Posudek práce

předložené na Matematicko-fyzikální fakultě
Univerzity Karlovy

☒posudek vedoucího ❑ posudek oponenta
❑ bakalářské práce ☒ diplomové práce

Autor/ka: **Bc. Martin Hanák**
Název práce: **Počítačové modelování inhibice SARS-CoV-2 proteázy**
Studijní program a obor: **Biofyzika a chemická fyzika (FBCHPT)**
Specializace: **Teoretická biofyzika a chemická fyzika**
Rok odevzdání: **2023**

Jméno a tituly vedoucího: **RNDr. Ivan Barvík, Ph.D.**
Pracoviště: **Fyzikální ústav MFF UK**
Kontaktní e-mail: **ibarvik@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 vedoucího:

Diplomová práce M. Hanáka byla zaměřena na aktuální téma - racionální design potenciálních inhibitorů koronavirové proteázy. Cílem bylo vypočíst vazebné volné energie vybraných inhibitorů prostřednictvím molekulárně-dynamických (MD) simulací a získat tak nástroj, který umožní fyzikálně korektním způsobem vybrat ze souboru ligandů (navržených např. prostřednictvím softwarového balíku AutoGrow) nejúčinnější látky.

Jednalo se o velmi nesnadný úkol hned z několika důvodů. Koronavirová proteáza štípe virový polyprotein v 11 různých místech a její aktivní místo je proto velmi flexibilní. Tím se liší od modelových proteinů či enzymů, pro které jsou výpočty vazebné volné energie většinou prováděny. Inhibitory koronavirové proteázy jsou přitom analoga peptidů. Tj. poměrně velké a flexibilní molekuly. To je opět velmi daleko od malých rigidních inhibitorů obvykle studovaných v literatuře.

Výpočty vazebné volné energie jsou náročné na hardwarové prostředky. Zde bylo cílem získat výsledek v co možná nejkratším čase (ideálně během několika hodin namísto mnoha dnů či dokonce týdnů). Namísto dlouhých rovnovážných MD simulací proto M. Hanák spouštěl v superpočítačovém MetaCentru velké množství paralelně vykonávaných krátkých nerovnovážných MD běhů a následně aplikoval tzv. Jarzynského rovnost či Crooksův fluktuační teorém, aby získal výslednou vazebnou volnou energii. M. Hanák tuto metodiku nejprve pečlivě odladil na menších modelových systémech, které byly systematicky voleny tak, aby jejich komplexnost narůstala a teprve poté ji aplikoval na velké a složité komplexy koronavirové proteázy a jejích inhibitorů.

Výpočty hydratační volné energie postranních řetězců aminokyselin posloužily k prověření kvality silového pole CGenFF (použitého pro ligandy). Kromě toho byla provedena reparametrizace tohoto silového pole prostřednictvím ab initio kvantově-chemických výpočtů. MD simulace komplexu éterové koruny a draslíku posloužily k odladění simulačních parametrů pro alchymistické výpočty vazebné volné energie prostřednictvím tzv. termodynamických cyklů, jakož i pro nalezení optimálního přístupu k výpočtu tzv. korekce na standardní stav. Následně byl postup aplikován na komplexy cyklodextrinů a adamantánů a bylo ověřeno, že vypočtené vazebné volné energie odpovídají referenčním hodnotám z experimentu. Optimalizovaná metoda výpočtu vazebné volné energie prostřednictvím tzv. dvojité anihilace byla následně aplikována na dva soubory inhibitorů koronavirové proteázy.

M. Hanák se v průběhu řešení diplomové práce naučil pracovat se softwarovým balíkem NAMD, který umožňuje provádět MD simulace komplexních biomolekulárních systémů, naučil se parametrizovat tzv. silová pole prostřednictvím ab initio kvantově-chemických výpočtů, vizualizovat a analyzovat výsledky MD simulací prostřednictvím softwarových balíků VMD či UCSF Chimera atd. Vytvořil zhruba 200 skriptů (často velmi obsáhlých), které mu umožnily spouštět 100-1000 úloh naráz a také stejně velké množství výsledných trajektorií najednou efektivně analyzovat. V superpočítačovém MetaCentru díky tomu realizoval enormní množství výpočtů (spustil cca. 140.000 úloh a propočítal zhruba 180.000 CPU-dnů).

M. Hanák se diplomové práci věnoval opravdu velmi svědomitě a se zcela nevšedním zaujetím a nasazením. Při řešení dílčích problémů projevil velkou samostatnost a kreativitu. Je nesporné, že pokud by se rozhodnul věnovat samostatné vědecké práci, měl by pro to všechny předpoklady.

Případné otázky při obhajobě a náměty do diskuze:

Práci
☒ doporučuji
❑ nedoporučuji
uznat jako **diplomovou.**

Navrhuji hodnocení stupněm:
☒ výborně ❑ velmi dobře ❑ dobře ❑ neprospěl/a

Místo, datum a podpis vedoucího:

Praha, 6. 6. 2023, RNDr. Ivan Barvík, PhD