

Posudek školitele na diplomovou práci **Bc. Jakuba Hutvyry** s názvem „**Komplexní sloučeniny zlata s různě substituovanými deriváty hypoxantinu s potenciální biologickou aktivitou**“  
(obor Anorganická chemie, školní rok 2013/2014)

---

Předložená diplomová práce o rozsahu 49 stran podává shrnutí rešeršní a syntetické práce týkající se komplexních sloučenin zlata, kdy Teoretické části je věnováno 18 stran a část praktická skládající se z kapitol Experimentální část a Výsledky a diskuze je sepsána na 19 stranách. Dalšími částmi práce jsou standardně Úvod a Závěr. Práce se odkazuje celkem na 78 převážně zahraničních knižních, časopiseckých a internetových zdrojů.

První kapitola Teoretické části stručně uvádí zlato jako chemický prvek, přehledně jsou shrnuty základní vlastnosti a sloučeniny v různých oxidačních stavech. Další kapitola nazvaná Hypoxantin má poněkud zavádějící název, protože se zde autor věnuje důležitým organickým sloučeninám odvozeným od purinu z pohledu různé biologické aktivity, přičemž zásadní postavení mají sloučeniny s praktickým terapeutickým využitím. Větší prostor je věnován důležitým funkcím purinových derivátů jako inhibitorů enzymů CDK a AGT. Vzhledem k tomu, že následující kapitoly se opět věnují zlato, pro lepší logickou návaznost bych doporučila umístit kapitolu týkající se derivátů purinu až nakonec Teoretické části. Stěžejní pozornost rešeršní části je věnována terapeutickému využití sloučenin zlata a jejich osudu ve fyziologickém prostředí. Tyto kapitoly považuji za velmi zdařilé, stručně a přehledně poskytují zásadní informace o sloučeninách zlata používaných v moderní medicíně k léčbě revmatoidní artritidy, dále se autor věnuje i oblastem, v nichž by sloučeniny zlata mohly najít budoucí využití, tedy oblasti výzkumu rakoviny, AIDS a parazitárních onemocnění. Autor jednoznačně prokázal, že při rešeršní části pročetl velké množství odborných textů, z nichž vybral opravdu klíčové informace a podal tak jasnou motivaci pro studium komplexních sloučenin zlata obecně. Celá kapitola je vhodně doplněna obrázky.

Experimentální část je psána ve formátu, který se používá při publikaci výsledků v zahraničních časopisech. Tedy jsou stručně uvedeny použité materiály a metody, deriváty hypoxantinu použité jako *N*-donorové ligandy byly připraveny podle již publikovaného postupu, proto je uveden jen odkaz na literaturu, podobně jako u přípravy Au(I) komplexů; dále v kapitole nalezneme výsledky fyzikálně-chemické charakterizace komplexů a popis experimentálního provedení biologických testů.

Na dalších devíti stranách diplomové práce (část Výsledky a diskuze) je provedena diskuze výsledků fyzikálně-chemické charakterizace a biologického testování. Tato část je opět psána ve formátu článků ze zahraničních časopisů, tedy se stručným popisem a diskuzí zásadních výsledků. Tento způsob sepsání kapitoly hodnotím velmi kladně, protože si autor osvojil způsob řazení informací v publikacích, což jistě využije při reálném sepsávání výsledků pro potřeby publikace v impaktovaném časopise. Komplexy byly charakterizovány elementární analýzou, hmotnostní spektrometrií, infračervenou a NMR spektroskopií. Navíc se podařilo získat dva komplexy ve formě monokrystalu, takže molekulová struktura těchto látek byla jednoznačně určena. U všech komplexů bylo prokázáno analogické složení, takže byli pro popis průběhu termického rozkladu pomocí simultánní TG/DTA analýzy zvoleni dva reprezentativní zástupci. Stěžejní část této kapitoly je pak věnována popisu výsledků testování biologické aktivity. U připravených komplexů byla prokázána významná *in vitro* protizánětlivá i protinádorová aktivita, přičemž autor výsledky vhodně komentuje a dává do souvislostí, vše je srovnáno se zvolenými standardy, tedy používanými léčivy Auranofinem a *cisplatinou*. Celá diskuze výsledků je sepsána věcně, s popisem zásadních faktů a vlastností, vše je pro přehlednost navíc vhodně doplněno obrázky, grafy a tabulkami.

V závěru pak autor celou práci shrnuje, hodnotí a zdůrazňuje nejzásadnější výsledky i s výhledem na budoucí fázi studia připravených látek, kterými jsou plánované *in vivo* testy protizánětlivé aktivity.

Jako školitelka bych ráda zdůraznila, že student pracoval velmi samostatně jak v rešeršní, tak v experimentální části práce, byl schopen řešit nastalé problémy a navrhnout alternativní postupy práce na základě studia publikované literatury. Rešerši k tématu neustále doplňoval novými poznatky. Podílel se také na vlastní charakterizaci připravených látek a velmi samostatně přistoupil i k interpretaci získaných dat.

