



V Praze, 29.června 2020

**Re:** Posudek školitele na diplomovou práci Bc. Tadeáše Kalvody “Studium konformačního chování krátkých peptidových fragmentů metodami kvantové chemie“ obhajované na katedře fyzikální a makromolekulární chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Předkládaná diplomová práce Bc. Tadeáše Kalvody (diplomanta) shrnuje výsledky více než ročního výpočetního úsilí, které by mohlo vést k lepšímu pochopení fyzikálně chemických principů určujících trojrozměrnou strukturu proteinů. Touto tematikou se v posledním půl století zabýval nespočet badatelských skupin a získané výsledky a pokrok v této oblasti jsou vskutku obdivuhodné. V periodicky se opakující soutěži CASP (The Critical Assessment of Protein Structure Prediction) dosahují mnohé z počítačových algoritmů významných úspěchů v predikci struktur (účastníkům soutěže) neznámých proteinů. V posledním měření dokonce porazil algoritmus *AlphaFold* společnosti Google, Inc., založený plně na strojovém učení (artificial intelligence, deep learning, ...) ostatní „standardní“ programy založené zčásti na fyzikálních principech, zčásti na znalosti známých proteinových struktur.

Úsilí diplomanta šlo opačným směrem, tedy od podrobného mapování konformačního prostoru jednotlivých aminokyselin a dipeptidů metodami kvantové chemie a pokročilými solvatačními metodami; bez jakýchkoliv dalších znalostí o struktuře známých proteinů (takzvaně z prvních principů, *ab initio*). Data ze známých proteinových struktur byla nicméně použita jako reference pro srovnání konformačních prostorů a energetické škály. Diplomant se v práci, která zahrnovala stovky miliónů kvantově-chemických výpočtů metodami SQM (semi-empirical quantum mechanics) a stovky tisíc či nízkých miliónů výpočtů metodami funkcionálu elektronové hustoty (DFT) snažil o úplný popis konformačního prostoru, což se mu povedlo u jednotlivých aminokyselin a vybraných dipeptidů. Z obrovské množství cenných výsledků, kde samo o sobě efektivní zpracování dat vyžadovalo důvtip a nezměrné úsilí, se snažil odvodit neempirická pravidla výstavby proteinů. Ukázal, že obecná pravidla, která by například popsala indukční krok  $n$ -peptid  $\rightarrow$   $(n+1)$ -peptid, jsou obtížně formulovatelná, existují-li vůbec. Na druhou stranu už čistě na této základní úrovni výstavby proteinů velmi zřetelně a přirozeně vyvstávají známá empirická pravidla jako například Ramachandranův diagram. Diplomová práce také poukazuje na dosud nepříliš prozkoumané vzájemné ovlivňování konformačních prostorů sousedních aminokyselin.

Mohu se vší odpovědností říct, že diplomant na své práci pracoval zodpovědně a svědomitě. Domnívám se, že výsledky v diplomové práci publikované, jsou základem pro jednu nebo dvě kvalitní publikace v předních oborových časopisech.

Co se týče formální a stylistické stránky, mohu konstatovat, že práce byla napsána v českém jazyce, je z mého pohledu velmi čtivá, a má rozsah přibližně 80 stran včetně zevrubného úvodu. Jako školitel (vedoucí práce) mohu s klidným svědomím diplomovou práci Bc. Tadeáše Kalvody doporučit k dalšímu řízení. Je-li mou povinností navrhnout i celkovou známku, dovolil bych si navrhnout známku *výborně*.

doc. Mgr. Lubomír Rulíšek, CSc. DSc.

ÚOCHB AV ČR, Praha