



Posudek disertační práce Ing. Michaely Nekardové

Hlavní náplní předkládané práce je studium interakcí vybraných ligandů s receptory vyskytujícími se v biologických systémech pomocí molekulárního dokování s využitím ab initio i empirických metod. Jedná se o vysoce aktuální vědeckou problematiku se širokým dopadem pro případné budoucí praktické aplikace v medicíně za využití *state of art* technik.

Vlastní práce v nadstandardním rozsahu 101 stran je psána v anglickém jazyce, velmi čtivě a s minimem překlepů. Zbytek tvoří příloha 10 vědeckých publikací v impaktovaných mezinárodních vědeckých časopisech (Většina v *J. Med. Chem.*; $IF > 6$) souvisejících s tématem předkládané disertační práce, z nichž 5 je rozsáhleji diskutováno v jejím textu. V jedné publikaci je dotyčná prvním autorem, bohužel u ostatních prací podíl autorky na získaných výsledcích není zmíněn.

Teoretický úvod se věnuje popisu nekovalentních interakcí a dále jsou stručně popsány základy kvantově-mechanických metod, molekulové dynamiky a modelování implicitního solventu. Výhrady mám pouze k poněkud nelogickému členění kapitoly popisující typy nekovalentních interakcí. Autorka vymezuje podle mne zbytečně podtřídu elektrostatických interakcí, kam však nezařazuje dipól-dipólové interakce, ale naopak jako první příklad sem uvádí vodíkovou vazbu, ač ta sama o sobě není čistě elektrostatické povahy. Interakce ion-dipól pak v textu nejsou zmíněny vůbec. Dále by bylo vhodné uvést matematické vztahy popisující velikost interakční energie v závislosti na vzdálenosti systémů. Odstavec věnovaný Lennardovu-Jonesovu potenciálu by bylo vhodnější přiřadit ke kapitole věnované molekulové dynamice a stručně zde popsat i použité silové pole.

Metodika práce je zpracována velmi pečlivě a na velmi dobré úrovni. Pro nezasvěceného čtenáře poskytne kvalitní oporu v orientování se v problematice molekulového designu nových léčiv pomocí kvantově-mechanického přístupu. Byl by jen vhodné zdůraznit, že teoretický výpočet změn Gibbsovy energie za použití ab initio a semiempirických metod není při navrhování nových léčiv dosud obvyklý zejména díky své časové náročnosti.

Vlastní projekty autorky rozdělené do dvou okruhů. První téma je zaměřeno na studium vlivu modifikací derivátů purinových sloučenin na jejich interakci s enzymem cyklin-dependentní kinázou 2. (2 publikace)

Druhé téma je zaměřeno na výpočet lipofilních vlastností ($\log P$ a $\log D$ a solvatační Gibbsovy energie) několika skupin neuroaktivních sloučenin, které modulují aktivitu N-methyl-D-aspartátového receptoru (3 publikace).

Publikované články ukazují, že si autorka osvojila celou řadu teoretických metod a přístupů při počítačovém modelování nových léčiv. Výsledky jsou formulovány jasně a přehledně a ukazují dobrou korelaci mezi experimentálními a teoretickými daty.

U druhého tématu jsem pouze postrádal obrázek zobrazující 2D struktury zkoumaných látek obdobný Obr. 4.8.

K práci mám následující připomínky:

Str. 6. Autorka popisuje interakci mezi ligandem a enzymem modelem zámek a klíč. Realitě více odpovídající je však model uvažující indukované přiblížení.

Str.9. *Non-covalent interactions can be expressed as $X+Y \leftrightarrow X \cdots Y$* . Raději depicted.



Str.17. *The wave function is not a real, but a complex function, therefore, the Schrödinger equation does not have real, but complex solutions.* Jednoduché systémy (např. atom vodíku v základním stavu) popisuje reálná vlnová funkce.

Str. 18. *Although solving of the Schrödinger equation provides wave functions for electrons in atoms and molecules, an exact solution can be obtained only for the hydrogen atom.* Přesněji pro všechny systémy s jedním elektronem.

Str. 25. Kapitulu *Molecular dynamics* bych nazval raději Classical Molecular Dynamics. Existuje i ab initio MD.

Str. 34. Botanické a zoologické názvy živých objektů bývá zvykem psát *italikou*.

Dotazy k zodpovězení během obhajoby:

Na str. 7 autorka zmiňuje, že existují i kovalentně se vážící léčiva. Může uvést kromě notoricky známých takto působících léčiv aspirinu a penicilínu ještě další příklady a způsob jejich vazby na enzym?

Proč se používají odlišné programy pro přidání vodíků pro protein a léčivo? Jak důvěryhodné tyto programy jsou? (Str.37).

Str. 39. Proč je použit odlišný funkcionál pro výpočet interakčních energií oproti optimalizační proceduře? Není vhodnější pro tento krok pouze zvětšit bázi AO?

Str. 41. Na jakém principu je založena Partial Hessian Vibrational Analysis?

Str.72. Na jakém principu funguje výpočet logD v programu MarvinSketch? Je zapotřebí znát pKa jednotlivých funkčních skupin, či se pKa v programu odhaduje, příp. jak?

Str. 81. Co může být hlavní příčinou obtíží, že vlastnosti jódového derivátu nekorelují s experimentálními daty ani na QM úrovni?

Přes výše uvedené drobné výtky považuji práci za zdařilou a doporučuji ji jako podklad pro obhajobu při udělení vědecko-pedagogické hodnosti Ph.D. na MFF v Praze.

V Českých Budějovicích, 27. 2. 2020

doc. Mgr. Martin Kabeláč, Ph.D.