních sloučenin navržených jako potenciální periferně působící inhibitory acetylcholinesterasy. Je popsána syntéza originálních látek, a na základě výsledků *in vitro* hodnocení jejich inhibiční účinnosti acetylcholinesterasy a butyrylcholinesterasy byla provedena studie vztahů mezi strukturou připravených sloučenin a jejich aktivitou. U neaktivnějších látek byla provedena kinetická studie s cílem potvrdit mechanismus inhibice a rovněž na základě molekulového modelování předpovězen způsob vazby uvedených sloučenin do aktivních míst enzymů. U třech nejúčinnějších látek byla stanovena akutní toxicita.

Disertantka je spoluautorkou devíti originálních vědeckých publikací v časopisech s IF a jednom v časopise bez IF a dvou přehledových článků, z nichž jeden je uveřejněn v časopise s IF zatímco druhý je v českém jazyce v časopise bez IF. Rovněž je spoluautorkou kapitoly v odborné monografii a jedenácti konferenčních příspěvků.

Disertační práce má charakter komentovaného souboru deseti uveřejněných publikací, které prošly důkladnými recenzemi v příslušných vydavatelských domech a jakékoli jejich další hodnocení tedy postrádá smyslu. Jedná se o jednu kapitolu v monografii a devět článků, z nichž dva jsou rešeršní a sedm jsou původní farmaceuticko-chemické práce.

Celkem disertační práce obsahuje 69 stran a 10 příloh, které jsou tvořeny výše zmíněnými publikacemi. Obecný úvod do problematiky obsahuje celkem 105 citací literatury a je logicky rozčleněn.

Připomínky:

Lze konstatovat, že disertační práce je pečlivě sepsána a lze tedy vytknout pouze několik formálních/stylistických nedostatků.

- Abstrakt a kapitola „Cíl práce“ by měly být zařazeny na začátku celé práce, nikoli až v jejím závěru.
- V textu se vyskytuje několik nepřesností v psané podobě názvosloví, např. na str. 11 „cholin-O-acetyltransferasa“ by měla být psána „cholin-O-acetyltransferasa“, tedy „O“ kurzivou, a rovněž několik překlepů, resp. špatně skloňovaných substantiv nebo adjektiv, opět např. na str. 11.
- Jednopísmenná až třípísmenná slova by se neměla nacházet na konci řádku, ale měla by být umístěna na řádku následujícím.
- Studentka připravila velice pěkný přehled o ireverzibilních inhibitorech acetylcholinesterasy, je škoda, že tak dokonalý přehled již není vytvořen pro reverzibilní inhibitory acetylcholinesterasy.



Otázky:

1. Originální práce, kde jste spoluautorkou, jsou dílem celého týmu pracovníků a představují komplexní studii sloučenin. V čem spočívá váš přínos na uvedených pracích?
2. V kapitole „1.3.2 Reverzibilní inhibitory AChE“ uvádíte v podstatě látky, které se již jako léčiva používají. Nicméně existuje mnoho strukturních typů reverzibilních inhibitorů. Uvedla byste základní přehled těchto látek, jejich základní strukturní fragmenty, polohy substituce apod.
3. V obecné části své disertace narážíte několikrát na problém nedostatečného přestupu aktivátorů i inhibitorů přes hematoencefalickou bariéru do mozku. Jaké znáte možnosti, resp. jak byste upravila biologicky aktivní látky (chemicky/fyzikálně), aby bez větších obtíží pronikaly přes tuto bariéru do mozku?

**ZÁVĚR**

Přes uvedené připomínky a doplňující otázky lze konstatovat, že disertační práce plně splňuje veškeré náležitosti a kriteria, a proto ji **DOPORUČUJI** k obhajobě.

V Brně, dne 15. srpna 2012

doc. PharmDr. Josef Jampílek, Ph.D.