

Oponentský posudek dizertační práce **Mgr. Petra Dobeše**

Interakce proteinů s inhibitory: kvantověchemické studie

Tématem dizertační práce předkládané Mgr. Petrem Dobešem je teoretické studium interakcí protein kináz s jejich inhibitory. Konkrétně jsou rozpracována tři podtémata, a to (i) použitelnost moderních kvantově chemických metod pro popis interakcí protein-inhibitor, (ii) použitelnost semiempirických skórovacích funkcí pro skórování a (iii) studium omezení klasických empirických potenciálů při skórování inhibitorů s halogenovou vazbou.

Předkládaná dizertační práce je relativně stručná a obsahuje přehled výsledků publikovaných ve třech vydaných článcích. Tím, že je hlavní téma interakcí inhibitorů s proteiny vyděleno z ostatních autorových publikací, které nejsou přiloženy, vznikla ucelená a jasně zaměřená dizertační práce. Obecným cílem je zhodnotit použitelnost a přesnost semiempirických kvantově chemických metod pro skórování inhibitorů, tedy pro předpověď afinity inhibitoru k enzymu. Toto téma představuje novou a otevírající se oblast o velké důležitosti, hlavně díky tomu, že klasické skórovací metody dnes narážejí na hranice svých možností. I když jsou dnes semiempirické metody ještě na hranici praktické použitelnosti, jejich rozšíření v oblasti návrhu léčiv se dá předpokládat v blízké budoucnosti.

Metodologie použitá pro odhad síly interakcí inhibitoru s enzymem vychází z postupů nedávno navržených v laboratoři školitele pro enzym HIV proteázu. Přínosem práce je kritické zhodnocení přínosu této dosud nepřiliš otestované metodiky na příkladech protein kináz, konkrétně CDK2 a CK2. Mezi hlavní závěry patří přesvědčivá demonstrace nevhodnosti stávajících empirických skórovacích funkcí pro ligandy, které interagují prostřednictvím halogenové vazby. Naproti tomu semiempirické skórovací funkce poskytovaly relativně spolehlivé výsledky pro pestrou škálu inhibitorů, včetně halogenovaných molekul.

Dizertace je psána česky, přestože u prvního autora tří publikací v angličtině bych očekával spíše anglický jazyk. Jistým nedostatkem je velké množství překlepů a chyb v textu, mluvnických i věcných. Např. ve všech vzorcích pro desolvatační energii (viz např. str. 23) je opačné znaménko. Slova „kvantově chemický“ mají být psána odděleně, ne dohromady, jako je tomu v textu i v názvu této práce, atd.

Jako celek má ale dizertace dobrou úroveň a nelze jí nic podstatného vytknout. Mgr. Dobeš je prvním autorem všech tří přiložených článků, které byly publikovány v kvalitních imputovaných časopisech. Navíc je spoluautorem dalších čtyř prací, které nejsou součástí jeho dizertace. Dvě z jeho starších prací mají celkem již více než 20 citací. Autor prokázal schopnost samostatné vědecké práce jeho dizertační práci proto doporučuji k obhajobě.

V diskusi bych rád položil následující otázky:

- 1) V práci je ukázáno, že funkce založené na silovém poli jsou nevhodné ke skórování ligandů vázaných halogenovou vazbou. Jak je to s jinými metodami skórování, jako je empirické nebo „knowledge based“ skórování? Mohou v principu popsat halogenovou vazbu? Existují nějaké práce zabývající se skórováním inhibitorů s halogenovou vazbou?
- 2) Většina inhibitorů CK2 existuje v krystalových strukturách ve dvou konformacích. Jak velká chyba může vzniknout tím, že je ke skórování zvolena jako výchozí pouze jedna z těchto konformací? Obecně vzato, jak důležité je postihnout konformační flexibilitu komplexu v dokování a skórování?
- 3) Ve většině případů vedlo započtení deformační a desolvatační energie ke zhoršení korelace skóre s K_i . Pokusil se autor posoudit vliv deformační energie odděleně? Je důvodem zhoršení korelace deformační energie nebo desolvatační energie? Protože je uvažována pouze deformační energie ligandů a ne proteinu, existuje zřejmě předpoklad, že deformační energie proteinu je vždy stejná. Lze toto ale předpokládat v případech, kdy inhibitory tvoří např. rozdílný počet vodíkových vazeb s proteinem? Nemohla by nestejná deformační energie proteinu být důvodem pro zhoršení korelace po přidání deformační a desolvatační energie?

Olomouc, 10. června 2011

doc. RNDr. Petr Jurečka, Ph.D.

KFCh, PřF Univerzity Palackého v Olomouci