

„Studium kinetiky a mechanismu inhibice cholinesteráz novými inhibitory“

Hlavním cílem této diplomové práce bylo podrobné testování 12 nových potenciálních inhibitorů cholinesteráz. U většiny z nich byly zjištěny vyšší hodnoty indexů pI_{50} s příznivým rozdělovacím koeficientem a to i při poměrně komplikované struktuře, která má prostorovou obdobu s používaným lékem Alzheimerovy choroby „Donepezil“. Studované substituované benzothiazoly jsou doposud málo známou skupinou inhibitorů acetylcholinesterázy a proto je u nich reálný předpoklad výzkumné i publikační priority. Kladně hodnotím i zvolenou homologickou řadu substituentů, která umožnila vyvodit závěry ze souvislostí mezi strukturou a délkou uhlíkového řetězce a inhibiční účinnosti, resp. rozdělovacího koeficientu. U všech studovaných derivátů byly stanoveny indexy IC_{50} spektrofotometricky, hodnoty inhibiční rychlostní konstanty k_3 pH-statovou metodou a rozdělovací koeficienty v soustavě 1-oktanol – voda spektrofotometricky.

V diskusi autorka uvádí, že ověřila platnost rovnice Michaelis-Mentenové pro neinhibované i inhibované hydrolýzy s kladným výsledkem. Dále uvedla, že studované deriváty jsou nadějnými inhibitory cholinesteráz s příznivým průnikem hemato-encefalickou bariérou. Z výsledků práce vyplývá i zajímavý vliv struktury substituentů na inhibiční a penetrační aktivitu, který umožnil autorce i výběr nejúčinnějších inhibitorů.

V úvodních kapitolách práce prokazuje diplomantka dobrý přehled o teoretické i experimentální problematice studia inhibitorů cholinesteráz a o jejich farmakologickém využití při léčbě Alzheimerovy choroby. Prostudovala celkem 53 převážně cizojazyčných literárních zdrojů a získané poznatky aplikovala zejména v teoretické a v diskusní části diplomové práce.

K práci mám tyto připomínky:

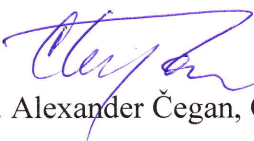
- 1) str.13, 4.ř. zdola: Inhibitory cholinesterázy neodbourávají, pouze inhibují.
- 2) str. 25: chybí citace [43]
- 3) str. 31 – 33: chybí citace [51]
- 4) str. 33, rovnice 2.9. je chybná – vysvětlete proč.
- 5) str. 35, 36 ve schématech 2.11, 2.12 a 2.14 jsou nepřesné označení reakcí – kterých?
- 6) K části „Literatura“: citace [1] a [47] jsou stejné, citace [19] chybně Alzheimer's, citace [27] chybně Acetylcholinesterase, Acetylcholine-Binding, citace [27] chybně LIAO, citace [43] chybí et al. a chybně je uvedeno Elsevier Ltd., správně Bioresour. Technol., atd. Uvádění citací je nekonzistentní, někde jsou celá příjmení, někde jen iniciály, někde jsou plné názvy časopisů, jinde zkratky. V názvech publikací jsou nesprávně používána velká písmena. Konstatuji, že diplomantka v této části často nerespektovala citační normu ISO 690 ČSN 010197, a to celkově výbornou úroveň její práce snižuje.

Přes uvedené připomínky pokládám tuto diplomovou práci za výborně teoreticky i experimentálně provedenou, která splnila podmínky zadání a prokazuje schopnosti diplomantky orientovat se v uvedené problematice.

Doporučuji uvedenou diplomovou práci k obhajobě a hodnotím ji známkou

výborně – (m)

V Pardubicích 13.05.2011


doc. Ing. Alexander Čegan, CSc.