



**WYDZIAŁ
CHEMII**

Uniwersytet Łódzki

Łódź, dnia 15.08.2023 r.

dr hab. prof. UŁ Michał Cichomski
Katedra Technologii i Chemii Materiałów
Wydział Chemii UŁ

RECENZJA

pracy doktorskiej Pana mgra inż. Jakuba Dąbrowskiego
pt. "Ocena roli wiązań wodorowych w stabilności α -helikalnych peptydów
poprzez symulacje dynamiki molekularnej"

Praca została wykonana pod kierunkiem Pana dr. hab. Arkadiusza Ptaka prof. PP w Zakładzie Fizyki Obliczeniowej i Nanomechaniki na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Fizyki Technicznej Politechniki Poznańskiej.

Tematyka przedstawionej do recenzji dysertacji dotyczy interesującego zagadnienia jakim jest stabilność struktury drugorzędowej peptydów, będącej kluczowym czynnikiem decydującym o zachowaniu oraz funkcji peptydów i białek.

Jak wiadomo wiedza o strukturze układów biologicznych pomaga w określaniu funkcji biomolekuły lub jej poszczególnych części. Zrozumienie mechanizmów funkcjonowania biomolekuł, a w szczególności białek oraz kwasów nukleinowych jest niezmiernie ważne dla możliwości kontroli procesów zachodzących w stanach chorobowych, infekcjach bakteryjnych czy wirusowych jak i również w projektowaniu leków docelowych (ang. target drugs).

Jedną z prac, która prowadzi do lepszego zrozumienia zjawisk fizycznych i chemicznych w strukturze peptydów jest przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska Pana mgra inż. Jakuba Dąbrowskiego. Praca ta dotyczy bowiem wpływu



wiązań wodorowych na stabilność struktury α -helikalnych peptydów: dekaalaniny oraz peptydu o sekwencji AAKA(AEAAKA)₅AC.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została napisana na 113 stronach maszynopisu formatu A4. Składa się z sześciu rozdziałów, podsumowania i wniosków. Całość przedstawionej rozprawy doktorskiej dopełnia wykaz dorobku naukowego doktoranta oraz spisu literatury, rysunków, tabel i wykazu użytych skrótów.

W oparciu o przeprowadzony przegląd literatury, dotyczący szczególnie budowy peptydów, białek oraz ich metod badawczych Autor rozprawy doktorskiej postawił cele badawcze. Pierwszy z nich obejmował określenie stabilności struktury α -helikalnego polipeptydu podczas jego rozciągania ze szczególnym uwzględnieniem roli wiązań wodorowych w stabilizacji struktury przestrzennej. Natomiast drugim celem było wyznaczenie parametrów kinetycznych i energetycznych pojedynczego wiązania wodorowego, takich jak energia aktywacji i jej wkłady entalpowy i entropowy oraz ich wpływ na strukturę polipeptydu.

Do realizacji założonych celów Doktorant zastosował wyniki badań teoretycznych i obliczeniowych. Jako metody badawcze zastosował symulacje dynamiki molekularnej i sterowanej dynamiki molekularnej opartych na polu siłowym. Wykorzystał dodatkowo trzy modele termicznie aktywowanego wyjścia ze studni potencjału (BE, DHS, FNDY), na podstawie których wyznaczył parametry kinetyczne i energetyczne pojedynczego wiązania wodorowego. Dzięki modyfikacji modelu DHS opracował metodykę wyznaczania dodatkowych parametrów energetycznych tzn. składowych energii swobodnej Gibbsa: entalpowej i entropowej. Doktorant przeprowadził również symulacje procesów fizycznych oraz modelowanie struktur biologicznych metodą obliczeniową opartą na polu siłowym - dynamika molekularna (MD) która została zweryfikowana za pomocą algorytmu STRIDE i porównane z wynikami XRD. Za pomocą tych metod Pan mgr inż. Jakub Dąbrowski określił kąty torsyjne oraz długość wiązań wodorowych. Dodatkowo Autor dysertacji dokonał modyfikacji pola CHARMM36 w celu zasymulowania braku istnienia wiązań wodorowych. Na podstawie przeprowadzonych badań oszacował, że struktura modelu bez wiązań wodorowych jest około 6 razy mniej stabilna już po 50 ps symulacji jak i również badany peptyd traci strukturę α -helikalną już



