

Posudek práce

předložené na Matematicko-fyzikální fakultě
Univerzity Karlovy

- posudek vedoucího posudek oponenta
 bakalářské práce diplomové práce

Autor: Veronika Vranková
Název práce: Molekulové simulace vlivu intenzivního subTHz elektrického pole na proteiny
Studijní program a obor: Biofyzika a chemická fyzika
Rok odevzdání: 2024

Jméno a tituly oponenta: RNDr. Zdeněk Futera, Ph.D.
Pracoviště: Katedra fyziky, Přírodovědecká fakulta JU v Českých Budějovicích
Kontaktní e-mail: zfutura@prf.jcu.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:

Předložená diplomová práce se zabývá vlivy oscilačních elektrických polí na proteinovou strukturu tubulinového dimeru. Ty jsou studovány metodami počítačových simulací využívajících molekulárně mechanický popis založený na empirických silových polích. Externí pole o různých frekvencích je aplikováno na několik modelů studovaného systému, které jsou propagovány pomocí nerovnovázné molekulární dynamiky s cílem získat dostatečně velký statistický soubor dat. Ty jsou následně analyzovány metodami zaměřenými na strukturní stabilitu (RMSD), flexibilitu (RMSF) a molekulárně-orientační polarizaci dimeru.

Formálně je práce pečlivě zpracována ve stylu vědeckých publikací. Svým rozsahem však značně přesahuje typické diplomové práce. To je způsobeno především rozsáhlou teoretickou částí, která ve svých detailech zbytečně supluje učebnice či skripta (např. podrobný výklad Hamiltonovské mechaniky nebo odvození Nose–Hooverových rovnic). Vzhledem k tomu, že dané metody byly v práci využity v rámci dostupného softwaru a nebyly nijak modifikovány či implementovány, je takto podrobný popis neadekvátní. Naopak, chybějící citace v těchto částech (např. PME a PPME metody, Trotterův rozvoj, propagační algoritmy, odvození zobecněné Liouvillovy rovnice, atd.) snižují kvalitu jinak dobré práce.

Z vědeckého pohledu je práce na velmi dobré úrovni. Výpočetní protokol je vhodně navržen tak, aby byly eliminovány co nejvíce případných artefaktů (použitý model je dostatečně velký, délka simulací značně přesahuje periody aplikovaných polí, různé počáteční podmínky a volba různých směrů polí jsou cíleny na dosažení statisticky relevantních dat, atd.). Výsledné trajektorie jsou pečlivě zpracovány a analyzovány nejen dostupnými softwarovými nástroji, ale též pomocí specializovaných skriptů, které pro tento účel autorka vytvořila. Přestože práce nedochází k jednoznačným závěrům o vlivu a mechanismu působení externích elektrických polí na studovaný systém, poskytuje kvalitních základ pro výzkum v této oblasti.

Autorka předloženou práci jednoznačně prokázala schopnost vědecké činnosti, a proto *doporučuji* tuto práci k obhajobě a navrhuji její ohodnocení stupněm *výborně*.

Komentáře:

- V-rescale termostat, který je implementovaný v programu Gromacs, není triviální škálování rychlostí nevhodné pro vzorkování statistického ensamble, jak je naznačeno v práci, ale jde o stochastický termostat, který je ergodický a umožňuje vzorkování kanonických souborů (*J. Chem. Phys.* 126, 014101 (2007)).
- Obrázek 6.1 kvůli špatně čitelným ručně psaným popiskům neodpovídá jinak dobrému grafickému zpracování práce.
- Slovní popis vlivu aplikovaného pole na RMSD (část 8.2) působí trochu jako „poznámky z lab booku“ a je škoda, že se autorka nepokusila o nějaký koncentrovanější souhrn dat, který by umožňoval lepší vhléd (např. kolorovanou matici frekvence vs. směr pole, kde by byly různě silné efekty vyjádřené barvou jako „heat map“). Podobně by mohly být z jednotlivých grafů shrnuty střední hodnoty RMSD distribucí. Více ilustrativní by mohlo být též zobrazení průměrných RMSD středovaných přes jednotlivé batche a směry.
- Strukturní změny indukované vnějšími poli by bylo vhodné analyzovat pomocí klastrových analýz, na kterých je zpravidla vidět, mezi jakými (meta)stabilními stavy systém prochází a s jakou četností. Elektrická pole často mění prostor těchto stavů a jejich preferenci, což by mohlo přinést lepší vhléd to těchto efektů.

- Jednotky μD v grafech dipólovým momentů (část 8.7) nejsou adekvátní k zobrazovaným datům (hodnoty se pohybují v řádu tisíců, tedy mD).
- Distribuce dipolových momentů (obrázky 8.122, 8.123 a 8.124) se zdají být Gaussovské. Vynešení jejich středních hodnot (ať už pro směry či frekvence aplikovaného pole) by mohlo být více ilustrativní.
- Vliv oscilačních polí na strukturu proteinu by mohl být dobře analyzován pomocí vibračních analýz a spekter. Pohyby flexibilních částí proteinů zpravidla vykazují různé relaxační časy, resp. frekvence, na které by se dalo cílit vhodně zvoleným externím polem.

Případné otázky při obhajobě a náměty do diskuze:

- V práci je uvedeno, že poměrně velký záporný náboj tubulinového dimeru ($-59e$) byl kompenzován kationty sodíku. Byly do roztoku přidány i chloridové anionty, aby byl simulován např. fyziologický roztok? Může koncentrace roztoku ovlivnit strukturní odezvu proteinu na aplikované elektrické pole.
- Kationty sodíku jsou díky svému malému Lennard-Jonesovu poloměru a nominálnímu náboji $+1e$ známé tím, že v simulacích příliš silně interagují se zápornými částmi biomolekul (typicky s karboxyly). Proto se v simulacích často nahrazují draslíky, které mají poloměr větší a vykazují lepší chování, anebo ionty se škálovanými náboji (tzv. ECC model, např. *J.Chem.Phys.* 153, 050901 (2020)). Může použití sodíkových kationtů nějak ovlivnit výsledky studie? Bylo pozorováno (např. pomocí radiálních distribučních funkcí) jejich navazování na proteinové karboxyly?
- V práci je uvedeno, že při frekvencích do 40 GHz dojde k rotaci dimeru tím způsobem, že se jeho dlouhá osa orientuje ve směru aplikovaného pole, přičemž celkový dipól dimeru je na ní přibližně kolmý (část 8.6). Z vysvětlení v části 9.2 není zcela jasné, proč právě tato poloha je při aplikaci nízkofrekvenčních polí preferovaná. Můžete to prosím okomentovat?

Práci:

- doporučuji
 nedoporučuji

uznat jako diplomovou.

Navrhuji hodnocení stupněm:

- výborně velmi dobře dobře neprospěl

Místo, datum a podpis oponenta:

České Budějovice, 13. srpna 2024