

Posudek vedoucího diplomové práce **Martiny Zatloukalové** s názvem

Inhibice acetylcholinesterasy syntetickými karbamáty

Tato diplomová práce vznikala po celý školní rok 2009 / 2010 na Katedře fyzikální chemie. V zimním semestru autorka studovala již známou literaturu, vyhledávala novinky o dané problematice a seznamovala se se způsoby sledování aktuálních reakčních směsí vznikajících v průběhu neinhibované i inhibované *in vitro* hydrolýzy acetylcholinu katalyzované enzymem acetylcholinesterasou ve formě komerčně dostupného enzymového preparátu z mořského úhoře. Analýzy byly prováděny dvěma nezávislými metodami: HPLC, která dovoluje paralelní stanovení aktuálních koncentrací tří hlavních reakčních složek, tj. acetylcholinu, cholinu a kyseliny octové, a pH-statovou, založenou na kontinuálním sledování tvořící se kyseliny octové. V letním semestru autorka nejprve ověřila platnost rovnice Michaelis-Mentenové pro neinhibovanou shora uvedenou hydrolýzu s danou frakcí enzymového preparátu v celém rozsahu reakce a stanovila příslušné kinetické parametry. Pak otestovala inhibiční schopnost 19 nových karbamátových derivátů. Zjistila, že způsob inhibice všech těchto látek lze s více než devadesátiprocentní pravděpodobností vyjádřit ve sledovaném reakčním čase reakčním schématem kompetitivní nevratné inhibice a stanovila příslušné inhibiční rychlostní konstanty pro podmínky 25°C, pH 8, katalytickou aktivitu enzymu 0.14 U a iontovou sílu 0.11 M. Dále změřila pro všechny tyto inhibitory originální metodou hodnoty koncentračních rozdělovacích koeficientů mezi 1-oktanol a vodu při 25°C. Obdržené výsledky v rozsáhlé diskusi kriticky zhodnotila.

Po celou dobu pracovala autorka velmi pečlivě a svědomitě, výsledky se mnou i s Mgr. Štěpánkovou diskutovala. Tomu také odpovídá jak technická tak obsahová kvalita i význam této diplomové práce. Ta, jako jedna z prvních nám známých z literatury, obsahuje obecnější pohled na vliv dvou řad vybraných substituentů na karbamátovém skeletu na penetrační schopnost a inhibiční účinek výsledných karbamátů na hydrolýzu ACHE *in vitro* pomocí ACHE. Tyto informace jsou základem cíle výzkumu, jehož je tato diplomová práce součástí, tj. schopnosti navrhnout takovou strukturu karbamátu, který bude lepším lékem na Alzheimerovu chorobu než jsou ty dosavadní. Práce obsahuje rovněž malou analytickou novinku – způsob výpočtu aktuálních koncentrací acetylcholinu a kyseliny octové z jejich společného signálu na HPLC chromatogramu.

Dále konstatuji, že tato diplomová práce se již stala součástí rukopisu nové publikace a diplomantka je spoluautorkou.

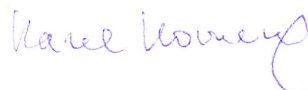
Moje připomínky k práci byly do ní zabudovány již během jejího vzniku.

Z uvedených důvodů **hodnotím tuto diplomovou práci známkou**

výborně

a doporučuji ji k obhajobě. V případě úspěšné obhajoby na příslušné úrovni navrhuji její zařazení do soutěže o nejlepší diplomovou práci Chemicko-technologické fakulty.

V Pardubicích 04. 05. 2010



Doc. Ing. Karel Komers, CSc.
vedoucí diplomové práce