Předložená diplomová práce je sepsána srozumitelně a přehledně, s velmi dobrou grafickou úpravou. Přesto se autor nevyvaroval překlepů a nevhodných formulací, či formálních nedostatků.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

- z pohledu názvoslovných pravidel se v práci objevují nedostatky, např. vzorec pro kyanid zlatný jako  $[\text{Au}(\text{CN})_2]$  (Úvod),  $\text{Au}(\text{CN})_2^-$  (str. 19); komplexní aniont  $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$  označen jako aurokyanid; „skupina fosfinů zlatných“ (str. 11), název komplexu  $[\text{AuCl}(\text{PEt}_3)]$  triethylfosfinchlorid zlatný (str. 13), nejednotnost v označení derivátů hypoxantinu (číslování kyslíkového atomu v pozici 6 purinu)
- uvítala bych větší zpřehlednění použité terminologie, např. *cisplatin* je zmíněna na stranách 6, 10 a 11, ale vysvětlení, o jaký komplex se jedná a jeho význam, je zmíněno až na str. 13; dále jsou zmíněny názvy enzymů cathepsin B (str. 11) a reversní transkriptasa (str. 17), ale z textu není jednoznačně zřejmá souvislost tohoto enzymu s rozvojem příslušné nemoci; je použito termínu chrysotherapie, ale není uvedeno jeho vysvětlení
- zkratka  $\text{IC}_{50}$  by si zasloužila přesnější definici než je uvedena v práci („koncentrace, při které je zabito 50% buněk“)
- str. 9 Který derivát hypoxantinu je reálně v klinických testech? Která biologická aktivita je využita?
- str. 18 nejasná je formulace „nejlepším [inhibitorem] je auranofin s nanomolárními hodnotami“ – hodnotami čeho?
- na závěr Teoretické části by podle mého názoru měla být zmíněna práce Trávníček et al. J. Med. Chem. 55, 4568, 2012, v níž jsou popsány protizánětlivé Au(I) komplexy zlata s deriváty adeninu, které by poskytly jednoznačnou motivaci, proč byly v rámci praktické části práce studovány Au(I) komplexy s deriváty hypoxantinu
- Experimentální část - bylo v rámci přípravy popsaných komplexů publikovaný syntetický postup nutné nějakým způsobem modifikovat či optimalizovat? V citované práci se nepodařilo připravit monokrystaly, jaké metody autor použil a které byly nevhodnější?
- nevhodná formulace „komplexy 1 a 4 byly změřeny na termickém analyzátoru TA/DTG“ a podobný překlep „TA/DTA měření“ (str. 28)
- v experimentální části je uvedeno, že byl jako báze použit KOH, ale v části Výsledky a diskuze je zmíněn NaOH, prosím o vyjasnění.
- v části Výsledky a diskuze není uvedena citace na literaturu k interpretaci infračervených spekter
- v části Výsledky a diskuze jsou popsána hmotnostní spektra s intenzivním píkem kolem 1100  $m/z$ , tento ale chybí ve výčtu přiřazených fragmentů v Experimentální části
- chybná jednotka Obr. 25 (chemický posun [Hz])

Vlastní testování a vyhodnocení výsledků biologické aktivity bylo provedeno ve spolupráci s Katedrou buněčné biologie a genetiky, případně Dr. Janem Hoškem, chybou tedy je, že v práci není kolegům poděkováno.

Výše zmíněné připomínky a poznámky jsou ovšem, dle mého názoru, více než vyváženy zajímavostí a významem výsledků získaných v rámci předložené diplomové práce. Autor byl totiž schopen připravit jednak výchozí organické deriváty v odpovídající čistotě, zejména pak ucelenou sérii komplexů zlata charakterizovaných jako chemická individua, byl schopen optimalizovat podmínky krystalizace a získat tak monokrystaly dvou z devíti připravených komplexů, navíc byly tyto komplexy charakterizovány jako látky vykazující výraznou *in vitro* cytotoxickou aktivitu srovnatelnou nebo několikanásobně vyšší než používané léčivo *cisplatin* a současně jsou to látky s protizánětlivými účinky *in vitro*, které budou dále studovány *in vivo*. Zajímavost těchto látek dokladuje i to, že jejich použití je předmětem podané přihlášky národního patentu a budou publikovány ve vybraném prestižním impaktovaném časopise. Proto konstatuji, že předložená diplomová práce jednoznačně splňuje požadavky kladené na tento typ závěrečných prací, a proto ji **DOPORUČUJI** k obhajobě.

Návrh hodnocení: A

V Olomouci dne 12. května 2014

.....  
Mgr. Radka Křikavová, Ph.D.  
(vedoucí práce)