

Univerzita Hradec Králové
Přírodovědecká fakulta
Katedra chemie

Hodnocení bakalářské práce práce

Posudek vedoucího

Jméno autora: Michaela Melíková

Název práce: Computational Analysis of Human Glycogen Synthase Kinase 3 β Structure and Binding Sites

Vedoucí práce: Mgr. et Mgr. Rafael Doležal, Ph.D.

Téma práce: aktuální

Téma bylo v literatuře: diskutuje se o něm

Zaměření práce: počítačová analýza

Práce je zaměřena: teoreticky

Jazyková a stylistická úroveň práce: velmi dobrá úroveň

Rozsah práce: přiměřený

Použitá literatura: aktuální

Počet uváděných titulů: dostatečný

Citace v textu: přiměřená

Statistické zpracování výsledků: odpovídající

Formální stránka práce: odpovídá

Využitelnost pro praxi: střední

Cíl práce: splněn

Úroveň bakalářské práce: odpovídá požadavkům

Konkrétní náměty, připomínky nebo otázky vyžadující doplnění u obhajoby:

Bakalářská práce „Computational Analysis of Human Glycogen Synthase Kinase 3 β Structure and Binding Sites“ se zaměřuje na studium dvou 3D modelů enzymu GSK3- β pomocí metod založených na Voronoiově teselaci a molekulárním dockingu. V teoretické části autorka rozebírá obecnou problematiku struktury a vlastností proteinů, dále uvádí základní popis metod pro počítačový design léčiv, a nakonec představuje charakteristické vlastnosti enzymu GSK3- β . V praktické části autorka popisuje navržené počítačové metody analýzy potenciálních vazebných míst GSK3- β a porovnává získané výsledky. Bakalářská práce je zasazena do kontextu vývoje léčiv Alzheimerovy nemoci, s cílem objasnit možné způsoby inhibice GSK3- β . Text práce je přehledně strukturovaný a uvádí podstatné informace týkající se zvolené problematiky. Práce působí vyváženým dojmem, i když v jejím závěru by mohlo být zařazeno více srovnání mezi geometrickou a energetickou metodikou hledání potenciálních vazebných míst.

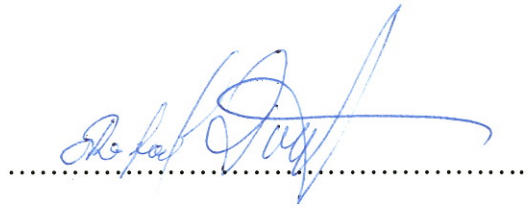
Práci doporučuji k obhajobě.

K obhajobě mám následující otázky:

- 1) V souvislosti s konformační flexibilitou proteinů uvádíte na straně 11, že: „The changes in states are related to shifts in probability of population distribution caused by a multitude of stabilizing and destabilizing interactions [16]“. Mohla byste stručně naznačit, o jaké stavové změny se jedná?
- 2) V rovnici 1 uvádíte koncentraci substrátu S v hranatých závorkách. Jaký mají tyto hranaté závorky v biochemické kinetice význam?
- 3) Při popisu teoretického aparátu využívaného v CADD uvádíte větu (str. 17): „solving Schrödinger equation is feasible only for systems not exceeding hundreds of atoms“. Pro jaké systémy je tedy známé analytické řešení Schrödingerovy rovnice?
- 4) Lipinského pravidlo pěti uvádí určité limity pro vlastnosti biodostupných látek. Je Vaše vyjádření Lipinského pravidla (str. 18): „... Lipinski's “rule of five”: for the molecule to be bioavailable, it should have at most 5 H-bond donors, 10 H-bond acceptors, a molecular mass of 500 Da and a partition coefficient (octanol : water) of 5 [36]“ formálně správné?
- 5) Rozšířením statického energetického přístupu při hledání vazebných míst ve struktuře proteinů jsou molekulárně dynamické simulace (str. 19). Jaké dvě fundamentální fyzikální veličiny figurují jako proměnné v molekulární dynamice, s nimiž se např. při implementaci flexibilního molekulárního dockingu nesetkáváme?
- 6) Při analýze povrchu modelu GSK3- β (PDB ID: 4NM0) (str. 32) bylo 14. potenciální vazebné místo charakterizováno negativním skóre hydrofobicity (-14.5000). Jak lze tuto odlehlou hodnotu vysvětlit?
- 7) Na příkladu výstupu z dokovací úlohy (str. 35) má první a šestý detekovaný vazebný mód rozdíl v predikované afinitě 0.3 kcal/mol, ale hodnotu $RMSD_{l.b.}(1,6)$ mají 15.541Å. Jak byste v tomto případě interpretovala relativně zvýšenou hodnotu $RMSD_{l.b.}(1,6)$ pro 1. a 6. vazebný mód? Co je možné říci o topologii 1. a 6. vazebného módu?
- 8) Pokud porovnáte analýzy vybraných 3D modelů GSK3- β (PDB ID: 4PTE, 4NM0), v čem vidíte přínosy geometrického a energetického přístupu k hledání potenciálních vazebných míst?

Výsledné hodnocení: A - výborně

Datum: 6.6.2016



Podpis vedoucího