

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra anorganické a organické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Vojtěch Jon**

Vedoucí/školitel/ka práce: doc. PharmDr. Kateřina Vávrová,
Ph.D.

Rok obhajoby:
2016/2017

Konzultant/ka práce: Mgr. Andrej Kováčik

Oponent/ka práce: PharmDr. Lukáš Opálka, Ph.D.

Název práce:

Syntéza a studium 1-O-acylceramidů

Rozsah práce: počet stran: 61, počet obrázků: 12 + 16 schémat/struktur, počet tabulek: 2, počet citací: 52

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: velmi dobré
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Vojtěch Jon se ve své diplomové práci zabýval syntézou molekul poměrně nedávno objevených podtypů ceramidů se třemi řetězci, takzvanými 1-O-acylceramidy. Syntéza dvou látek vycházela z komerčně dostupného ceramidu AS16, který byl acylován na své primární hydroxylové skupině. Třetí derivát byl získán postupnou přípravou alfa-hydroxykyseliny, jejím navázáním na sfingosin a následnou acylací na primární hydroxylové skupině. V tomto případě vznikl i další, nechtěný produkt. Připravené 1-O-acylceramidy byly následně použity pro přípravu modelových lipidových membrán, simulujících kožní bariéru, kdy vždy část ceramidové složky (ať už Cer NS v jednoduchém modelu nebo směs lidských Cer v komplexním modelu) byla nahrazena 1-O-acylceramidy. V jednoduchém modelu byl nalezen určitý trend, který by napovídal, že v nižší koncentraci jsou 1-O-acylceramidy schopny zlepšovat bariérové vlastnosti kůže, avšak ve složitějším modelu se tento trend neprokázal a přídavek 1-O-acylceramidu neměl na bariérové vlastnosti téměř žádný vliv.

Zásadním přínosem této práce je nalezení postupu syntézy 1-O-acylceramidů a základní charakterizace těchto molekul v lipidových membránách pomocí permeabilitních studií, infračervené spektroskopie a práškové rentgenové difrakce.

Dotazy a připomínky: K práci mám několik formálních připomínek a poté několik dotazů.

Připomínky:

- Abstrakt – alespoň jeden 1-O-acylCer je komerčně dostupný (s olejovou kyselinou)

- V anglickém abstraktu se nachází poměrně velké množství překlepů (slovosled, množná čísla a podobně)
- Citace 5, 9, 12 a 46 mají chybně uvedené autory
- Obrázek 2 nemá zdroj (výtvar autora?)
- Výsledky MS se většinou píšou jako calculated/measured (aby bylo možné porovnání)
- Syntéza 2-hydroxypalmitové kyseliny – na neutralizaci 10 ml 2M NaOH nestačí 20 ml 0,1M HCl (jeví se, jakoby produkt byl stále ve formě soli)
- Experimentální část - syntéza – bylo by dobré sjednotit formát zápisu přístrojů/dodavatelů – někde je psána celá adresa, jinde jen společnost a jinde zase výrobce úplně chybí (NMR)
- Strana 36 – ve vzorci pro výpočet kumulativního množství je chyba
- Strana 38 – vektor rozptylu Q je přímo úměrný 2θ , nikoliv θ

Dotazy:

- Schéma 1 – acylace sfingosinu za vzniku Cer AS16 běžela jen na 74%, proč? Tato reakce obvykle probíhá lépe.
- Schéma 1 – v posledním kroku vzniká skoro dvojnásobek nechtěného produktu – lze změnit reakční podmínky, aby nevznikal nebo se snížilo jeho množství?
- Sloučenina Cer-24AS16-24 – jak bylo určeno, kde se nachází 4. řetězec? Poslední acylace může teoreticky probíhat na obou sekundárních OH skupinách a ze spekter není zřejmé, co je vlastně produktem – byl takovýto vedlejší produkt pozorován i u např. Cer 16NS16?
- Proč byl při charakterizaci látek v chemické části použit jiný IR spektrometr (Nicolet Impact 6700) než v části s lipidovými membránami (Nicolet Impact 400D)
- Strana 34 – koeficient 1,393 – jakým způsobem byl validovaný?
- Jednoduchý model – proč si myslíte, že se tak zvýšila impedance při přechodu z koncentrace 0% (kontrola) na 5%?
- Strana 41 – Flux theofylinu – jak si vysvětlujete, že váš flux TH kontrolní membrány (0,12 ug/cm²/h) je přibližně 4 krát nižší, než flux TH v práci Pullmannová a kol. (Biochim. Biophys. Acta, 2014), ve které byly využity membrány s identickým složením? Podobně indometacin – vaše kontrola je více než dvakrát nižší než v publikaci
- Strana 50 – flux TH – proč je opět flux kontrolní membrány více než 5 krát nižší než v literatuře (Pullmannová, Biochim. Biophys. Acta, 2014), když byly použity stejné membrány?
- Strana 55 – byl nějak kvantifikován poměr mezi intenzitami SPP a chol nebo je to jen odhad?

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 23.5.2017

.....
podpis oponentky / oponenta