



Prof. Michal Hocek, Ph.D., DSc.

Head of Research Team in Bioorganic and Medicinal Chemistry

Posudek školitele

na disertační práci

New functionalized nucleic acids for applications in chemical biology

autor: **Ing. Pavel Kielkowski**

Ing. Kielkowski vypracoval disertaci pod mým vedením během 5 let od září 2009 do srpna 2014. Tématem jeho práce byl design a enzymatická syntéza několika nových typů oligonukleotidů a DNA s modifikacemi ve velkém žlábků a jejich využití v chemické biologii. Tohoto obtížného a multidisciplinárního tématu se zhostil s velkým elánem a invencí a všechny studijní povinnosti i vědeckou práci úspěšně zvládl.

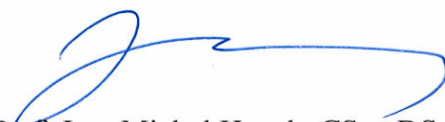
V první části disertace navrhnul a syntetizoval "dvouhlavé" nukleotidy nesoucí druhou nukleobázi směřující do velkého žlábků DNA a vyvinul systém pro testování inhibice DNA methyltransferas, na němž budou nyní testovány další deriváty. Ve druhé části disertace se mu podařilo vyvinout první chemický prepínač rozpoznání a štěpení DNA restrikčními endonukleasami pomocí ochrání velkého žlábků chemicky štěpitelnými silylovými skupinami. Stejný silylovaný nukleotid potom použil i pro novou obecnou metodiku pro klonování a expresi genů, kde chráněním centrální části genu lze obejít problém s vícenásobným štěpením RE. Nejzajímavější byla ale závěrečná část disertace, kde vyvinul testovací metodu a systematicky prostudoval kompetitivní enzymatické inkorporace modifikovaných nukleotidů v přítomnosti jejich přirozených protějšků a zjistil, že celá skupina 7-substituovaných 7-deaza-dATP analogů jsou výrazně lepšími substráty DNA polymeras než přirozený dATP. Na tuto práci budou navazovat další studie směřující k in vivo aplikacím. Z jeho práce zatím resultovaly 4 publikace v renomovaných mezinárodních časopisech (2x *Angew. Chem. Int. Ed.*, *J. Org. Chem.* a *ChemBioChem*), a nejméně jedna další publikace se připravuje.

V rámci svého multidisciplinárního projektu Ing. Kielkowski zvládnul nejen metodiku organické syntézy a izolace a spektroskopické charakterizace látek, ale i biochemie a některé molekulárně-biologické metody. Kromě své vědecké práce Ing. Kielkowski absolvoval všechny předepsané zkoušky i rigorózní zkoušku.

Ing. Kielkowski je mimořádně talentovaný a pracovitý mladý vědec, který má všechny předpoklady pro další úspěšnou kariéru po absolvování kvalitní postdoktorské stáže. Na základě svých vynikajících výsledků a publikací byl již přijat na stáž k Prof. Stefanovi Sieberovi na TU Mnichov od listopadu 2014.

Závěrem mohu s potěšením konstatovat, že Ing. Kielkowski splnil všechny studijní i vědecké předpoklady pro udělení titulu Ph.D. a jeho disertační práci tedy doporučuji k obhajobě a dalšímu řízení k udělení tohoto titulu.

V Praze 27. 10. 2014



Prof. Ing. Michal Hocek, CSc., DSc.