



**MASARYKOVA**  
**UNIVERZITA**  
**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA**  
Kotlářská 2, 611 37 Brno

Prof. RNDr. Vladimír Sklenář, DrSc.  
Národní centrum pro výzkum biomolekul  
tel. (05) 41129579, 41129384  
fax. (05) 4112 9506  
e-mail: sklenar@chemi.muni.cz



Univerzita Karlova v Praze  
Přírodovědecká fakulta  
Oddělení doktorského studia  
128 43 Praha 2 – Albertov 6

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Lady Biedermannové  
**Noncovalent interactions of aromatic systems and their role in proteins and organocatalysis**

Předložená disertace Mgr. Lady Biedermannové se zabývá využitím metod počítačové chemie pro studium nekovalentních interakcí aromatických systémů. Moderní aparát kvantové chemie je využit ve dvou aplikačních oblastech. V první je pozornost soustředěna na analýzu interakcí  $\pi$ -elektronových systémů v proteinech, druhá se věnuje roli interakcí aromatických komponent při katalýze organických reakcí. Disertační práce je předložena jako komentovaný soubor šesti vysoce kvalitních publikací, z nichž 5 již vyšlo nebo byly přijaty do tisku a jedna je v recenzním řízení. Výběr časopisů pro publikace, dvakrát *Journal of the American Chemical Society*, *Journal of Physical Chemistry B*, *Angewandte Chemie - International Edition*, *Protein Science* a *Physical Chemistry Chemical Physics*, již sám o sobě svědčí, že vybraná témata jsou vysoce aktuální a jejich zpracování na odpovídající mezinárodní úrovni. Publikační zúročení je nejen výsledkem kvalitní a pečlivé práce disertantky, ale odráží nepochybně i kvalitu zázemí, ve kterém jí bylo dopřáno témata doktorské disertace zpracovávat.

Cílem disertace bylo získání nových poznatků o interakcích aromatických skupin a jejich úloze v procesech chemického a biologického rozpoznávání a jejich podílu při vzniku nekovalentních vazeb. Důležitost nekovalentních interakcí v biologických makromolekulách vyplývá z četnosti výskytu molekulárních modulů s  $\pi$ -elektronovými systémy, ať již v proteinech nebo nukleových kyselinách. Nevazebné interakce aromatických komponent hrají rozhodující roli jak při procesu utváření prostorové struktury proteinů, tak i tvorby sekundární a terciární struktury nukleových kyselin.

Disertace je napsána v anglickém jazyce na 63 stranách formátu A4. Vlastní text je doplněn o přehled citované literatury (5 stran), seznam použitých zkratk (2 strany), popis použitého softwaru pro molekulární modelování (1 strana) a 6 příloh obsahujících 4 separáty publikovaných prací (A, B, C, E), 1 rukopis přijatý k publikaci (F) a 1 rukopis v recenzním řízení (D). Práce prezentuje dosažené výsledky přehledně a v logické posloupnosti. Vlastní text disertační práce je rozdělen do šesti kapitol. Po krátkém úvodu (str. 7-9), kde je přehledně vymezen předmět disertace a popsána struktura

