Oponentský posudek dizertační práce **Mgr. Martina Dračínského**:

Syntéza derivátů elipticinu a studium jejich interakcí s DNA

Dizertaci **Mgr. Martina Dračínského** považuji za kvalitní multidisciplinární práci překlenující organickou syntézu poměrně komplikovaných heterocyklických sloučenin, práci s oligonukleotidy, měření a interpretaci NMR spekter komplexů oligonukleotidů s využitím různých NMR technik a metody výpočetní chemie. Je vskutku málo takto zaměřených prací a za pozoruhodné pokládám skutečnost, že veškeré experimenty, měření a interpretace byly provedeny samotným dizertantem. Již při zběžném pohledu jsou patrné dizertantovi hluboké teoretické znalosti NMR a výpočetních method a technik, včetně praktických zkušeností při interpretaci získaných dat.

Dizertant si zvolil obtížný systém – fyzikálně chemické studium interakcí elipticinu a jeho derivátů s oligonukleotidy. Význam této studie je především v tom, že ačkoliv je elipticin již dlouho používan jako kancerostatikum, mechanismy jeho účinku nejsou dosud zcela objasněny. Jednou z cílových struktur pro elipticin jsou nukleové kyseliny kde dochází k interkalaci a následně k inhibici replikace DNA, případně k inhibici transkripce.

Nebudu zde opakovat cíle dizertace a přímo bych přešel k dotazům, komentářům a připomínkám.

1. Str. 5, poslední řádek dole. „Elipticin je podáván intravenózně v dávce 80 mg/m^2 na den.....“ Doufám, že se nejedná o plochu pacienta...??!!
2. Str. 18. Elipticin je zde označen jako římská **V**. Vzorec **V** jsem však nalezl až na str. 33. Další vzorec elipticinu je na str. 13 a má číslo arabská **1**. Za trochu nešťastné považuji užití římských a arabských číslic.
3. Str. 23, druhá věta posledního odstavce kde se popisuje příprava 13-hydroxyelipticinu z 13-acetoxy-9-nitroelipticinu přes aminoderivát, diazosloučeninu a redukci diazoderivátu. Je toto původní dizertantova syntéza???
4. Str. 34, příprava látky **VIII**. *N*-sulfonylace jsou většinou velmi výtěžné reakce. Čím mohl být způsoben nízký výtěžek *N*-benzensulfonylderivátu **VIII**??
5. Str. 81. Zde zmiňujete „.... že v neutrálním prostředí dochází k interkalaci ve větší míře než v kyselém prostředí, kde je elipticin protonován a zřejmě se váže na oligonukleotid i jiným způsobem než interkalací (například vazbou do velkého nebo malého žlábku duplexu).“ Pravděpodobně máte na mysli coloumbické interakce fosfátových skupin s pyridiniovou částí elipticinu ?? Máte pro to nějaké podpůrné důkazy, např. z kvantově chemických výpočtů??

6. Str. 81, předposlední bod Závěru, který se týká diskuze kolem stabilizace a destabilizace použitých oligonukleotidů v přítomnosti elipticinu a 9-hydroxyelipticinu. Můžete podrobněji komentovat jak si tyto jevy vysvětlujete?? V této souvislosti bych se dále rád otázal, zda-li jste pozoroval něco jako vznik kovalentního intermediátu elipticinu nebo jeho derivátu s oligonukleotidy tak jak je zmíněno na str. 7 (cit 25,45). Máte představu jak by takový kovalentní intermediát mohl vypadat??

Předložená dizertace a autoreferát obsahují všechny náležitosti. S potěšením musím konstatovat, že dizertant prokázal vysokou profesionalitu jak při experimentování tak při interpretaci a zpracování výsledků. Práce je objevná a otevírá nové obzory pro další práce tohoto typu. Jednoznačně doporučuji dizertační práci Mgr. Martina Dračínského k dalšímu řízení.

V Praze dne 31.7.2006

Ing. Ivan Rosenberg, CSc.