



Oponentský posudek doktorské disertační práce

Uchazeč: *Mgr. Vlastimil Zíma*

Název práce: **Molecular dynamics simulations of ion channel TRPA1**

Předkládaná práce se zabývá důležitou a aktuální tematikou studia struktury a funkce TRP iontových kanálů. Přestože v práci řešená problematika je v zásadě základní výzkum tak má potenciál směřující k praktickému využití v humánní medicíně např. k vývoji nových analgetik.

Jako velmi pozitivní vnímám to, že se uchazeč (soudě i dle publikovaných výsledků) dlouhodobě úzce spolupracuje s experimentálně zaměřeným pracovištěm, a přestože při své práci aplikuje především teoretické přístupy (počítačové modelová biomolekul), tak úspěšně využívá jejich prediktivní potenciál k předpovědím struktury, dynamiky či funkce studovaných TRP iontových kanálů a stimuluje tak další pokrok i v jejich experimentálním studiu. Užitečnost takové spolupráce dokladují společné publikace, které jsou přílohou práce. Je z nich patrné, že podstatná část práce byla publikována formou pěti příspěvků v renomovaných mezinárodních časopisech s celkovým IF 23,2. Část starších výsledků pak byla zveřejněna formou dvou příspěvků v českých lékařských časopisech.

Po formální i jazykové stránce je předkládaná práce kvalitně zpracovaná a obsahuje jen minimální množství chyb. Pozitivně hodnotím teoretický úvod práce v němž autor přehledně a srozumitelně shrnuje dosavadní poznatky o napětím-řízených iontových kanálech a typech TRP receptorů. Přínosem je i to, že práci je též zmiňován postupný vývoj poznání na poli studia iontových kanálů v průběhu poslední dekády. V metodické části práce jsou pak uvedeny teoretické základy a metodické principy autorem používaných metod teoretické chemie se zřetelem na molekulovou mechaniku. Snad jen členění výsledkové části mi přijde poněkud komplikované. Pro čtenáře by mohlo být srozumitelnější, kdyby se v této části autor méně nechal svazovat strukturou vlastních publikací a pokusil se některé výsledky ještě více zestručnit a vzájemně je integrovat, mám na mysli např. čtyři rozsáhlejší kapitoly popisující různé aspekty TRPA1 kanálu (4.1 až 4.4). Naopak zajímavá poslední kapitola výsledků porovnávající Gibbsovy energie vazby čtyř ligandů na transmembránový komplex obsahující Na-kanál by mohla být podrobnější i vzhledem k tomu, že tyto výsledky nejsou narozdíl od těch dříve zmíněných čtenářům k dispozici ještě i ve formě přiložených publikací.

K vlastní práci bych měl několik komentářů či připomínek spadajících spíše do problematiky chemie a biologie:

1. první věta na s. 5 by dávala lepší smysl kdyby začínala např. slovním spojením „Evolution in the field of ...“
2. v citaci na s.5 ř.17 jsem nenašel v práci zmiňovanou interakci TRPV1 s paracetamolem
3. první věta na s. 7 je poněkud nepřesná - prakticky pouze gram-negativní bakterie (např. *E. coli*) jsou vůči okolí ohraničeny dvěma vrstvami fosfolipidové membrány
4. věta na s. 7 ř. 22 by mohla naznačovat, že nenasycené mastné kyseliny vázané ve fosfolipidech by mohli při za podmínek fázového přechodu membrány na solid-gel přecházet z *cis* na *trans* izomer, k tomu to energeticky dosti náročnému kroku ale dochází až za mnohem drastičtějších podmínek a/nebo za přítomnosti vhodného katalyzátoru
5. v Tabulce 4.1 kde uvádíte výsledky FEP výpočtů se mi zdá, že používáte sloučeninu ve formě kationtu, přiznám se nevím jaké má pKa, ale dle jejího vzorce soudím, že tato sloučenina bude za fyziologického pH elektroneutrální popř. v rovnováze se svým aniontem

Dále mám několik otázek a podnětů k diskusi:

6. Jedním z předmětů Vašeho studia byla i studie strukturní rozdílů mezi otevřenou a zavřenou formou ankyrinového receptoru. Mohl byste např. pomocí strukturního alignmentu jejich nejnovějších modelů tyto rozdíly vizualizovat?
7. V některých svých pracích (viz např. s. 53 a 68) používáte k solvataci systému poměrně nefysiologicky vysokou koncentraci iontů (0,5 M NaCl). Přináší to nějaké výhody?
8. Všiml jsem si, že pro MD používáte různé programové balíky (NAMD, ACMD, GROMACS), mohl byste stručně porovnat, v čem spočívají jejich výhody/nevýhody?

Závěrem konstatuji, že si nemyslím, že výše uvedené komentáře a diskusní podněty, snižují kvalitu předložené práce, ta dle mého názoru zcela splňuje požadavky kladené na práce tohoto typu a zároveň společně s příloženými publikacemi dokladuje dostatečné předpoklady autora k samostatné vědecké práci.

V Praze, 12. 9. 2018

Doc. RNDr. Václav Martínek, Ph.D.