

Oponentský posudek disertační práce **Mgr. Tomáše Kubaře**

Termodynamické vlastnosti biomolekulových soustav

Disertační práce předkládaná Mgr. Tomášem Kubařem se zabývá teoretickým studiem termodynamických vlastností nukleových kyselin a proteinů. Autor v ní přehledným způsobem představuje, uvádí do souvislostí a shrnuje výsledky obsažené v pěti příložených člancích, z nichž tři jsou publikovány v kvalitních mezinárodních časopisech a dva jsou odeslány k recenznímu řízení. Tématem prací je analýza povahy interakcí v komplexech DNA s organickými molekulami, s interkalátory a způsob stabilizace hydrofobních jader proteinů a jejich mutovaných forem. Jednotlivým prvkem této jinak různorodé škály problémů je snaha o co nejúplnější popis všech přítomných stabilizujících vlivů a posouzení jejich relativní důležitosti. Při tom bere autor v potaz nejen složky entalpické, ale, což je potěšující, nevyhýbá se ani daleko náročnějšímu odhadu konfigurační entropie. Nástrojem je mu pestrá škála metod kvantové mechaniky a molekulární dynamiky. Nezbytností se stává využití moderních technik nedostupných v současných kódech, které si tedy musí sám implementovat. A právě poznatky založené na interpretaci entropických příspěvků mu umožňují vyslovovat nové a zajímavé závěry o vlivu vazby interkalátoru na dynamiku šroubovice DNA. Dalším výsledkem hodným pozornosti je hypotéza o důvodech přednostní vazby molekul do malého žlábků sekvencí bohatých na páry A...T (spíše než G...C).

Zpestřením disertace je hobby-project, ve kterém autor nahrazuje páteř peptidového řetězce řetězcem methylenových skupin, aby tak oddělil vliv páteře od vlivu postranních řetězců při stabilizaci nativní formy enzymu. Vyplyvající závěry jsou překvapivé a zasluhují si další zkoumání.

Disertační práce jako celek má výbornou úroveň a nelze jí nic podstatného vytknout. Je psána velmi dobrou angličtinou, je přehledně strukturována a čtivostí napomáhá i poutavý styl a jasné vyjadřování. Významný autorský podíl na řešených úkolech je zřejmý, neboť Tomáš Kubař je prvním autorem třech z pěti příložených článků. Autor prokazuje přehled o nejnovějších směrech vývoje ve svém oboru, schopnost aplikovat nové metody popsané v článkové literatuře, a talent rozpoznat zajímavou úlohu a při jejím řešení přicházet s novými myšlenkami. Jeho disertační práci proto rád doporučuji k obhajobě.

V diskusi bych rád položil následující otázky:

- 1) V disertační práci je na několika místech zdůrazněna role disperzních interakcí při stabilizaci struktury mezimolekulárních komplexů a proteinů. Daleko méně se už ale hovoří o stabilizačním příspěvku hydrofobního efektu. Přitom je výpočet kavitační energie běžně součástí odhadu hydratační energie, např. tak, jak je tomu v přílohách A a B. Bylo by tedy možné posoudit, která z uvedených sil je pro stabilizaci proteinů důležitější?
- 2) Na rozdíl od Trp-cage je kupodivu smyšlený analog s polymethylenovou kostrou stabilizován interakcí s rozpouštědlem. To je vysvětleno zvětšením exponovaného povrchu sbaleného analogu rozpouštědla – vodě. Mohla by analýza trajektorie pomoci při vysvětlování této zvláštnosti?