

**Oponentský posudek doktorské disertační práce  
RNDr. Martina Dračínského:**

**„Syntéza derivátů elipticinu a studium jejich interakcí s DNA“**

.....

Doktorská disertační práce RNDr. Martina Dračínského se sestává z 108 stran textu členěného standardním způsobem.

RNDr. Dračínský se zabýval syntézou derivátů elipticinu, teoretickými výpočty a  $^1\text{H}$  NMR studií interakcí některých derivátů eliptocinu s oligonukleotidy.

Ve stručném Úvodu jsou uvedeny vlastnosti elipticinu a popis jeho protinádorové aktivity. Cílem práce (str. 12) bylo připravit některé deriváty elipticinu v dostatečném množství a čistotě, pomocí NMR spekter prostudovat způsob vazby elipticinu s oligonukleotidy a prostudovat možnosti využití jednoduchých empirických potenciálů pro molekulární modelování interakcí mezi interkalátory a bázemi DNA.

V kapitole 3, nazvané Syntetická část, jsou nejprve popsány známé strategie přípravy derivátů elipticinu spočívající ve vhodné volbě výchozích látek při postupném budování kruhů. Následuje popis přípravy 19 derivátů elipticinu a jejich charakterizace zejména pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spekter.

Kapitola 4 se týká výpočtů. Nepovažuji se za dostatečně kvalifikovaného k detailnímu posouzení této části.

Kapitola 5 popisuje NMR studii charakterizující interakce derivátů elipticinů s oligonukleotidy. Změny  $^1\text{H}$  chemických posunů jsou velmi malé a jsou v rozmezí 0.01 až 0.07 ppm. Jsou uvedeny jen pro velmi omezený počet protonů. Předpokládám, že pro zbylé protony byl efekt nulový. Dále je popsáno dynamické chování kyselých protonů v závislosti na teplotě.

Na stranách 83-100 jsou uvedeny přílohy. Disertace je zakončena 170 literárními odkazy a poděkováním.

Záběr disertační práce je velmi široký; od syntézy, přes teoretické výpočty k přiřazení  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spekter a  $^1\text{H}$  studii interakcí s nukleotidy.

K práci mám následující připomínky a komentáře:

- 1) Název práce částečně neodpovídá skutečnosti, protože nebyly studovány interakce s DNA, ale s modelovými oligonukleotidy.
- 2) Presentace výsledků je při šíři záběru disertační práce poměrně obtížná. Uvítal bych mnohem zřetelnější odlišení literárních výsledků od výsledků vlastních.
- 3) Na str. 32 - 40 je u řady látek uvedeno, že se změřená  $^1\text{H}$  NMR spektra shodují s již publikovanými daty. Připravované látky byly tudíž známy. Postrádám srovnání například výtěžků, čistoty látek, teplot tání, a pod., u nově metody přípravy s dříve použitým syntetickým postupem.
- 4) Řada přiřazení  $^1\text{H}$  NMR spekter uvedených v literatuře byla opakována. Bylo to děláno s cílem jednoznačně přiřadit  $^{13}\text{C}$  chemické posuny?
- 5) Str. 31: Je uvedena hodnota směšovací perioda v NOESY spektrech 0.3 s, ale str. 62 je komentována jako nejvýhodnější hodnota 0,1 s. Byla hodnota 0.3 s používána jen pro deriváty elipticinu? Mělo by smysl, resp. bylo testováno, použití ROESY při prokázání prostorových interakcí?
- 6) Změny  $^1\text{H}$  chemických posunů jsou velmi malé a jsou v rozmezí 0.01 až 0,07 ppm. 0,01 ppm odpovídá na použitém NMR spektrometru jen čtyřem Hz. Jaká byla přesnost měření (digitální rozlišení) a jak přesně byla udržována teplota, aby tyto hodnoty bylo možné považovat za spolehlivé?
- 7) Zajímalo by mne, zda má disertant nějakou představu, proč existuje tak velký rozdíl ve výtěžku při použití tosylchloridu a benzensulfochloridu (str. 19)?
- 8) Na str. 41 je uvedeno, že se používá molekulové modelování bez konfrontace s experimentálními daty. Co je pak kritériem použitelnosti?

- 9) Na str. 5 je uvedeno dávkování  $80 \text{ mg/m}^2$ . Je látka opravdu dávkována v závislosti na ploše nebo se jedná o překlep?
- 10) Podle zákona musí disertační práce obsahovat původní výsledky, což bylo nepochybně splněno, a výsledky předkládané v disertaci mají být také uveřejněny. Nenašel jsem informaci o tom, zda už byly výsledky publikovány v odborných časopisech.

### **Závěr:**

Podle mého názoru RNDr. Martin Dračínský odvedl kvalitní syntetickou práci, získané produkty dostatečně charakterizoval, provedl teoretické výpočty a NMR studii charakterizující interakce derivátů elipticinů s oligonukleotidy. Jeho práce přinesla nové poznatky a splňuje kritéria vyžadovaná pro udělení vědecké hodnosti. Proto disertační práci RNDr. Martina Dračínského „Syntéza derivátů elipticinu a studium jejich interakcí s DNA“

### **d o p o r u č u j i**

jako podklad k dalšímu řízení k udělení vědecké hodnosti Ph.D.

Prof. Ing. Antonín Lyčka, DrSc.  
Výzkumný ústav organických syntéz a.s.  
Rybitví 296  
532 18 Pardubice 20

V Pardubicích 30.7.2006