

Posudek práce

předložené na Matematicko-fyzikální fakultě
Univerzity Karlovy

- posudek vedoucího posudek oponenta
 bakalářské práce diplomové práce

Autor: Bc. Martin Hanák

Název práce: Počítačové modelování inhibice SARS-CoV-2 proteázy

Studijní program a obor: Biofyzika a chemická fyzika, FBCHPT

Jméno a tituly oponenta: doc. RNDr. Miroslav Pospíšil, Ph.D.

Pracoviště: KCHFO

Kontaktní e-mail: pospasil@karlov.mff.cuni.cz

Odborná úroveň práce:

- vynikající velmi dobrá průměrná podprůměrná nevyhovující

Věcné chyby:

- téměř žádné vzhledem k rozsahu přiměřený počet méně podstatné četné závažné

Výsledky:

- originální původní i převzaté netriviální kompilace citované z literatury opsané

Rozsah práce:

- veliký standardní dostatečný nedostatečný

Grafická, jazyková a formální úroveň:

- vynikající velmi dobrá průměrná podprůměrná nevyhovující

Tiskové chyby:

- téměř žádné vzhledem k rozsahu a tématu přiměřený počet četné

Celková úroveň práce:

- vynikající velmi dobrá průměrná podprůměrná nevyhovující

Slovní vyjádření, komentáře a připomínky oponenta:

Student si zvolil počítačové modelování inhibice SARS-CoV-2 proteázy. Aby ověřil výpočetní postupy začal s malými ligandy analogů, pokračoval přes složitější systémy éterové koruny a draslíku a komplexy adamantánů a cyklodextrinu a následně je použil pro nekovalentní a kovalentní inhibitory proteázy Mpro. Rozsah výpočtů je značný a autor prokázal jejich znalost a použitelnost pro všechny studované systémy. Diplomová práce je velmi dobře naplánována a rozvržena od výpočtů jednoduchých struktur přes složitější až po komplexní.

Úvodní část nás seznamuje s virem SARS-CoV-2, použitými silovými poli a postupy výpočtu volné energie. Teoretická část je dobře a s nadhledem zpracována, odkazy na literaturu jsou relevantní. Cílem práce je ověřit vhodnou volbu výpočetních postupů pro kovalentní a nekovalentní inhibitory proteázy Mpro nejprve na jednoduchých ligandech a později na složitějších strukturách. Po ověření vhodnosti pak aplikace těchto postupů a metod na inhibitory proteázy Mpro. Na základě uvedených výsledků se tento cíl práce zdařil splnit.

Ve výsledkové části jsou postupně uváděny výsledky simulací pro zvolené modely s rozbory výsledků dle výše zmíněných metod následujících shrnutím získaných poznatků. Závěrečné přílohy včetně ukázek používaných skriptů podtrhují velký rozsah práce. Až na několik drobností (ref. 91 a tečky za iniciálama autorů) oceňuji a chválím pečlivé zpracování referencí. V práci jsem narazil na velmi málo typografických chyb a drobných nepřesností např. malá a velká písmena P na straně 40, ale v celkovém vyznění a rozsahu práce je to zanedbatelné.

Posuzovaná diplomová práce prezentuje autorovu nadstandardní znalost teorie a schopnost použití jeho znalostí k náročným výpočtům a následně fundovaným diskuzím k získaným výsledkům. Autor velmi dobře analyzuje výsledky výpočtů a činí dle mého soudu správné závěry a zmiňuje i možná omezení a komplikace při interpretaci výsledků včetně porovnání s dostupnou literaturou. Po prostudování prezentovaných výpočtů a jejich zhodnocení souhlasím s autorovými uvedenými závěry. Proto velmi rád doporučuji tuto svěle sepsanou a vyhotovenou diplomovou práci pana Bc. Martina Hanáka k obhajobě a hodnotím ji stupněm výborně.

Případné otázky při obhajobě a náměty do diskuze:

Simulace velmi pěkně souhlasí s experimentálními daty pro většinu postranních řetězců. Je tam výjimka Met. Nezkoušeli jste zjistit proč tomu tak je?

U obr. 4.8 jsou po korekcích hodnoty simulací a experimentálních hodnot v podstatě srovnány. Bylo to cílené nafitování na experimentální data tak, aby byla dosažena shoda? Byl nějaký limit na škálovací koeficient?

Adamantan je poměrně velká molekula na alfa cyklodextrin. Pro malé molekuly zůstává většinou cyklodextrin beze změny, pro velké se deformuje nebo mění strukturní uspořádání. Pozorovali jste nějakou další změnu konformace cyklodextrinu kromě uzavření? Bylo by dobré ukázat i iniciální konformace všech cyklodextrinů s adamantanem pro přímé porovnání.

Je uvedeno několik zdůvodnění, proč G_{exp} jsou vyšší než vypočtené u inhibitorů proteázy Mpro. Je možné, že v reálné struktuře nebudou jen protonace na ϵ -dusíku, ale budou kombinovány s δ -dusíkem, čímž se hodnota volné energie dále zvýší oproti výsledkům na ϵ -dusíku?

Práci doporučuji nedoporučuji

uznat jako diplomovou.

Navrhuji hodnocení stupněm: výborně velmi dobře dobře neprospěl/a

Místo, datum a podpis oponenta:

Praha, 6. 6. 2023

doc. RNDr. Miroslav Pospíšil, Ph.D.