

Posudek oponenta habilitační práce

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze
Fakulta chemicko-inženýrská

Habilitační obor	Fyzikální chemie
Uchazeč Habilitační práce	Ing. Filip Lankaš , Ph.D. Modelování mechanických vlastností nukleových kyselin
Oponent Pracoviště	Doc. RNDr. Miroslav Fojta, CSc. Biofyzikální ústav AVČR, v.v.i., Brno

Předložená habilitační práce mapuje část dosavadní vědecké práce Ing. Lankaše zaměřenou na počítačové modelování mechanických vlastností nukleových kyselin (NA). Práce sestává ze souboru deseti vybraných publikací spadajících do této tematiky (z celkem 45 publikací autora uvedených v příloze). Je potřeba říci, že se jedná o vědeckou práci mimořádně kvalitní a úspěšnou. Jak zahrnuté publikace, tak řada dalších byly publikovány ve vesměs vysoce kvalitních mezinárodních recenzovaných časopisech. Přiloženým publikacím předchází přibližně třicetistránkový úvodní text, sestávající z vlastního úvodu a kapitol věnovaných konformačním charakteristikám nukleových kyselinám, mechanickým modelům a molekulové dynamice. V nich čtenář nalezne zavedení základních pojmů popisujících strukturu NA a jejich dynamiku a také popis metodických přístupů používaných autorem při řešení jednotlivých témat (reprezentovaných příloženými publikacemi).

Následující kapitola nazvaná „Aplikace“ je vlastně souborem komentářů a do jisté míry souhrnů příložených publikací. Jako oponent zde musím konstatovat, že tato část práce je poměrně nevyvážená a u některých témat až povrchně sepsaná (příkladem jsou zejména kapitoly 5.3 a 5.4). Podle mého názoru měl autor této kapitole věnovat více pozornosti, uvést více detailů a podrobněji výsledky práce diskutovat v širších souvislostech, a to přesto, že některé detaily lze v příložených publikacích nalézt (konkrétní příklady viz níže v rámci komentářů a dotazů pro diskusi v rámci habilitační přednášky). Mějme totiž na paměti, že se jedná o práci habilitační, ve které by mohl autor vedle prezentace svých vědeckých výsledků využít i prostor pro demonstraci svých schopností pedagogických, v tomto případě sepsáním textu samostatně použitelného jako plnohodnotného zdroje informací např. pro studenty. Z tohoto hlediska je škoda, že této příležitosti autor plně nevyužil (i když z hlediska formálních kritérií pro úspěšnou habilitaci je patrně vše v pořádku).

Dotazy a komentáře oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Ke kapitole 5.3 (modelování alosterických jevů):

Alosterický efekt popisujete jako vliv již navázaného ligandu na vazbu dalšího ligandu, dále však píšete jen o modelování vazby netropsinu na cílovou sekvenci DNA, která indukuje ohyb DNA. O „druhém ligandu“ se v této části již dále nemluví. Jde v tomto případě např. přizpůsobení „tvaru“ molekuly DNA pro následnou vazbu proteinu, který rozpoznává ohyby? Nebo by se alosterický efekt projevil také při vazbě druhé molekuly netropsinu na jiné místo v DNA? Prosím o vyjasnění.

Dále v této části:

-str 22, druhý odst. zdola - „jde typicky o *diaminy*...“ Měl jste zřejmě na mysli (aromatické) *diamidiny*?

-konec stejného odstavce: „Změněná struktura a flexibilita dvoušroubovice DNA pak působí inhibičně na dané patologické procesy“. Můžete upřesnit, co zde máte na mysli pod výrazem „patologické procesy“?

2. Ke kapitole 5.3 (mechanické vlastnosti poškozené DNA)

Můžete specifikovat, jaká konkrétní oxidativní poškození vedou ke vzniku struktur, které v této práci studujete? Jelikož pro vznik příslušných kroslinek je nutná reakce aldehydové skupiny v AP místě s aminoskupinou purinové báze, jde zřejmě o „poškození“ pyrimidinů a příslušná abazická místa v DNA by byla spíše důsledkem činnosti N-glykosyláz v rámci mechanismu opravy excizí báze (tedy meziprodukt opravného procesu) než přímý důsledek oxidativního poškození. Prosím o komentář vztahu ke konkrétním typům poškození a oprav DNA.

Dále by podle mého názoru bylo vhodné při diskusi rozdílných mechanických vlastností obou typů kroslinek diskutovat rozdílnou pozici původní aminoskupiny na adeninu (na C6; v rámci B-DNA směřuje do velkého žlábků) a na guaninu (na C2; směřuje do malého žlábků). Je možno výsledky výpočtů diskutovat v souvislosti s těmito fakty?

3. Ke kapitole 5.2 (modelování A-traktů)

Vámi studovaný symetrický A-trakt, tj. sekvence A₅T₅, může v dvouřetězcové DNA za určitých podmínek vytvořit křížovou strukturu. Zajímalo by mě, zda je obecně možno do

výpočtů zahrnout i tvorbu otevřených lokálních struktur, tj. v tomto případě při působení negativní superhelicity („levotočivé“ torzní síly).

Závěr

Přes výše vyslovené dílčí výhrady konstatuji, že habilitační práce Ing. Filipa Lankaše, PhD., podle mého názoru **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Fyzikální chemie.

V Brně, dne 31.1. 2018



Miroslav Fojta