w pierwszych pikosekundach pomiaru. Doktorant zastosował również metody sterowanej dynamiki molekularnej (SMD) w celu wykonania symulacji rozciągania peptydu. Umożliwiło to wyznaczenie stałej sztywności peptydu z i bez sieci wiązań wodorowych i oszacowanie udziału wiązań wodorowych w sztywności peptydu na poziomie $C \approx 67\%$. W przypadku peptydu, AAKA(AEAKA)5AC, przeprowadzono badania dla różnych prędkości rozciągania i różnych temperatur mierząc siłę zrywającą wiązanie wodorowe. Wyznaczono również parametry energetyczne pojedynczego wiązania wodorowego, w tym energię aktywacji oraz energię wiązania. Uzyskane wartości za pomocą symulacji molekularnej są zgodne z danymi literaturowymi. Należy podkreślić iż Autor dysertacji na podstawie swoich badań zauważył iż zastosowanie odpowiedniej prędkości rozciągania wiązań w modelu SMD wpływa na stosowalność tego modelu. Z tego też powodu zawęził stosowalność modelu w zakresie prędkości rozciągania od 10 do 1000 N/s.

Za najbardziej interesującą i aplikacyjną część rozprawy uważam tę poświęconą propozycji modelowania sieci wiązań wodorowych w peptydach oraz przedstawienie propozycji modyfikacji jednego z modeli termicznie aktywowanej wyjścia z studni potencjału (DHS) pozwalającej na wyznaczenie wkładu entalpowego i entropowego pojedynczego wiązania wodorowego. Tak przedstawiona propozycja umożliwi obliczenie oddziaływań międzymolekularnych białko-ligand, dzięki czemu powstaje możliwość kontrolowanego projektowania leków.

Na podstawie otrzymanych wyników i współpracy w ramach zespołu badawczego Pan mgr inż. Jakub Dąbrowski brał udział łącznie w jedenastu konferencjach, jest współautorem trzech publikacji oraz jednego manuskryptu (w przygotowaniu). Brał również udział w szkoleniach związanych z tematyką przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej.

Dysertacja została przygotowana starannie, zarówno od strony edycyjnej, jak i graficznej. Autor nie ustrzegł się kilku błędów czy niedociągnięć o których wspominam jedynie z obowiązku recenzenta. Wymieniam kilka przykładowych z nich: „ucieczka z jamy potencjału”, zbyt długie zdania typu „Należy pamiętać, że algorytmy dopasowania krzywej do danych działają tym dokładniej, im mniej parametrów muszą wyznaczyć, duża liczba parametrów szukanych powoduje błądzenie algorytmu lub wręcz brak możliwości wyznaczenia parametrów dla



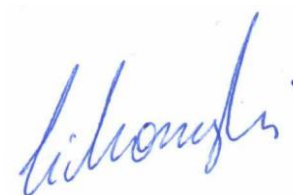
zadanych kryteriów zbieżności.”

Po analizie dysertacji nasuwają się też pytania i uwagi:

- Jakimi założeniami i przybliżeniami kierował się Autor przy modelowaniu analizowanych struktur biologicznych?
- Powołując się na dane XRD czy Doktorant wykonywał je eksperymentalnie czy są to dane literaturowe?
- Czy były wykonywane pomiary zrywania peptydów za pomocą mikroskopii sił atomowych
- Jakie główne parametry Autor brał pod uwagę w algorytmie STRIDE
- Czy w przypadku analizy zrywania pojedynczego wiązania wodorowego jakie jego wartości energii były brane pod uwagę?

Muszę jednak podkreślić, że wymienione uwagi, w niczym nie umniejszają mojej merytorycznej bardzo wysokiej oceny pracy. Jak łatwo zauważyć, powyższe zastrzeżenia dotyczą z reguły drobnych niedociągnięć. W ocenie recenzenta Doktorant wykonał pracę doktorską na bardzo wysokim poziomie naukowym, z wykorzystaniem aktualnych metod i nowoczesnych technik badawczych o charakterze teoretyczno-obliczeniowym.

Podsumowując, przedłożona do recenzji praca doktorska Pana mgr inż. Jakuba Dąbrowskiego w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych, dyscyplinie inżynieria materiałowa, spełnia w mojej opinii wymogi określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789), wnioskuję zatem do Rady Dyscypliny Inżynieria Materiałowa Politechniki Poznańskiej o jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



dr hab. Michał Cichomski prof UŁ

