



**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
UNIVERZITY PALACKÉHO V OLMOUCI**

KATEDRA FYZIKÁLNÍ CHEMIE

17. listopadu 1192/12, 771 46 Olomouc

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Intermolecular Interactions in Proteins

předložené Mgr. Jiřím Kysilkou

Předložená práce Mgr. Jiřího Kysilky prezentuje výsledky studia mezimolekulárních interakcí mezi postranními řetězci aminokyselin v proteinech a interakcí proteinů se svým hydratačním obalem pomocí metod kvantové chemie, molekulárního modelování a bioinformatické analýzy. Kromě teoretického úvodu, který je věnován popisu mezimolekulárních interakcí a přehledu výpočetních metod, obsahuje předložená práce tři části. V první části předkladatel popisuje aplikaci nově vyvinuté výpočetní metody DFT/CC na výpočet interakčních energií malých molekul s povrchem grafenu. Výběr těchto malých molekul byl přitom koncipován tak, aby typově pokryl celé spektrum všech možných interakcí postranních řetězců aminokyselin s hydrofobním povrchem grafenu. Následně byla metoda DFT/CC validována porovnáním vypočtených interakčních energií s experimentálně naměřenými daty, přičemž toto porovnání prokázalo relativně vysokou přesnost DFT/CC metody, která díky svým relativně nízkým výpočetním nárokům může být v budoucnu použita pro studium větších systémů. V další části se předkladatel věnuje bioinformatické analýze interagujících povrchů tvořící rozhraní dvou monomerů v protein-proteinových komplexech. Tyto interagující povrchy byly charakterizovány svým složením tj. relativním zastoupením jednotlivých aminokyselin a jejich složení bylo porovnáno se složením (neinteragujících) povrchů a vnitřků proteinů. Následně autor provedl analýzu interakčních energií mezi aminokyselinami uvnitř proteinu, na jeho povrchu a na styčných plochách monomerů v protein-proteinových komplexech a navrhl algoritmus, který by mohl sloužit k vyhledávání potenciálních interakčních míst na povrchu proteinu pro vazbu k dalšímu proteinu. Návrh tohoto algoritmu tvoří velmi zajímavý a kreativní počín v kontextu celé práce a bylo by velice zajímavé sledovat, jaká bude výsledná predikční schopnost tohoto algoritmu. Závěrečná kapitola je pak věnována bioinformatické analýze specifické hydratace proteinu lysozymu T4. Autor vyvinul metodu systematické charakterizace vazebných míst krystalografických vod v mnohočetných x-ray strukturách tohoto proteinu.

K předložené práci mám několik dotazů, kterými si chci ujasnit některé otázky studované problematiky, případně uspokojit svou zvědavost:

V práci je diskutován vývoj a použití výpočetně ne příliš náročné a zároveň relativně přesné metody DFT/CC zahrnující disperzní příspěvky chybějící v DFT funkcionálech pomocí korekce na CCSD(T) data. Jaký je vztah přesnosti, výpočetní náročnosti popř. náročnosti parametrizace této metody k populární metodě DFT-D korigující DFT pomocí empirického disperzního členu?

Bylo by možno použít podobné metodologie, jaké bylo použito pro bioinformatickou charakterizaci interakčního rozhraní protein-proteinových komplexů, také pro charakterizaci vazebných míst proteinů v protein-RNA a protein-DNA komplexech?

Jakou měrou se na protein-proteinových interakcích mohou podílet kromě vzájemných interakcí postranních řetězců aminokyselin i pátevní atomy a existují na protein-proteinovém rozhraní i „water mediated“ interakce?



**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
UNIVERZITY PALACKÉHO V OLMOUCI**

KATEDRA FYZIKÁLNÍ CHEMIE

17. listopadu 1192/12, 771 46 Olomouc

Byly by výsledky získané bioinformatickou analýzou specifické hydratace proteinových struktur z pdb databáze krystalových struktur porovnatelné s obdobnou analýzou hydratačního obalu získanou pomocí molekulárně dynamických simulací?

Závěrem bych rád shrnul, že předložená práce stejně jako publikační výstupy uveřejněné v impaktovaných časopisech svědčí o předkladatelově vysoké vědecké kvalitě. Navíc velká citovanost článku v příloze A (21 citací podle Web of Science ze dne 15. 4. 2013) dokazuje, že vědecká práce předkladatele je uznávána a citována v mezinárodní komunitě. Z těchto důvodů

doporučuji

předloženou práci k obhajobě.

V Olomouci dne 15. 4. 2013

Mgr. Pavel Banáš, Ph.D.