



Politechnika Wroclawska

Wroclaw, dnia 25 maja 2015 r.

Prof. dr hab. inż. W. Andrzej Sokalski
Wydział Chemiczny
Politechnika Wroclawska
Wyb. Wyspiańskiego 27
50-370 Wroclaw

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Mozolewskiej pt. "Modelowanie teoretyczne białek i ich oddziaływań na różnych poziomach rozdzielczości na przykładzie przewidywania struktury białek oraz wybranych procesów biochemicznych" wykonanej w Katedrze Chemii Teoretycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Adama Liwo przy współudziale jako promotora pomocniczego dr Magdaleny Ślusarz.

Recenzowana praca posiada charakter interdyscyplinarny, z pogranicza chemii obliczeniowej i biologii molekularnej. Jej głównym celem było systematyczne przetestowanie możliwości przewidywania struktury białek przy pomocy opracowanego w Gdańsku gruboziarnistego pola siłowego UNRES oraz



DZIEKANAT
Wydziału Chemii UG

Wpłynęło dn. 29.05.2015
L.dz. 8010-WCH/IP-881/15

zastosowanie tej techniki do modelowania oddziaływań pomiędzy białkami uczestniczącymi w procesie przenoszenia klastrów żelazowo-siarkowych. Dodatkowym celem rozprawy było zbadanie oddziaływań analogów oksytocyny oraz nanorurek węglowych z odpowiednimi receptorami.

Część wstępną pracy stanowi 20 stronicowe wprowadzenie do rozprawy, w którym zawarty jest opis podstawowych pojęć dotyczących funkcji biologicznej białek, procesów ich zwijania oraz oddziaływań z ligandami. Następnie Autorka w 33 stronicowym rozdziale 6.2 kompetentnie przedstawia teoretyczne podstawy stosowanych w rozprawie metod obliczeniowych, w tym opracowanych na Uniwersytecie Gdańskim metod przewidywania struktury białek.

Głównym przedmiotem szczegółowych badań własnych Autorki przedstawionych w 33 stronicowej części rozprawy było testowanie możliwości gruboziarnistego pola siłowego UNRES do przewidywania struktury białek w ramach odbywającego się co dwa lata międzynarodowego eksperymentu CASP, gdzie Autorka rozprawy uczestniczyła w pracy dwóch międzynarodowych zespołów badawczych. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że jest to jedna z niewielu dziedzin nauki w której polskie zespoły badawcze zajmują liczące się miejsce w światowych rankingach. Według mojej wiedzy drugą taką dziedziną jest teoria oddziaływań międzycząsteczkowych.

Uzyskane przez Autorkę wyniki dla białka T0663 zostały wyróżnione w konkursie CASP10 za poprawne odtworzenie upakowania domen. Wyniki zbliżone do struktur doświadczalnych Autorka uzyskała także dla białek T0740, T0684, T0644 oraz T0668, co może świadczyć pozytywnie o przydatności pola UNRES.

Jako odrębny cel badań mgr Mozolewska wybrała przewidywanie struktury białka drożdżowego Isu1. Obiekt badań nie został wybrany przypadkowo, ponieważ białko to pełni ważną rolę w procesie przenoszenia klastrów żelazowo-siarczkowych. Uzyskana została trzeciorzędowa struktura białka Isu1, która umożliwiła Autorce zaproponowanie prawdopodobnej struktury kompleksów Isu1-Jac1 i Isu1-Jac1-Ssq1. Dzięki wprowadzeniu

mutacji punktowych oraz wykorzystaniu informacji literaturowych Autorka mogła wskazać najbardziej prawdopodobne obszary kontaktu badanych białek.

Innym obiektem badań były kompleksy analogów oksytocyny z receptorem uzyskanym drogą modelowania przez homologię. Wykonane przez mgr Mozolewską obliczenia techniką SMD (sterowanej dynamiki molekularnej) umożliwiły wskazanie reszt odpowiedzialnych za najsilniejsze oddziaływania w tym układzie.

Dodatkowo Autorka zbadała jeszcze metodą SMD oddziaływania nanorurki węglowej z receptorem TLR2 wykorzystując pełnoatomowe pole siłowe AMBER12 i model TIP3P dla wody, określając najprawdopodobniejsze miejsce dokowania.

Do najciekawszych wyników przedstawionych w rozprawie można zaliczyć uzyskanie dla kilku białek będących przedmiotem konkursu CASP10 struktur bliskich wynikom doświadczalnym, co wskazuje na przydatność gruboziarnistego pola siłowego UNRES w tym zakresie.

Imponujące są również wyniki uzyskane dla kompleksu trzech białek Isul-Jac1-Ssq1 z uwagi na wielkość badanego układu, nieosiągalne innymi drogami. Pokazuje to, że współczesne metody modelowania molekularnego mogą być cennym narzędziem w badaniu złożonych procesów biologicznych.

Interesujące są również wyniki uzyskane dla analogów oksytocyny i nanorurki węglowej z odpowiednimi receptorami białkowymi, wskazujące na możliwość uzyskiwania drogą sterowanej dynamiki molekularnej użytecznych informacji również dla układów zawierających nanocząsteczki.

Przechodząc do oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Mozolewskiej stwierdzam, że stanowi ona wartościowy wkład w poznanie struktur złożonych białek oraz ich kompleksów jest udokumentowana sześcioma publikacjami z listy filadefijskiej. Doktorantka wykazała się umiejętnością praktycznego stosowania całego spektrum zaawansowanych technik

modelowania molekularnego. Na podkreślenie zasługuje przejrzysta forma rozprawy, oraz jej zwięzła lecz treściwa zawartość.

Ponieważ wyniki uzyskiwane gruboziarnistymi polami siłowymi mogą być zależne od wyboru parametrów uważam, że celowe byłoby uzupełnienie przynajmniej niektórych z przedstawionych wyników o oszacowanie błędów przewidywań strukturalnych względem wartości uzyskiwanych pełnoatomowymi względnie innymi gruboziarnistymi polami siłowymi.

Wymienione wcześniej uwagi mają wyłącznie charakter dyskusyjny i nie podważają wysokiej merytorycznej wartości pracy, zwłaszcza, że duża część wyników została już opublikowana w renomowanych i recenzowanych czasopismach naukowych, takich Proceedings of National Academy US, Journal of Chemical Information and Modeling, Proteins: Structure, Function and Bioinformatics oraz Journal of Molecular Modeling.

Warto podkreślić, że Pracownia Modelowania Molekularnego Uniwersytetu Gdańskiego jest aktualnie jednym z wiodących ośrodków badań struktury białek metodami gruboziarnistymi w skali światowej i prace mgr Mozolewskiej przyczyniły się do utrwalenia znaczącej roli ośrodka gdańskiego w tym zakresie.

W konkluzji uważam, że przedstawiona praca spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 13 ust.1 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14.03.2003 r. oraz Rozporządzeniem MNiSzW z dnia 22.09.2011 rozdział 1 §6 ust. 1 pkt. 4 i wnoszę o dopuszczenie mgr Magdaleny Mozolewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto z uwagi na wartość uzyskanych wyników i wejście do międzynarodowego obiegu informacji 6 prac Autorki o łącznym współczynniku oddziaływania 23.453 proponuję wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

