

Posudek práce

předložené na Matematicko-fyzikální fakultě
Univerzity Karlovy v Praze

posudek vedoucího
 bakalářské práce

posudek oponenta
 diplomové práce

Autor/ka: **Bc. Vlastimil Zíma**

Název práce: **Molekulárně-dynamické simulace komplexů sestávajících z proteinů a nukleových kyselin**

Studijní program a obor: **Fyzika, matematické a počítačové modelování ve fyzice a technice**
Rok odevzdání: **2009**

Jméno a tituly vedoucího/opponenta: **RNDr. Ivan Barvík, Ph.D.**
Pracoviště: **Fyzikální Ústav MFF UK, Ke Karlovu 5, Praha 2, 121 16**

Odborná úroveň práce:

vynikající velmi dobrá průměrná podprůměrná nevyhovující

Věcné chyby:

téměř žádné vzhledem k rozsahu přiměřený počet méně podstatné četné závažné

Výsledky:

originální původní i převzaté netriviální kompilace citované z literatury opsané

Použité metody:

nestandardní standardní obojí

Aplikovatelnost:

přínos pro teorii přínos pro praxi bez přínosu nedovedu posoudit

Rozsah práce:

veliký standardní dostatečný nedostatečný

Grafická, jazyková a formální úroveň:

vynikající velmi dobrá průměrná podprůměrná nevyhovující

Tiskové chyby:

téměř žádné vzhledem k rozsahu a tématu přiměřený počet četné

Celková úroveň práce:

vynikající velmi dobrá průměrná podprůměrná nevyhovující

Slovní vyjádření, komentáře a připomínky vedoucího/oponenta:

Předkládaná diplomová práce sestává ze 122 stran textu. Asi třetinu jejího rozsahu tvoří rešerše a dvě třetiny vlastní výsledky autora. Dějová linka jest následující. V první a druhé kapitole rešerše byla popsána struktura biomolekul – nukleových kyselin, proteinů a buněčných membrán. Dále zde byly vysvětleny procesy replikace DNA, exprese genetické informace: transkripce a translace. Třetí kapitola je věnována virům HIV a hepatitidy typu C (HCV). Čtvrtá kapitola poskytuje přehled algoritmů užívaných při molekulárně-dynamických simulacích biomolekul. Pátá kapitola je věnována metodám výpočtu volné energie prostřednictvím molekulárně-dynamických simulací. První kapitola výsledkové části diplomové části je věnována srovnání numerických algoritmů pro řešení obyčejných diferenciálních rovnic a přesvědčivě ilustruje silné stránky Verletova algoritmu užívaného v molekulárně-dynamických simulacích.

Těžištěm diplomové práce je pak druhá část výsledkové části, kde autor podrobně analyzuje molekulárně-dynamické simulace, ve kterých porovnával vazbu přirozeného substrátu a inhibitoru do aktivních míst polymeráz virů HIV a HCV. Ačkoliv každý z enzymů syntetizuje jiný typ vlákna nukleové kyseliny (DNA resp. RNA), jejich aktivní místa jsou velmi podobná. V současné době existuje několik inhibitorů HIV RT, které se používají v klinické praxi. Naproti tomu, dostatečně účinný inhibitor polymerázy viru HCV zatím neexistuje a současná léčba je účinná pouze u asi 60 % pacientů. Nabízí se proto vytvořit inhibitor polymerázy viru HCV modifikací stávajících inhibitorů HIV RT. Bc. Vlastimil Zíma se proto zaměřil na acyklický fosfonát tzv. S-HPMPN (poprvé vysyntetizovaný v polovině 80. let v UOCHB AV ČR), jehož inhibiční aktivity, pokud jde o polymerázu viru HCV, byly experimentálně prokázány v posledních dvou letech. Hydroxylová skupina přítomná ve struktuře S-HPMPG imitovala během molekulárně-dynamické simulace přítomnost klasické 2'OH hydroxylové skupiny (odlišující stavební kameny RNA a DNA). Interakce této hydroxylové skupiny stabilizovala S-HPMPG v aktivním místě HCV polymerázy prostřednictvím vodíkové vazby s Asp235. V aktivním místě HIV RT je toto residuum nahrazeno Tyr164, který naopak efektivní stabilizaci stavebních kamenů RNA brání. Detailní analýza křehké sítě vodíkových vazeb v aktivních místech obou polymeráz celkově ukázala, že chemicky modifikované inhibitory se do nich váží méně efektivně než přirozené substráty, tj. že je zde prostor pro rafinaci jejich struktury pomocí prostředků počítačového modelování.

Další část diplomové práce byla motivována faktem, že v řadě případů i velmi efektivní inhibitory buněčných enzymů nemohou být terapeuticky využity, neboť nemají dostatečnou schopnost procházet skrz buněčnou membránu. Je to v podstatě také případ výše zmíněného acyklického fosfonátu S-HPMPN. Ačkoliv byl vysyntetizován před více než čtvrtstoletím, v klinické praxi se neuplatnil (namísto toho se používají strukturně příbuzné varianty PMEA - Adefovir a PMPA - Tenofovir). Teprve v posledních letech se ukázalo, že pokud je vytvořen komplex S-HPMPN s vhodným nosičem, může mít i tento acyklický fosfonát značné inhibiční účinky (ať už v případě viru HIV neb HCV). Bc. Vlastimil Zíma se proto pokusil postihnout transport nukleosidu buněčnou membránou pomocí molekulárně-dynamických simulací a výpočtu profilu volné energie.

Bc. Vlastimil Zíma prokázal schopnost osvojit si vědomosti studiím cizojazyčné literatury. Získal přehled o metodách počítačového modelování biomolekul a ukázal, že tyto metody dokáže sám aktivně aplikovat. Osvojil si základy práce se softwarovým balíkem NAMD, umožňujícím provádět molekulárně-dynamické simulace biomolekul efektivně na mnohaprocesorových výpočetních systémech. Naučil se ovládat grafické programy VMD a CHIMERA a kvantitativně vyhodnocovat výsledky MD simulací pomocí modulu PTRAJ ze softwarového balíku AMBER.

Autor předložené diplomové práce se její tvorbě svědomitě věnoval po celou dobu 4. a 5. ročníku magisterského studia. Ostatní studenty předčil samostatností. Pokud by pokračoval v rozpracovávání témat, kterými se zabýval v diplomové práci, i v rámci práce disertační, nepochybně by získané výsledky mohl již velmi brzy publikovat v mezinárodním impaktovaném časopise.

Případné otázky při obhajobě a náměty do diskuze:

Práci

doporučuji

nedoporučuji

uznat jako **diplomovou**/bakalářskou.

Navrhuji hodnocení stupněm:

výborně velmi dobře dobře neprospěl/a

Místo, datum a podpis **vedoucího**/oponenta: **RNDr. Ivan Barvík Ph.D.**

V Praze, dne 15. 5. 2009

