

Posudek oponenta diplomové práce

Jméno a příjmení autora posudku: Radoslav Krivák

Jméno a příjmení autora práce: Marek Mikeš

Název práce: Explorace chemického prostoru za pomoci scaffold hoppingu

Vlastní text

Scaffold je zobecnená reprezentácia molekuly zanedbávajúca detaily. Cieľom práce bolo rozšíriť software Molpher o techniku scaffold hopping. Program Molpher, ktorý vznikol ako SW projekt, hľadá cestu v priestore molekúl medzi dvomi molekulami pomocou základných morfovacích operátorov (pridanie/dobranie atómu, pridanie/odobranie väzby, etc.). Pôvodná myšlienka bola, že Molpher najprv nájde cestu v zobecnenom priestore scaffoldov a pomocou nej dopočíta detailnú cestu v samotnom priestore molekúl. Keďže prehľadávanie v priestore molekúl je exponenciálne časovo zložité, hlavnou motiváciou bolo že sa tým zrýchli hľadanie cesty.

Tento zámer sa nepodarilo aurotovi úplne naplniť kôli náročnosti a technickým dôvodom ktoré popísal v práci. Vo výslednej implementácii sa reprezentácia na úrovni scaffoldov využíva na usmernenie prehľadávania, pričom cesta sa buduje v pôvodnom priestore molekúl.

Práca sa skladá z troch častí. V úvode autor detailne predstavil existujúci program Molpher vrátane technických detailov jeho implementácie. V strednej časti nazvanej Scaffold Hopping su definované tri úrovne scaffoldov a popísaná modifikácia algoritmu Molpheru. V experimentálnej časti sú popísané 3 typy experimentov:

1. Testovanie kvality nájdennej cesty, ktorá je definovaná ako podobnosť najlepšej molekuly na ceste s najbližšou molekulou z nejakej množiny známych bioaktívnych molekúl (mierka ktorú definoval a implementoval autor).
2. Testovanie výpočtovej náročnosti (merané boli čas a počet iterácií).
3. Testovanie štruktúrálnej rozmanitosti cesty – definovaná ako počet rôznych scaffoldov na ceste.

Výsledky ukazujú že pri použití scaffold hoppingu tak ako ho implementoval autor ostáva kvalita cesty rovnaká (podľa očakávania), časová náročnosť sa zvyšuje, ale zlepšuje sa štruktúralna rozmanitosť cesty (čo je pozitívny výsledok).

K práci mám nasledujúce pripomienky:

1. Chýba mi akýkoľvek prehľad literatúry týkajúcej sa scaffold hoppingu. Autor sa mohol zmieniť o tom, akým spôsobom a s akými výsledkami bola technika scaffold hoppingu (alebo samotný concept scaffoldov) pužitá v minulosti. Autor tak mohol svoju prácu zasadiť do kontextu a inšpirovať sa predošlým výskumom.
2. V testoch boli porovnávané 3 verzie Molpheru: (1) pôvodná verzia odovzdaná ako SW projekt, (2) aktuálna verzia a (3) aktuálna verzia so scaffold hoppingom ktorú vytvoril autor. Všetky 3 však boli porovnávané len v 3. časti experimentov týkajúce sa štruktúrálnej rozmanitosti cesty. V ostatných experimentoch chýba porovnanie s aktuálnou verziou.
3. Nerozumiem prečo boli v niektorých prípadoch do experimentálnych výsledkov započítané aj behy, kedy program neskončil resp. nenašiel cestu po stanovenom počte iterácií. Autor sa tým nijak netajil a je správne, že to popísal v diskusii, ale dotknuté grafy tak zarátaním konštant na miesto nedokončených behov stratili vypovedajúcu hodnotu. To platí najmä v prípade testovania kvality cesty.
4. Experimenty týkajúce sa štruktúrálnej rozmanitosti mohli byť vykonané na väčšom objeme dát a hlavne dlhších cestách. Je predpoklad že dôkladnejšie testy by vyprodukovali presvedčivejšie výsledky. Keďže ide o hlavný pozitívny výsledok práce autor sa mohol na túto časť viac zamerať aj napriek výpočtovej náročnosti experimentov.

Napriek tomu, že sa nepodarilo úplne realizovať povodny zámer je zrejme že autor odviedol kus práce. Okrem samotného algoritmu autor navyiac navrhol a implementoval vlastnú metódu na testovanie kvality cesty a implementoval vizualizáciu explorácie chemického priestoru na rôznych úrovniach scaffoldov. Experimentálnu časť považujem napriek výhradám za adekvátnu a dostatočne podrobnú a oceňujem dosiahnutý výsledok zlepšenia štruktúrálnej rozmanitosti cesty.

Doporučení k obhajobě:

Z výše uvedených důvodů práci *doporučuji* k obhajobě.

Vynikající práce vhodná pro soutěž studentských prací	ANO <input type="checkbox"/>
---	------------------------------

Pokud jste výše zaškrtnli ANO, zdůvodněte prosím svůj návrh, případně uveďte konkrétní soutěž, pro kterou je práce vhodná (rámeček lze nechat prázdný, pokud za dostatečné zdůvodnění považujete text posudku):

--

V Praze dne: 27. 8. 2014

Podpis: