

Posudek na dizertační práci

Autor: **Mgr. Jiří Binder**

Název práce: ***In silico* studium interakcí cholinesteras s jejich modulátory a návrh nových látek tohoto typu**

Studijní program: Farmacie

Studijní obor: Farmaceutická chemie

Oponent: prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

Práce Mgr. Jiřího Bindera je zaměřena na syntézu monokvartérních a biskvartérních inhibitorů cholinesteras a jejich molekulový docking. Práce, čítající 148 stran, je členěna klasickým způsobem na cíl, teoretickou, metodickou a experimentální část, diskuzi, závěr a přehled literatury. V práci je přiloženo osm impaktovaných publikací, u jedné z nich je Mgr. J. Binder hlavním autorem, u dalších spoluautorem. U prací, kde je spoluautorem by mělo být uvedeno, čím Mgr. J. Binder konkrétně přispěl do publikací, především u publikace 1 a 6, kde je poměrně velký počet spoluautorů. Dnes se to začíná v některých časopisech již požadovat, např. *Molecules*, *Current Topics in Medicinal Chemistry*.

Cílem práce bylo získat na základě výsledků dockingu informace o interakcích s enzymy. Tyto interakce si dizertant vytkl popsat a vysvětlit. Výstupem je návrh nových struktur účinného inhibitoru acetylcholinesterasy. Na 39 stránkách je podán teoretický přehled o acetylcholinu, nikotinových a muskarinových receptorech, jsou popsány typy a struktury cholinesteras a přehled jejich inhibitorů, Alzheimerova choroba a Myasthenia gravis. Kvantová mechanika a dynamika není cílem práce, spíše by měl být kladen větší důraz na vysvětlení molekulového dockingu, kterému jsou věnovány pouze 3 stránky. Metodická část (8 stran) zahrnuje chemikálie a přístroje použité k ověření struktury, tato kapitola patří do experimentální části, dále se věnuje metodě a stanovení inhibiční aktivity (ACHE a BCHE) a provádění molekulového modelování. Následuje experimentální část, která přináší přehled připravených solí a jejich charakteristiky. Dvě ze třech presentovaných sérií jsou součástí přiložených publikací, stejně tak jejich aktivity a molekulový docking. Molekulové modelování tvoří hlavní část práce. Hodnocení enzymatické aktivity je shrnuto do tabulek, kde postrádám nějaký standard, aby si čtenář mohl udělat úsudek o účinnosti jednotlivých derivátů. V závěru je uvedeno, že bylo navrženo několik struktur, které by měly splňovat předpoklady o prostupu tělními bariérami, měly by mít potlačeny nežádoucí účinky a dostatečnou afinitu k enzymu. Proč nejsou uvedeny alespoň názvy těchto navržených struktur?

Formální chyby a nedostatky: velikost vzorců by měla být v celém dokumentu stejná, některé písmo je tučně, např. str 15, 16 nad obrázky a další, několikrát je použito slovo krom, mělo by být kromě, muskarin a nikotin dalí (str. 14), se sedmičleným, píší se dvě n. Sjednotit sedmi uhlíkatý, pěti uhlíkatý někde dohromady, další drobné překlepy jsem opravila přímo v textu.

Na str. 27 je uvedeno, že molekula reaktivátoru může obsahovat jednu až čtyři oximové skupiny viz obr. 11, na kterém jsou však molekuly s max. dvěma oximovými skupinami, prosím vysvětlení.

Některé zkratky chybí v přehledu, např. PSA, TPSA, MA a další.

Na str. 32 je uveden znovu vzorec takrinu. Pro možnosti obměn nestačí pouze očíslovat skelet.

U obr 8 otevírání kanálu bych doporučovala přiřadit Tyr442 a Trp84 stejně tak i pro druhý kanál, pro lepší orientaci v obrázku. U některých dalších obrázků doporučuji totéž, pokud jsou tam vyznačené aminokyseliny zodpovědné za interakci a v textu jsou popisovány, proč nejsou v obrázku vyznačeny? Např. obr 18, 19 a další.

Je vazba AChE přes methylenový můstek ve fosfátech v pořádku? Schéma 3 a 4? Takto by se nehydrolyzovala.

U tabulek 1-3, nazvaných „Struktura, in vitro biologická aktivita...“ žádná struktura není, proto bych doporučovala uvést obecnou strukturu a do tabulky přiřadit jednotlivé substituenty. Pod kódy si nelze struktury představit, čtenář musí listovat a hledat o jaký derivát se jedná, což je zdlouhavé a nepřehledné. V tabulkách chybí měřený standard a jeho hodnoty, viz výše. Proč jsou uvedeny znovu tabulky a grafy, které jsou součástí přiložených publikací? Tato duplicita je naprosto zbytečná. V práci naopak chybí jakákoliv diskuze k přiloženým publikacím, což považuji za hlavní nedostatek.

K dizertantovi mám následující **otázky**:

Co znamená středně silný inhibitor a jak bylo určeno, že se jedná o reverzibilní inhibitor, popř. jak se určuje ireverzibilita.

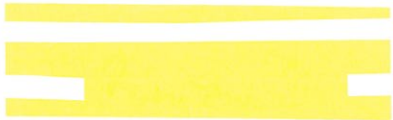
Co je to strukturní voda (str. 87).

Čím si vysvětlujete velice rozdílné vypočítané hodnoty $\text{Log}P$ získané např. pro sloučeninu K024 (-4,016 a -1,725), str. 89 a některé další. Nebylo by lepší změřit u několika sloučenin tyto hodnoty experimentálně a porovnat je s vypočtenými a používat potom program, kterému se budou nejvíce blížit?

V práci jsou diskutovány dvě optimalizované struktury JBT148 a JBT57. Jakou roli v nich hraje sekundární aminoskupina u JBT148 a aromatické jádro u JBT57? Předpokládám, že jsou-li kódovány, byly tedy již připraveny, chybí odkaz nebo jejich příprava a charakteristika. Korelují jejich aktivity s návrhem?

Závěr:

Předložená dizertační práce i přes mé, většinou formální připomínky, splňuje kritéria kladená na tento typ prací, proto ji **doporučuji** k dalšímu řízení.


prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.

Tel.: +420-495067343

e-mail: vinsova@faf.cuni.cz