

Posudek práce

předložené na Matematicko-fyzikální fakultě
Univerzity Karlovy v Praze

posudek vedoucího
 bakalářské práce

posudek oponenta
 diplomové práce

Autor/ka:

Název práce:

Studijní program a obor:

Rok odevzdání:

Jméno a tituly vedoucího/opponenta:

Pracoviště:

Kontaktní e-mail:

Dr. Lubomír Rulíšek, DSc.
VOCHB AV ČR
RULISEK@VOCHB.CAS.CZ

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

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:

viz příloha

Případné otázky při obhajobě a náměty do diskuze:

viz příloha

Práci

- doporučuji
 nedoporučuji

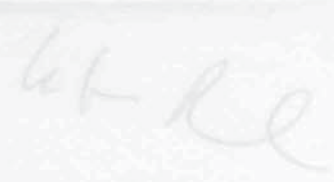
uznat jako diplomovou/bakalářskou.

Navrhuji hodnocení stupněm:

- výborně velmi dobře dobře neprospěl/a

Místo, datum a podpis vedoucího/oponenta:

Praha, 21. května 2013



V Praze, 21. května 2013

Fyzikální ústav UK

Matematicko-fyzikální fakulta

Univerzita Karlova v Praze

Oponentský posudek diplomové práce „QM/MM výpočty a klasické molekulárně dynamické simulace biomolekul (QM/MM calculations and classical molecular dynamics simulations of biomolecules)“

Diplomant: Josef Melcr

Školitel: RNDr. Ivan Barvík, Ph.D.

Oponent: Mgr. Lubomír Rulišek, CSc., DSc.

Výše uvedená diplomová práce Josefa Melcra pojednává o kvantově-mechanických (QM) a kombinovaných kvantově a molekulárně mechanických (QM/MM) výpočtech štěpení fosfodiesterové vazby v molekule guanosintrifosfátu (GTP), a to jak ve vakuu či modelovém rozpouštědle, tak v aktivním místě elongačního faktoru Tu (EF-Tu) - významného proteinu účastnícího se proteosyntézy v ribozomu.

Diplomová práce je napsána v jazyce anglickém, jehož úroveň (až na pár drobných nedopatření či nepřesností, které nebudu vyjmenovávat) považuji za nadstandardní. Rovněž styl a úprava práce více než dostatečně splňují nároky kladené na diplomovou práci.

Vlastní práce se sestává ze sedmi kapitol. První kapitola obsahuje vcelku triviální a stručné pojednání o struktuře základních biomolekul a jejich stavebních kamenů. Ve druhé kapitole jsou shrnuty aktuální poznatky o proteosyntéze, které plynou především z nedávno určené krystalové struktury ribozomu a jeho jednotlivých podjednotek. Zároveň se diplomantovi povedlo zasadit vlastní předmět diplomové práce (EF-Tu protein) do širších souvislostí. Tuto kapitolu osobně hodnotím jako nejvydařenější. Kapitoly 3-5 shrnují a popisují použitou metodiku, tedy molekulově dynamické simulace, kvantově-chemické výpočty, a kombinované QM/MM metody. Kapitola 6 popisuje studium štěpení fosfodiesterové vazby na modelovém systému reprezentovaném metyl-difosfátem. Použitím standardních DFT funkcionalů (B3LYP) dospěl k hodnotě aktivační energie

cca $29 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, tedy relativně rozumné shodě s experimentální hodnotou. Zřejmě nejdůležitější součástí diplomové práce by měla být kapitola 7, která popisuje v podstatě ten samý proces (štěpení vazby v GTP) v aktivním místě EF-Tu studovaný QM/MM metodou. Metyl-difosfát je ta část GTP, která je zahrnuta v QM oblasti.

K práci jako celku nemám zásadnější připomínky a domnívám se, že i jako celek splňuje nároky kladené na diplomovou práci. Je zřejmé, že diplomant prokázal schopnosti k samostatné práci i schopnost seznámit se a zpracovat použitou literaturu. Nicméně, výsledky práce v současné formě nepovažuji za publikovatelné ve kvalitním vědeckém časopise, což mě přijde trochu škoda, neboť cíl práce je chvályhodný a použitá metodika v zásadě adekvátní. K dosažení této úrovně by bylo třeba zásadním způsobem rozšířit QM systém ve zmiňované QM/MM studii a adresovat některé z níže uvedených připomínek, které se kapitoly 7 týkají.

Seznam otázek a připomínek:

- 1/ Není mi zcela jasné, jak přesně byl generován tzv. FES (free-energy surface) pro modelové reakce. Proč nebyla provedena standardní optimalizace do tranzitního stavu místo náročných „2D-scans“. Mohl by diplomant srovnat svůj přístup s metodami např. QM/MM-FEP (free-energy perturbation) či Warshelovými EVB/MD metodami?
- 2/ Mohl by diplomant stručně diskutovat výhody (přednosti) a nevýhody (slabiny) QM/MM metod?
- 3/ Jak velká část EF-Tu byla optimalizována v QM/MM (mám na mysli MM část). Celý protein? Je-li tomu tak, tak bych očekával od QM/MM studie *ve vakuu* existenci mnohých artefaktů. Rovněž, myslím, že nebylo nutné brát v úvahu pouze G-doménu EF-Tu, ale i zbylé dvě domény, neboť by byly součástí MM systému, a tudíž výpočetně téměř zadarmo.

Drobné komentáře:

- a) str. 1: doplnil bych „They are surrounded by water molecules, salts *and other biomolecules*“
- b) str. 4: doplnil bych, že *trans*- uspořádání peptidové vazby v proteinech je výrazně převažující, zatímco *cis*- je velmi vzácné
- c) str. 15: His84 nebo His85?
- d) podle mého názoru hydrolýza (obecně) podle mě nemusí být nutně exothermická (exergonická) reakce.

Posuzovanou diplomovou práci **doporučuji k obhajobě** za účelem získání titulu magistr (Mgr.) v oboru biofyzika a chemická fyzika (dle § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb.).

Lubomír Rulíšek

