



Posudek oponenta na disertační práci

Mgr. Jiří Vymětal

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Výpočetní studie krátkých peptidů a miniproteinů a vliv prostředí na jejich konformaci

Computational study of short peptides and miniproteins in different environments

Doktorská disertační práce Mgr. Vymětala se zabývá studiem několika oblastí dotýkajících se chování krátkých peptidů a malých proteinů metodami výpočetní chemie. Kromě samotného studia konformačního chování jednotlivých peptidů molekulovou dynamikou se věnuje i stabilitě proteinů vůči tepelné nebo chemické denaturaci močovinou. Při zkoumání těchto otázek posléze přistupuje k fundamentálním problémům molekulové dynamiky, tj. k problémům s přesností použitých silových polí pro takto malé systémy a nutnosti získat dostatečný statistický soubor. Tyto problémy práce analyzuje v prvé řadě studiem vhodnosti použitých silových polí pro simulace krátkých peptidů, či solventu 2,2,2-trifluoroethanolu (TFE) a v druhé řadě pak vylepšováním metod konformačního vzkakování pomocí definicí nových kolektivních proměnných pro metadynamiku polymerů.

Práce je psaná dobrou angličtinou a je doplněna šesti přílohami – články atď už přijatými k tisku (4), nebo teprve zaslanými k recenzi (2) a je rozumně dlouhá (80 stran) s rozsáhlým poznámkovým aparátem (267 citací). Po krátkém, ale plně dostačujícím úvodu k chování proteinů zvláště v případě tzv. pravých neuspořádaných proteinů (intrinsically disordered proteins, IDPs) se práce věnuje vývoji v oblasti silových polí pro simulace proteinů pomocí molekulové dynamiky. Dále navazuje oddílem popisujícím základní aparát metadynamiky. Následně navazují jednotlivé kapitoly, které byly zřejmě v průběhu PhD studia postupně rozkrývány a jež se točí kolem čtyř na sebe postupně navazujících témat: i) studiu konformačních preferencí jednotlivých aminokyselin v krátkých peptidech; ii) návrhu nových kolektivních proměnných podle gyračního tensoru pro metadynamiku; iii) studiu chování retroTrp-cage proteinu v porovnání s experimentem; a konečně iv) optimalizací silového pole pro TFE, jehož původní parametry neodpovídaly experimentálnímu chování ve směsi stabilizující retroTrp-cage. Ve výsledcích se pak zaměřuje na podstatné a nezahlcuje čtenáře vatou.

Ve svém posudku bych chtěl zdůraznit a kladně ohodnotit následující:

- Implementace nových kolektivních proměnných podle gyračního tensoru je velmi zajímavá metoda, která se bude velmi hodit pro studium proteinů, peptidů, ale i jiných makromolekul a polymerů.

- Nápad s nastavením vah v objective function při parametrizaci TFE podle chyby dostupných měření mi přijde jako velmi elegantní řešení při řešení vícenásobné optimalizace měněných parametrů.

K práci mám následující drobnou připomínce:

- Kromě občasných překlepů, kterým se málokdo vyhne, se v práci často vyskytuje nesmyslné dělení slov mezi řádky, což trochu snižuje plynulost četby jinak čitelného textu.

Souhrnně mohu s ohledem na výše uvedené konstatovat, že dle mého názoru je tato práce na vynikající odborné i formální úrovni. Předložená disertační práce splňuje všechny požadavky, a proto ji doporučuji k obhajobě.

K práci mám následující dotazy k jednotlivým oblastem:

1. Znalost konformačních preferencí jednotlivých aminokyselin by mohlo být využito v predikci sekundárních struktur peptidických řetězců podobně jako v Chou-Fasmanově metodě (Chou PY, Fasman GD (1974). "Prediction of protein conformation". *Biochemistry* 13 (2): 222–245), případně podobných novějších metodách jako např. GOR4 (Garnier J, Gibrat JF, Robson B. (1996). GOR method for predicting protein secondary structure from amino acid sequence. *Methods Enzymol* 266:540-53), kde jsou konformační preference aminokyselin zjištěny studiem dostupných struktur proteinů. Shly by takto získané parametry použít? Nebo naopak, nedaly by se experimentálně zjištěné konformační preference z dostupných experimentálních struktur použít pro případný benchmark používaných silových polí?
2. Jednotlivé gyrační kolektivní proměnné vypadají v mnoha případech velmi podobně (např. gyrační poloměr, jeho největší moment, větší principální poloměry i asfericita). Jaká je mezi jednotlivými kolektivními proměnnými korelace? A jaký by byl nejlepší subset kolektivních proměnných, které by byly korelovány nejméně, a tedy by byly nejlépe použitelné pro co nejrychlejší konvergenci povrchu volné energie? S jakými dalšími kolektivními proměnnými by se měly nejlépe kombinovat?
3. Jak se lišily nové parametry pro TFE od původních GAFF parametrů? Jakého míšení lze dosáhnout s původními parametry a s parametry nejbliže experimentu?
4. Nové parametry pro TFE vyžadují podle popisu TIP4P vodu. Byla tato voda použita i při simulaci retroTrp-cage? Vylepšily nové parametry skládání tohoto proteinu do souhlasu s experimentem?

V Olomouci 1. 9. 2014

RNDr. Karel Berka, Ph.D.

Předkatedra fyzikální chemie a

Regionální centrum pokročilých technologií a materiálů,
Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci