

Diplomant: Tomáš Dršata

Školitel: ing. Filip Lankaš, CSc.

Název práce: Design, parametrization and verification of a coarse-grained model of DNA

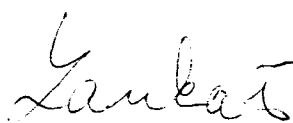
### Posudek školitele

Molekula DNA není jen pasivním úložištěm genetické informace, nýbrž se aktivně účastní složitých procesů replikace, transkripce a regulace genomu. Tyto její biologické funkce jsou realizovány interakcemi mezi DNA a proteiny. Kromě přímých interakcí s bázemi DNA proteiny rozlišují i strukturu a mechanickou deformabilitu dané sekvence bazí. Pochopení sekvenční závislosti struktury a mechanických vlastností DNA je tedy klíčové pro porozumění biologické funkci této molekuly.

Vedle řady experimentálních metod lze strukturní a mechanické vlastnosti DNA s výhodou studovat i metodami výpočetními, zejména atomistickou molekulovou dynamikou. Tato metoda kombinuje detailní strukturní popis s dynamickou informací, což je velmi obtížné získat z experimentu. Na druhé straně je zřejmé, že simulace molekulové dynamiky jsou podstatně omezeny jednak zjednodušeným popisem atomických interakcí, jednak dosažitelnou časovou škálou. Při jejich interpretaci je také nutno použít vhodné redukované (coarse-grained) modely, které z chaotických atomových pohybů vyfiltrují relevantní informaci.

Předložená práce se zabývá některými klíčovými aspekty této problematiky. Diplomant provedl rozsáhlé simulace oligomeru DNA, tzv. Dickersonova dodekameru, pro nějž existuje řada experimentálních dat. Získané atomistické trajektorie pak analyzoval pomocí modelu struktury a harmonické tuhosti DNA, v němž jsou báze reprezentovány tuhými tělesy. Srovnání vypočtených strukturních parametrů s dostupnými krystalografickými a NMR daty ukázalo nejen shodné tendence a konkrétní rozpory, ale odhalilo i značný rozptyl experimentálních dat samotných. Simulace ukazují, že celkovou strukturu i deformabilitu DNA lze rozložit na příspěvky odpovídající různým substavům cukr-fosfátové páteře. Důkladně byla studována také konvergence simulovaných veličin. Pro snazší vizualizaci a srovnávání dat diplomant vytvořil interaktivní prostředí v systému Matlab. Dále byl navržen rozšířený model DNA, v němž kromě konfigurace tuhých bazí vystupují i šířky malého a velkého žlábků. Byly odvozeny vztahy pro změnu strukturních a tuhostních parametrů tohoto modelu v případě, že některé souřadnice (např. šířka žlábků v jistém místě) jsou fixovány. Takto je popsán alosterický efekt v DNA, způsobený např. vazbou ligandu do žlábků. Tento výsledek je originálním teoretickým přínosem práce.

Během práce na projektu si diplomant osvojil základní i pokročilé techniky molekulové dynamiky DNA a zpracování simulovaných dat. Ovládl metody redukovaného popisu DNA a tvůrčím způsobem je rozvinul v navrženém modelu alosterie. Prokázal rovněž programátorské schopnosti. Chtěl bych ale především vyzdvihnout jeho zájem, aktivní přístup, jakož i tvořivé a kritické myšlení. Navrhuji známku výborně.



Filip Lankaš

V Praze 14. května 2012