disertační práce, následuje stručný přehled výpočetních metod (str. 10-23). Kapitola 3 popisuje výsledky studia interakcí aromatických aminokyselin proteinového jádra vysoce termostabilního proteinu Rubredoxinu. Pomocí *ab initio* výpočtů na úrovni RI-MP2/CBS je ukázáno, že hydrofobní jádro proteinu je výrazně stabilizováno v důsledku disperzních interakcí mezi aromatickými a mezi aromatickými a alifatickými komponentami s příspěvkem srovnatelným se stabilizační energií vodíkových vazeb. Výsledky jsou podrobně popsány v publikaci tvořící přílohu A (J. Vondrášek et al. *J. Amer. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2615-2619). Navazující 4. kapitola se zabývá metodikou mapování energetických příspěvků interakcí jednotlivých aminokyselin výpočtem matice interakčních energií. Detailní popis a výsledky pro dva testovací proteiny – Trp-Cage a Rubredoxin, jsou prezentovány v příloze B (preprint publikace L. Bendová et al. *Protein Sci.* **2008**). Počítačové studium specifických typů interakcí  $\pi$ -elektronových systémů je tématem 5. kapitoly. Její první část se zabývá popisem interakce skupiny C=O peptidické vazby s šestičlenným benzenovým kruhem. Získané výsledky byly zúročeny v publikaci L. Bendová et al. *J. Phys. Chem. B*, 2007, 111, 9975-9979, která tvoří přílohu C disertace. Druhá část kapitoly 5 se věnuje interakcím tryptofanu s prolinem v případě miniproteinu Trp-cage. Podrobný popis tvoří přílohu D disertace, která obsahuje rukopis publikace L. Biedermannová et al. odeslané do *PhysChemChemPhys*. Poslední 6. kapitola se věnuje využití výpočetních metod pro studium interakcí aromatických systémů v transitních katalytických komplexech využívaných při přípravě chirálně čistých alkoholů a sekundárních aminů a při asymetrické allylaci aldehydů s využitím aromatických Lewisových bazí typu Quinoxu. Výsledky výpočetních studií přispěly ke dvěma publikacím, které jsou prezentovány v přílohách E (A.V.Malkov et al. *Angew. Chem. – Intl. Ed.* **2006**, 45, 1432-1435) a F (A.V.Malkov et al. *J. Amer. Chem. Soc.* **2008** v tisku).

Disertace je dobře připravena, a to jak po textové, tak i grafické stránce. Drobné výhrady lze mít k některým méně pečlivým formulacím a pohřeškům proti pravidlům a duchu anglického jazyka. Ty jsou zřejmě především ve 2. kapitole. Namátkou jen dva příklady ze strany 17: konec 2. odstavce: Various DFT methods used for chemical calculations differ in which function is used for  $E_{xc}$ . Nebo první věta posledního odstavce, jejíž komplikovanost by se výrazně zmenšila rozdělením do více větných celků. Rovněž slovo notwithstanding není použito správně. Nicméně, anglické zpracování výrazně přesahuje průměrnou úroveň disertací, které jsme měli možnost recenzovat a povaha výše zmíněných pohřešků nijak nesnižuje kvalitu předložené práce. K odborné úrovni práce nemám kritické připomínky. Velká většina výsledků již prošla přísnou oponenturou v mezinárodních *peer-review* časopisech. Skutečnost, že práce byly publikovány ve vysoce kvalitních vědeckých mediích, s nezpochybnitelným mezinárodním kreditem, je sama o sobě dokladem kvality dosažených výsledků a způsobu jejich prezentace.

Ke koncepci a vlastnímu pojetí disertace mám pouze několik připomínek. Na titulní straně disertace chybí specifikace oboru doktorské práce. Pro přehled publikačních aktivit během doktorandského studia by disertaci prospěl přehled veřejných prezentací výsledků Mgr. Lady Biedermannové, a to jak formou plakátových sdělení, tak i přednášek na tuzemských a zahraničních

konferencích. Disertace působí celkově vyváženým dojmem a dokládá, že disertantka je schopna samostatné a cílevědomé vědecké práce. Jak jsem již zmínil v úvodu, kvalita disertace je i odrazem kvalitního prostředí, ve kterém práce vznikla. A to ať už se jedná o výsledky studia v oblasti proteinové chemie se zázemím skupiny profesora Hobzy na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR nebo produktů spolupráce s profesorem Kočovským na univerzitě v Glasgow. Poněvadž publikované práce, na kterých se Lada Biedermannová podílela, jsou dílem kolektivním, přivítal bych, kdyby disertantka při obhajobě popsala svůj podíl na vzniku jednotlivých publikací, a to jak při formulaci cílů, získávání výsledků a jejich interpretaci, tak i při přípravě rukopisů.

Po pečlivém prostudování předložených materiálů mohu závěrem konstatovat, že Mgr. Lada Biedermannová prokázala tvůrčí schopnosti a připravenost pro vědeckou práci. Jsem jednoznačně přesvědčen, že její disertace plně splňuje požadavky standardně kladené na doktorské disertační práce v oboru organická chemie. Proto doporučuji, aby práce byla přijata k obhajobě.

V Brně dne 28.2. 2008

Prof. RNDr. Vladimír Sklenář, DrSc.