

Posudek oponenta na diplomovou práci:

Bc. Ondrej Gutten

obor Biochemie, PŘF UK v Praze

„Modelování interakce proteinů a peptidů s kovovými ionty“.

Diplomová práce Bc. Ondreje Guttena se zabývá predikcí interakcí vybraných peptidů s ionty kovů pomocí metod výpočetní chemie. Hlavní motivací práce je připravit strategii umožňující *de novo* design peptidů s vysokou vazebnou selektivitu vůči iontům kovů. Práce má klasické uspořádání a proporce jednotlivých částí jsou přiměřené. Úvod práce shrnuje význam studia interakcí proteinů s ionty kovů a dále se věnuje stručnému přehledu principů použitých výpočetních metod. V metodické části práce autor podrobněji popisuje studované systémy (komplexy iontů Zn, Cu, Fe a Cd s ligandy H₂O, H₂S, NH₃, CH₃S a CH₃COO⁻) a detaily použitých výpočtů. V části "Výsledky a diskuse" autor nejdříve prezentuje výsledky testování použitelnosti dvou kvantově-chemických metod (byly testovány metody MP2 a DFT). V rámci tohoto testování byly výsledky porovnány s referenčními výsledky vypočítanými metodou coupled clusters CCSD(T), byl testován vliv použité báze atomových orbitalů a obě metody byly také porovnány při optimalizaci geometrie studovaných komplexů. Bylo zjištěno, že metoda MP2, na rozdíl od metody DFT, poskytuje pro studované komplexy stejné hodnoty interakční energie jako referenční technika CCSD(T). U optimalizace geometrie komplexů bylo zjištěno, že obě metody poskytují srovnatelné výsledky. Následně byly počítány hodnoty interakční energie vybraných iontů Cu²⁺ a Cd²⁺ s ligandy v solvatovaném prostředí pomocí modelu implicitního rozpouštědla COSMO. Tato data ukázala značně nižší interakční energie v porovnání s výpočty v plynné fázi, tedy podstatně blíže k experimentálním hodnotám. K dalším výsledkům práce Bc. Ondreje Guttena patří zjištění, že zjednodušená reprezentace metaloproteinů jako komplexů, které obsahují pouze atom kovu s jeho nejbližšími ligandy je použitelná k predikci vazebné selektivity proteinů vůči danému kovu. V poslední části diplomové práce se autor snaží navrhnout způsob, jak efektivně prozkoumat velké množství jednoduchých modelových systémů reprezentujících vazebná místa pro ionty kovů, což by v budoucnu mělo vést nejen k predikci vazebných vlastností metaloproteinů, ale i k *de novo* designu těchto proteinů.

Předkládaná diplomová práce ukazuje, že autor získal řadu cenných poznatků a velmi dobře zvládl rozličné metody kvantové chemie a jejich aplikaci při studiu biochemicky relevantních systémů. K formální podobě práce nemám zásadní připomínky, až na pár překlepů a jednu zapomenutou prázdnou stránku je práce

napsána přehledně, úroveň angličtiny je velmi dobrá a výsledky jsou názorně prezentovány formou tabulek a grafů. Diskuse získaných výsledků a citace použité literatury je také zcela adekvátní.

K předkládané diplomové práci mám jen několik drobných otázek a připomínek:

1. Jaký velký je rozdíl ve výpočetní náročnosti (délka výpočtu u vámi studovaných komplexů) mezi referenční metodou CCSD(T) a metodami DFT a MP2?
2. V práci na str. 48 a v tabulce 5 na str. 47 uvádíte, že hodnoty interakční energie vypočítané pro komplexy Cd a Cu v solvatovaném prostředí pomocí modelu COSMO jsou v porovnání s výsledky pro plynnou fázi mnohem blíže k experimentálním hodnotám, ale přesto stále příliš vysoké. Můžete vysvětlit v čem je nedostatek použitého přístupu (modelu COSMO)?
3. Jaký je rozdíl mezi levým a pravým panelem na obr. 7 na str. 52? Z legendy u obrázku ani z textu jsem tuto informaci nezjistil.
4. Jaký je souhlas mezi vámi vypočítanými afinitami (interakčními energiemi) v kap. 4.2 a experimentálními hodnotami afinity studovaných peptidů k testovaným kovům (tedy jestli jsou tato data k dispozici).

Závěrem konstatuji, že Ondrej Gutten ve své diplomové práci jasně demonstroval schopnost samostatné vědecké činnosti a předložená práce splňuje všechny požadavky kladené na diplomovou práci a doporučuji ji přijmout k obhajobě.

doc. RNDr. Tomáš Obšil, Ph.D.
Přírodovědecká fakulta UK
11. září 2010