

Oponentský posudek diplomové práce Bc. Magdalény Nejedlé

Molekulové simulace acidobazických vlastností krátkých peptidů a peptidu A β -(1–42)

Molecular simulation of acid-base properties of short peptides and the A β -(1–42) Peptide

Předložená diplomová práce obsahuje mezoskopické počítačové simulace peptidů pomocí kombinace molekulové dynamiky a metody Monte Carlo. Cílem práce je studium acidobazických rovnováh v roztocích peptidů. Autorka v rámci hrubozrnného (CG) modelu peptidů stanovila stupně ionizace jejich jednotlivých postranních řetězců, hodnoty jejich efektivních pKa a Hillovy koeficienty. Získané výsledky porovnávala s publikovanými daty.

Na úvod je stručně vysvětlena motivace této studie. Vzhledem k tomu, že amyloid beta je hlavní složkou plaků, které byly nalezeny v mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou, je v současnosti věnována značná pozornost stabilitě a podmínkám vzniku rozpustných oligopeptidových struktur. Autorka proto studovala, za jakých podmínek dochází k adsorpci peptidu A β -(1-42) na nabitý povrch, protože adsorpce amyloidu (např. na nabitou nanočástici) může být cestou, jak zabránit jeho agregaci.

Další kapitola diplomové shrnuje základní fyzikálně chemické teorie a poznatky o chování iontů v roztocích. Závěr této části je věnován acidobazickým rovnováhám v roztocích peptidů, které mohou na postranních řetězcích obsahovat kladně i záporně nabitě skupiny a kde může docházet k jejich vzájemnému ovlivňování.

Konkrétně byly studovány dva systémy: 1) série čtyř pentapeptidů s trvale nabitými koncovými skupinami a s nenabitými koncovými skupinami 2) oligopeptid A β -(1-42) ve volném roztoku a v roztoku u nabitého povrchu. Simulace autorka prováděla pomocí softwaru ESPResSo, pyMBE a Avogadro.

Porovnání výsledků simulací acidobazického chování série čtyř pentapeptidů s publikovanými výsledky atomistických simulací a publikovanými výsledky NMR měření ukázalo, že použitý CG model poskytuje pouze hrubý odhad efektivních pKa postranních řetězců pentapeptidů. Výsledky ovlivňuje volba vstupních parametrů modelu a jejich vhodnějším nastavením by bylo možné získat lepší shodu. Ve druhé části byl model použit ke studiu adsorpce peptidu A β -(1-42) na nabitém povrchu. Předběžné výsledky ukazují, že k adsorpci na povrch dochází při hodnotách pH v interval $1 < \text{pH} < 4$.

Klíčovým přínosem diplomové práce je vypracování CG modelu a otestování několika variant hodnot parametrů, které umožní další rozšíření studie. Autorka prokázala znalost základních teorií acidobazických rovnováh a naučila se pracovat se všemi potřebnými programy. Obrázky jsou dobře zpracovány. Kapitola s výsledky pak demonstruje značné množství odvedené simulační práce. V diplomové práci je občas věnována pozornost některým detailům na úkor důležitějších informací, které naopak postrádám. Především mi chybí v odstavci 4.2.3. vysvětlení algoritmu použitého při simulování disociace ionizovatelných skupin

pomocí Monte Carlo “pohybů” a definice některých v textu použitých veličin, zejména na str. 46 v odstavci 6.2.5. “Probability density”.

Na autorku mám následující otázky:

- 1) Na str. 6 autorka zmiňuje experimentální práci [19], která prokázala vliv kationické nanočástice na fibrilaci amyloidu a na jejímž základě byl na str. 15 navržen simulační box pro simulace peptidu $A\beta$ -(1-42). Proč byl zvolen záporný náboj povrchu?
- 2) V odstavci 4.2.3. na str. 22 není ve vztahu (4.13) definován symbol ΔU . Jaký byl algoritmus použitý při simulaci disociace ionizovatelných skupin pomocí Monte Carlo “pohybů” používající kritérium uvedené v tomto vztahu?
- 3) Co přesně znamenají barevně označené hodnoty v tabulkách 6.2 až 6.8?

V diplomové práci jsem našla několik drobných nesrovnalostí a pár překlepů, které neuvádím: na str. 19 ve vztazích (4.4) a (4.6) by síla neměla záviset na rychlosti na str. 44, obrázek 6.16 se liší popis křivek v obrázku a pod obrázkem

Závěrem konstatuji, že jsem práci prostudovala, doporučuji ji k obhajobě a přes určité výhrady ji hodnotím známkou výborně.

V Praze dne 5. června 2024

Doc. Ing. Zuzana Limpouchová, CSc.