



Posudek rigorózní práce Mgr. Ing. Václava Bazgiera

Hlavní náplní předkládané rigorózní práce Mgr. Ing. Václava Bazgiera je studium interakcí vybraných ligandů s receptory vyskytujícími se v biologických systémech pomocí molekulárního dokování. Jedná se o aktuální vědeckou problematiku se širokým dopadem pro praktické aplikace.

Vlastní práce v rozsahu 47 stran je psána v anglickém jazyce, zbytek tvoří příloha 12 vědeckých publikací souvisejících s tématem předkládané disertační práce v solidně impaktovaných recenzovaných mezinárodních vědeckých časopisech, přičemž v jedné práci je dotyčný prvním autorem a v jedné je prvoautorství sdílené. Bohužel u ostatních prací podíl autora na získaných výsledcích není zmíněn- během diskuze prosím o krátký komentář.

Teoretický úvod a metodika práce je zpracován na velmi dobré úrovni a pro nezasvěceného čtenáře poskytne kvalitní oporu v orientování se v problematice molekulového dokování. Cenné je zejména srovnání výhod a nevýhod jednotlivých metod a webové odkazy na příslušné programy, které daný postup využívají.

Vlastní projekty s použitím různých přístupů molekulového dokování ve spojení s experimentem byly uplatněny pro brassinosteroidní receptor, kinázy, cytokininové enzymy, histaminový receptor a sodno/draselnou pumpu. Výsledky jsou podány ve zhuštěné podobě, veskrze však vhodně sumarizují to, čeho bylo během teoretické i experimentální práce dosaženo. Pro mě osobně nejzajímavější kapitola byla věnována vývoji nové skórovací funkce s exponenciální repulzí v rámci programu DOCK, která vylepšuje původní funkci zejména u systémů s úzkým aktivním centrem.

K práci mám následující připomínky a dotazy (ty jsou dále označeny *kurzívou*):

Autor by si měl v psaném projevu dát pozor na správný větný slovosled, navíc některé věty postrádají smysl, či jsou napsány gramaticky chybně nebo poněkud stylisticky neobratně:

Also, the calculation of energy is simplified so that an arbitrary score value is typically used instead of **proper physically sound energy**. - str. 3

This work is mainly focused **on Force-Field** str. 4

is **to computation** of non-bonded interaction str. 4

Data results are interpreted and based on these results is selected the best tip on active site of receptor str. 12

A tak podobně...

Str. 3. „In this chapter, a short theoretical background about the molecular modelling and molecular docking will be presented.“ V textu se mi kapitola věnovanou molekulovému modelování nepodařilo najít.

Str. 4 rov. 2. Označení prvního termu jako “interactions” je poněkud matoucí, včetně jeho popisu. Nejedná se spíš o bond stretching?



Str. 5. rov. 5 – jednotlivé členy v rovnici by si zasloužily bližší vysvětlení.

Str. 6. Prosím o zhodnocení výhod a nevýhod *QM based scoring function* oproti ostatním přístupům.

Str. 8. Prosím o vysvětlení věty „*In some cases it is necessary to optimize the ligand using molecular dynamics*“, navíc citace v této větě odkazuje na kvantově-chemický program *Gaussian*.

Str. 14. V sekvenci obrázků chybí obrázek 3

Str. 15. U obrázku 5, pravá část, chybí popisek. Jakou novou informaci poskytuje oproti levé části obrázku?

Str. 21 dole. Nemá být bázevá funkce $6-311++g(3df,3pf)$ spíše konvenčnější $6-311++g(3df,3pd)$? Jedná se o překlep, nebo byl nějaký speciální důvod pro použití bázevých funkcí pro vodík s vysokým angulárním číslem? Proč byl při studiu použit právě funkcionál *PBE*?

Str. 26., obr. 25. Struktura monomeru spinochromu vypadá na obrázku velmi kompaktně, zatímco u dimeru se zdá, že tomu tak není. Co je důvodem k rozvolnění struktury?

Str. 29 K jak výraznému prodloužení výpočetního času dochází po zahrnutí exponenciální repulze oproti klasickému *LJ* potenciálu? Může tento přístup pro některé systémy selhat? Proč byl k refitování parametrů použit právě program *DOCK*?

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

V Českých Budějovicích, 17. 5. 2018



doc. Mgr. Martin Kabeláč, Ph.D.



OPONENTSKÝ POSUDEK DIZERTAČNÍ PRÁCE MGR. ING. VÁCLAVA BAZGIERA

Dizertační práce Mgr. Ing. Václava Bazgiera se zabývá aplikací molekulárního dokování pro studium interakce ligandů s různými proteinovými cíli a vylepšením skórovací funkce pomocí fyzikálně realističtějšího popisu repulzní interakce. Během svého studia doktorand odvedl nemalé množství práce, jak je ostatně dokladováno i jeho publikační aktivitou. Práce je graficky zdařilá a je zpracována přehledně, přesto se však nemohu ubránit dojmu, že kapitoly Introduction a Methods by mohly jít trochu více do hloubky. Co mi hodně chybí jsou citace v části Methods, takže není jasné, zda zde popisované přístupy byly vyvinuty uchazečem či zda se jedná o již zavedené metody. Co se jazykové úrovně práce týče, je tato, alespoň pokud mohu jako nerodilý mluvčí posoudit, psána pěknou angličtinou, text je srozumitelný a s minimem překlepů.

Ke studentovi mám několik následujících připomínek a otázek.

- 1) Na straně 9 je uvedeno, že hodnoty IC_{50} a K_i lze převádět mezi sebou. Prosím o vyjasnění, co přesně má uchazeč na mysli. Toto tvrzení není tak triviální a bylo by třeba ho doprovodit pár citacemi.
- 2) V práci se občas používají výrazy aktivní a vazebné místo jako záměnné (např. str. 27). Vazebné místo je aktivní místo v případě kompetitivní inhibice, nikoliv však již v případě např. alosterické inhibice. Byly všechny navrhované inhibitory opravdu kompetitivní?
- 3) V několika projektech bylo třeba připravit homologní model cílového proteinu. Mohl by uchazeč ve stručnosti popsat protokol homologního modelování?
- 4) Mám pocit, že především „conformation-wise“ přístup vyžaduje velké množství ruční práce a dodatečných výpočtů, což poněkud otupuje hlavní výhodu dokování, tj. jeho vysokou propustnost. Nebylo by v těchto případech vhodnější použít spíš molekulovou dynamiku?
- 5) Na straně 21 je uvedeno, že výsledky dokování nekorelovaly s experimentálně naměřenými hodnotami IC_{50} . Co je míněno těmi výsledky dokování? Skóre či odhad ΔG ? Proč, podle uchazeče, nebyl pozorován žádný rozumný vztah mezi dokováním a IC_{50} ?
- 6) Zahrnutí flexibility proteinu do dokování je celkem žhavé téma a „ensemble docking“ je jedním z možných přístupů. Proč však byl „ensemble docking“ použit pouze u jednoho projektu (histamin H_1 receptor), nepřinesl by detailnější vhled i v ostatních případech?
- 7) Proč nebyla skórovací funkce expDOCK testována na strukturách z novější databáze DUD-E a byla použita původní databáze DUD, o které je však známo, že trpí různými neduhy?

Na závěr bych si dovilil konstatovat, že autor ve své dizertační práci jednoznačně prokázal tvůrčí schopnosti a předpoklady k samostatné tvořivé práci, práci hodnotím stupněm „A“ – výborně a doporučuji ji k obhajobě.

V Praze, dne 4. května 2018

Doc. Daniel Svozil, Ph.D.