

ing. Jan Vacek, Ph.D.

Univerzita Palackého v Olomouci

ÚSTAV LÉKAŘSKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

tel.: 585 632 303

e-mail: jan.vacek@upol.cz

Věc: Posudek diplomové práce „Interakce benzo[c]fenantridinových alkaloidů s biomolekulami“ Michala Bilera

Předkládaná diplomová práce se zabývá popisem spektrálních charakteristik metabolitu chelerythrinu (NK-109) a jeho redukované formy. Práce je rozdělena do dvou částí, v té první se autor věnuje popisu již publikovaných poznatků (str. 1-27). V navazující části je text (str. 28-44) zaměřen na spektrální analýzu obou alkaloidů a studium jejich interakce s DNA. Text diplomové práce je doplněn celkem 41 citacemi odborné literatury a bohatou obrázkovou dokumentací.

Přípomínky a dotazy:

- a)** Autor ve své práci uvádí (např. str. 17, 26, 27), že zkoumané isochinolinové alkaloidy mohou být využívány k léčebným účelům. Protinádorová aktivita isochinolinů byla však prokázána primárně na úrovni *in vitro*. Jaký je skutečný farmakologický potenciál studovaných látek?
- b)** V diplomové práci (např. str. 16) jsou vedle sebe používány termíny „biologická“ a „fyziologická“ aktivita. Jaký je významový rozdíl v těchto termínech?
- c)** Autor na str. 16 popisuje protonizaci/deprotonizaci jakožto hlavní činitel měnící spektrální charakteristiky redukované formy NK-109 v závislosti na pH rozpouštědla. Má autor představu o mechanismu zmíněné rovnováhy?
- d)** Na str. 22 jsou popisovány typy DNA molekulárních interakcí. Do kategorie „kovalentních interakcí“ autor řadí zlomy v řetězci DNA a další efekty, které jsou obvykle spojeny s poškozením DNA, jakožto důsledek interakce s vysoce reaktivními substancemi. Tvorba kovalentní vazby DNA s nízkomolekulárním ligandem vede obvykle ke vzniku tzv. aduktů. Proším o specifikaci, jaké typy aduktů mohou vznikat u ssDNA vs. dsDNA.

e) Na str. 23 jsou mezi DNA interkalátory řazeny taktéž látky, které se váží do velkého žlábků DNA dvojšroubovice. Jaký je mechanismus interakce, která je současně vedena jako interkalace a vazba do velkého žlábků (např. komplexy rhodia)?

f) Může chelerythrin skutečně interkalovat do struktury dvojšroubovicové DNA, viz str. 27?

g) Jaká je stabilita NK-109 a jeho redukováného derivátu ve vodném prostředí?

h) Bylo by možné použít pro provedení inkubačních experimentů alkaloidů s DNA vodné pufrů?

ch) Jaká je rozpustnost zkoumaných alkaloidů v prostředí, ve kterém byly inkubovány s DNA? Může ovlivnit tvar saturačních křivek (obr. 8, 9, 12 a 13) snížení rozpustnosti zkoumaných substancí, především při koncentracích vyšších jak 10 μM ?

Závěrem krátké shrnutí. U předložené diplomové práce oceňuji velmi dobře vypracovaný literární přehled s názornou obrázkovou dokumentací. Získané výsledky byly dány do souvislosti se zahraniční literaturou a jsou bezesporu přínosem pro základní interpretaci spektrálních charakteristik obou studovaných látek. Jako cenné považuji především pilotní analýzy alkaloidů v přítomnosti DNA. Na základě uvedeného doporučuji diplomovou práci Michala Bilera k obhajobě.

V Olomouci, 8.5.2013

Jan Vacek